



ORIGINAL

Valoración del riesgo/beneficio en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. A propósito de una interacción



María Jesús Hernández-Arroyo* y Alfonso Díaz-Madero

Servicio de Farmacia, Gerencia de Atención Primaria de Zamora, Zamora, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 4 de septiembre de 2015

Aceptado el 22 de noviembre de 2015

On-line el 13 de enero de 2016

Palabras clave:

Anticolinérgicos

Inhibidores de la acetilcolinesterasa

Interacciones farmacológicas

Intervención farmacéutica

Seguridad en el paciente

RESUMEN

Introducción: Los fármacos anticolinérgicos reducen la eficacia de los inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACE) y se consideran inapropiados en pacientes de edad avanzada. El objetivo fue conocer la prevalencia de prescripción concomitante de IACE y anticolinérgicos en un Área de Salud, identificar pacientes afectados e informar a los médicos responsables para que valorasen la idoneidad de los tratamientos.

Material y métodos: Estudio descriptivo transversal y observacional de prevalencia. Se seleccionó a pacientes en tratamiento con IACE y algún fármaco anticolinérgico en el primer trimestre de 2015. Para la identificación de anticolinérgicos, se utilizó como referencia la revisión de Durán et al., asignando una puntuación a cada fármaco en función de su potencia anticolinérgica. Se proporcionó a cada médico una nota informativa sobre la interacción, relación de pacientes afectados y recomendaciones.

Resultados: Se incluyó a 486 pacientes, lo que supone el 59,0% sobre el total de pacientes con enfermedad de Alzheimer del área. El 66,0% eran mujeres, el 86,8% mayores de 75 años, con una media de 9,2 fármacos/paciente. El número medio de fármacos anticolinérgicos fue 1,6; el 38,3% de los pacientes tenían prescritos varios fármacos anticolinérgicos y el 23,9% algún fármaco de alta potencia anticolinérgica. Se encontró asociación estadísticamente significativa entre tomar IACE y anticolinérgicos de forma concomitante ($p = 0,000$; OR: 3,9).

Conclusiones: La prevalencia de interacción entre IACE y anticolinérgicos es relevante, considerando que además afecta a población vulnerable. Proporcionar a los médicos información sobre la interacción podría ayudar a la toma de decisiones clínicas, mejorar la seguridad y los resultados en salud de los pacientes.

© 2015 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Risk/benefit assessment in the treatment of Alzheimer's disease. Drug interactions

ABSTRACT

Keywords:

Anticholinergics

Acetylcholinesterase inhibitors

Drug interactions

Pharmaceutical intervention

Patient safety

Introduction: Anticholinergic drugs reduce the efficacy of acetylcholinesterase inhibitors (AChEI) and are inappropriate in elderly patients. The aim of this study is to determine the prevalence rate of prescription AChEI drugs and anticholinergics in a Healthcare Area, to identify the affected patients, and to inform the attending physicians, in order to evaluate the suitability of treatments.

Material and methods: A descriptive cross-sectional observational study of prevalence. Patients on treatment with AChEI and any anticholinergic drug in the first quarter of 2015 were selected. The review of Durán et al. was used as reference to identify anticholinergics, assigning a score to each drug according to its anticholinergic potency. Physicians were provided with a report about the interaction, the list of affected patients, and recommendations.

Results: A total of 486 patients were included in the study, representing 59.0% of total patients with Alzheimer's disease in the Area. There were 66.0% women, and 86.8% of the patients were older than 75 years, and with a mean of 9.2 drugs per patient. The mean number of anticholinergic drugs was 1.6, and 38.3% of patients were prescribed various anticholinergic drugs, with 23.9% on high potency anticholinergic drugs. A statistically significant association was found between taking an anticholinergic and AChEI concomitantly ($P = 0.000$; OR: 3.9).

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: mjharrojo@saludcastillayleon.es, mariajesush84@yahoo.es (M.J. Hernández-Arroyo).

Conclusions: The prevalence of interactions between AChEI and anticholinergic drugs is relevant, considering that it affects vulnerable members of the population. Providing physicians with information about the interaction could help them make clinical decisions, and could improve patient safety, as well as health outcomes.

© 2015 SEGG. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa, progresiva e irreversible relacionada directamente con la edad, que afecta al 5-7% de la población de más de 65 años y casi al 25% de los mayores de 85 años. Es el tipo de demencia más frecuente y representa hasta el 70% de los casos de demencia^{1,2}.

Con la evolución de la enfermedad hay una pérdida progresiva de autonomía en las actividades habituales de la vida diaria. La mayoría de los enfermos presentan, además, síntomas psicológicos y conductuales².

Los objetivos del tratamiento son mejorar la calidad de vida del paciente y del cuidador, retrasar el deterioro cognitivo y prevenir trastornos del estado de ánimo y de la conducta, así como posibles complicaciones (caídas, fracturas o infecciones). Actualmente no se conoce ningún tratamiento capaz de curar o prevenir la EA. Están comercializados en España para su tratamiento sintomático:

- a) Inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACE): donepezilo, rivastigmina y galantamina; autorizados para la EA leve o moderada.
- b) Antagonista no competitivo de los receptores de N-metil D-aspartato: memantina; autorizado para la EA moderada y grave.

Sin embargo, estos medicamentos tan solo consiguen leves mejorías cognitivas y funcionales¹.

Con el fin de tratar comorbilidades asociadas a los IACE, es frecuente la prescripción de fármacos con efectos anticolinérgicos en pacientes con EA³⁻⁵. Su uso contrarresta la modesta eficacia de los IACE^{6,7}, dado que ejercen su efecto farmacológico por un mecanismo de acción opuesto y favorecen la aparición de toxicidad anticolinérgica, que se asocia con múltiples efectos adversos sobre el sistema nervioso, tanto periféricos (sequedad de boca, estreñimiento, retención urinaria o visión borrosa, entre otros) como centrales (delirium y deterioro cognitivo). Por estos motivos se consideran fármacos inapropiados en pacientes de edad avanzada⁸ y con demencia⁹⁻¹¹.

La intensidad de los efectos adversos anticolinérgicos depende de la carga anticolinérgica acumulada en el conjunto de los medicamentos, de la función cognitiva de base y de la variabilidad intraindividual farmacocinética y farmacodinámica¹². Además, no hay que olvidar que el metabolismo y excreción de estos fármacos decrece con la edad, por lo que los pacientes de edad avanzada son más susceptibles de desarrollar efectos adversos.

La determinación *in vitro* de la actividad anticolinérgica sérica se ha considerado durante años el *gold standard* para cuantificar la carga anticolinérgica acumulada en un paciente, sin embargo, es un método caro, no siempre accesible y de difícil interpretación en la práctica clínica. Como alternativa, se han desarrollado y publicado diferentes escalas, como son la Anticholinergic Drug Scale (ADS)¹³, la Anticholinergic Risk Scale (ARS)¹⁴ o la Anticholinergic Cognitive Burden Scale (ACBS)¹⁵, que asignan diferentes puntos a cada fármaco (desde 1 hasta 3) en función de su actividad anticolinérgica (baja, media o alta).

Los objetivos del estudio fueron: conocer la prevalencia de prescripción concomitante de IACE y anticolinérgicos en un Área de

Salud, identificar los pacientes afectados por esta interacción e informar a los médicos responsables, con el fin de que valorasen la idoneidad de los tratamientos y, con ello, mejorar su eficacia y seguridad.

Material y métodos

Estudio descriptivo transversal y observacional de prevalencia que incluyó a pacientes de un Área de Salud, a los que se les dispensó en el primer trimestre de 2015, con receta del Sistema Nacional de Salud (SNS), algún fármaco IACE (rivastigmina, galantamina o donepezilo) y, además, fármacos con efectos anticolinérgicos. Los datos de fármacos dispensados, edad y sexo de los pacientes fueron obtenidos del Sistema de Información de Consumo Farmacéutico Concyli¹⁶, que contiene información sobre especialidades farmacéuticas dispensadas con receta del SNS por las oficinas de farmacia de Castilla y León.

Para seleccionar y clasificar los fármacos con efectos anticolinérgicos, se utilizó como referencia el listado de Durán et al.¹⁷, al que se añadieron otros identificados en Micromedex^{®18} y se excluyeron los de uso hospitalario y los que no están comercializados ni financiados en España. La relación final de fármacos con alta y baja potencia anticolinérgica utilizada para este estudio se muestra en la [tabla 1](#).

Para cuantificar la exposición total del paciente a los fármacos anticolinérgicos (carga anticolinérgica acumulada por paciente), se asignó una puntuación a cada fármaco en función de su potencia anticolinérgica (1: baja potencia; 2: alta potencia).

Desde el Servicio de Farmacia de Atención Primaria se envió a cada médico, en mayo de 2015, una nota informativa sobre la interacción y los fármacos comercializados y financiados en España con efectos anticolinérgicos clínicamente significativos clasificados en función de su potencia. Además, la nota contenía recomendaciones para optimizar la farmacoterapia en la EA y la relación de pacientes de su cupo afectados por la interacción, con el fin de que se realizara una revisión de la eficacia e idoneidad de estos tratamientos. En esa relación se incluyeron para cada paciente: código de identificación de paciente, edad, sexo y los fármacos IACE y anticolinérgicos prescritos en el periodo estudiado.

Por otro lado, se analizó a través del programa Concyli¹⁶ si en los meses postintervención (junio-julio de 2015) se había reducido o eliminado la carga anticolinérgica de los pacientes, o bien, se había eliminado el IACE.

Con el fin de establecer si existe correlación entre tomar IACE y anticolinérgicos de forma concomitante, se realizó un análisis sobre la prescripción de estos fármacos en mayores de 65 años.

En el análisis estadístico se utilizó la media, la desviación estándar (DE) y el intervalo de confianza (IC) del 95% para las variables continuas y los porcentajes para las categóricas. El coeficiente de correlación de Spearman se utilizó para estudiar la relación entre variables cuantitativas y el test chi-cuadrado de Pearson para estudiar la relación entre variables categóricas. La prueba U de Mann-Whitney se utilizó para la comparación de medias entre poblaciones independientes. Para realizar los análisis estadísticos se utilizó el programa IBM SPSS Statistics para Windows (versión 23.0.0.0)¹⁹.

Tabla 1
Fármacos con efectos anticolinérgicos

Alta potencia	Baja potencia
Acilidinio bromuro	Amantadina
Amitriptilina	Baclofeno
Atropina	Bromocriptina
Biperideno	Carbamazepina
Butilescopolamina	Cetirizina
Clomipramina	Citalopram
Clorpromazina	Clonazepam
Clozapina	Codeína
Dexclorfeniramina	Ciclobenzaprina
Doxepina	Diazepam
Escopolamina	Disopiramida
Fesoterodina	Domperidona
Flufenazina	Entacapon
Glicopirronio bromuro	Fentanilo
Hidroxizina	Fexofenadina
Imipramina	Fluoxetina
Ipratropio	Fluvoxamina
Levomopromazina	Haloperidol
Mebeverina	Ketorolaco
Mepiramina	Litio
Nortriptilina	Loratadina
Oxibutinina	Meperidina
Pinaverio bromuro	Metadona
Prociclidina	Metocarbamol
Tiotropio bromuro	Mirtazapina
Tizanidina	Morfina
Tolterodina	Olanzapina
Trihexifenidilo	Oxcarbazepina
Trimipramina	Oxicodona
	Paroxetina
	Pimozida
	Quetiapina
	Ranitidina
	Risperidona
	Teofilina
	Tramadol
	Trazodona
	Triazolam

Fuente: clasificación modificada de Durán et al.¹⁷.

Resultados

En el estudio se incluyó a 486 pacientes de cualquier edad en tratamiento con IACE y algún fármaco anticolinérgico, lo que supone el 59,0% sobre el total de pacientes con EA en tratamiento con IACE del Área de Salud; 247 pacientes (50,8%) estaban siendo tratados con rivastigmina. Las características de los pacientes se muestran en la [tabla 2](#).

En la muestra analizada se registraron 759 fármacos anticolinérgicos. El número medio de fármacos anticolinérgicos por paciente fue 1,6 (DE: 0,85; IC 95%: 1,49-1,64), con un máximo de 5. Un total de 300 (61,7%) pacientes tenían prescrito un fármaco anticolinérgico, 121 (24,9%) 2 y 65 (13,4%) 3 o más, con una relación inversa entre el número de fármacos anticolinérgicos y la edad ($\rho = -0,125$; $p = 0,006$). No se encontraron diferencias estadísticamente

Tabla 2
Características de la muestra de pacientes

Características	N (%)	Media	DE (IC del 95%)
Edad (años)	–	81,9	6,7 (81,3-82,5)
50-64 años	11 (2,3)	–	–
65-74 años	53 (10,9)	–	–
75-84 años	240 (49,4)	–	–
≥85 años	182 (37,4)	–	–
Mujeres	321 (66,0)	–	–
Medicamentos/paciente	–	9,2	3,7 (8,9-9,5)

DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza; N: frecuencia.

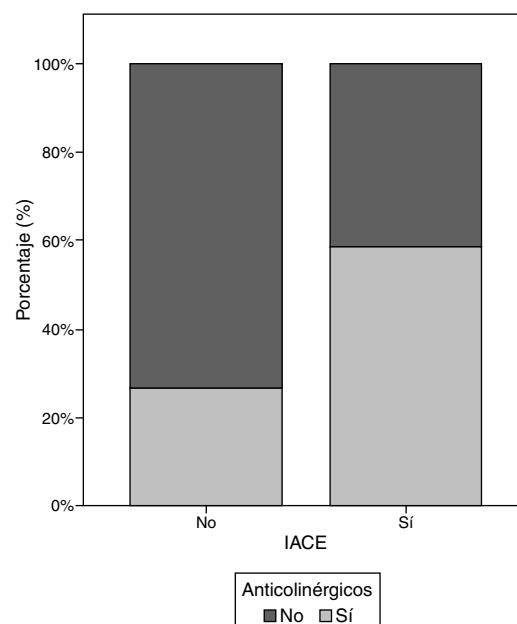
Tabla 3
Fármacos con efectos anticolinérgicos prescritos con mayor frecuencia

Fármaco	Potencia	Pacientes N (%)
Trazodona	Baja	139 (28,6)
Quetiapina	Baja	123 (25,3)
Risperidona	Baja	75 (15,4)
Citalopram	Baja	50 (10,3)
Mirtazapina	Baja	40 (8,2)
Clonazepam	Baja	38 (7,8)
Haloperidol	Baja	35 (7,2)
Mepiramina	Alta	35 (7,2)
Ranitidina	Baja	26 (5,3)
Paroxetina	Baja	21 (4,3)
Ipratropio bromuro	Alta	20 (4,1)
Cetirizina	Baja	18 (3,7)
Olanzapina	Baja	17 (3,5)
Tiotropio bromuro	Alta	16 (3,3)
Fentanilo	Baja	14 (2,9)
Diazepam	Baja	10 (2,1)
Tolterodina	Alta	10 (2,1)
Fesoterodina	Alta	8 (1,6)
Domperidona	Baja	7 (1,4)
Amitriptilina	Alta	7 (1,4)
Hidroxizina	Alta	7 (1,4)

significativas en el número de fármacos anticolinérgicos ($p = 0,474$) entre mujeres y hombres.

En la [tabla 3](#) se muestran los fármacos anticolinérgicos más frecuentemente implicados y su potencia. Cabe destacar que 116 pacientes (23,9%) tenían prescrito algún fármaco de alta potencia anticolinérgica y, en cuanto a la carga anticolinérgica acumulada por paciente, 442 (90,9%) obtuvieron una puntuación entre 1 y 3 (1 = 255 [52,5%] pacientes; 2 = 127 [26,1%] pacientes y 3 = 60 [12,3%] pacientes) y 44 (9,1%) obtuvieron una puntuación entre 4 y 6 (4 = 30 [6,2%] pacientes; 5 = 8 [1,6%] pacientes y 6 = 6 [1,2%] pacientes); estos últimos, con un promedio de 80,3 años y 3,5 fármacos anticolinérgicos/paciente.

En la población mayor de 65 años, se encontró una asociación estadísticamente significativa entre tomar IACE y tomar anticolinérgicos de forma concomitante ($p = 0,000$) (ver [fig. 1](#)). Es más probable tomar anticolinérgicos entre quienes toman IACE que entre los que no toman IACE (OR = 3,9; IC = [3,4-4,6]).

**Figura 1.** Análisis de la prescripción de IACE y anticolinérgicos en pacientes mayores de 65 años ($n = 42.972$).

IACE: inhibidores de la acetilcolinesterasa.

Se comunicó, al total de médicos de Atención Primaria del Área (213), la nota informativa con recomendaciones y la relación de pacientes de su cupo afectados por la interacción. El análisis realizado en el mes de julio reveló que a 85 (17,5%) pacientes (edad media: $82,3 \pm 6,2$ años) se les retiraron todos los fármacos anticolinérgicos y a 70 (14,4%) (edad media: $83,1 \pm 7,3$ años) los IACE, y que desapareció la interacción en 155 (31,9%) de los pacientes comunicados. A 49 (10,1%) pacientes se les retiró algún fármaco anticolinérgico, lo que disminuyó la carga total del tratamiento. Los pacientes con carga anticolinérgica acumulada más elevada (de 4 a 6), la redujeron una media de 1,5 puntos. El número de fármacos anticolinérgicos/paciente también se redujo: a 2,2.

Se retiraron un total de 129 fármacos anticolinérgicos. Los más frecuentes fueron trazodona ($n = 20$; 15,5%), mepifilina ($n = 19$; 14,7%), risperidona ($n = 15$; 11,6%) y haloperidol ($n = 15$; 11,6%). Los antipsicóticos ($n = 45$; 34,9%), antidepresivos ($n = 32$; 24,8%) y broncodilatadores ($n = 29$; 22,5%) fueron los grupos terapéuticos más frecuentemente eliminados.

Discusión

Los medicamentos anticolinérgicos pueden producir alteraciones cognitivas, delirium y caídas. Los pacientes de edad avanzada son los más susceptibles de sufrir estos efectos. A pesar de ello, diferentes estudios epidemiológicos apuntan a que aproximadamente el 50% de las personas mayores están en tratamiento con estos fármacos (en el área de estudio, el 27%) y que con frecuencia, se prescriben simultáneamente varios en un mismo paciente¹⁰.

Por otro lado, es habitual la utilización de anticolinérgicos en pacientes con EA, lo que puede contrarrestar el modesto efecto terapéutico de los anticolinesterásicos y exacerbar el declinar cognitivo^{4,20}. En este sentido, varios estudios han tratado de estimar la prevalencia de la asociación: un estudio australiano reveló que el 32% de los pacientes que iniciaron tratamiento con IACE también recibieron de forma concomitante, durante 28 semanas, al menos un fármaco anticolinérgico, con incremento de su uso tras el inicio del anticolinesterásico²¹. Otro análisis prospectivo, que incluyó una cohorte de 28.961 pacientes canadienses, reportó una prevalencia de en torno al 37%²². En nuestro estudio, casi el 60% de los pacientes del Área de Salud tratados con IACE estaban, además, en tratamiento con fármacos anticolinérgicos. El 86,8% eran mayores de 75 años y estaban polimedicados (más de 9 fármacos por paciente). Además de encontrar que esta asociación es estadísticamente significativa, se observó que el riesgo de estar en tratamiento con fármacos anticolinérgicos es 4 veces mayor en los pacientes que toman IACE, por lo que es posible que algunos anticolinérgicos (por ejemplo: antiespasmódicos gastrointestinales o urinarios) se prescriban con el fin de manejar ciertos efectos adversos de los IACE.

Aproximadamente el 25% de los pacientes analizados tenían prescritos simultáneamente 2 anticolinérgicos y más del 13% tenían más de 3. Con relación a lo anterior, un reciente estudio de cohortes relacionó el consumo de fármacos anticolinérgicos con mayor riesgo de hospitalización por delirium o demencia: el riesgo era 2,6 veces mayor en los pacientes que tomaban 2, y casi 4 veces mayor en los que tomaban 3 o más²³.

Con el fin de estimar la carga anticolinérgica acumulada en el paciente y predecir el riesgo de efectos adversos a nivel central, se han publicado diversas escalas^{13–15} y un método *in vitro*. Dichas escalas otorgan a cada fármaco de 0 a 3 puntos en función de su potencia anticolinérgica, sin embargo, simplifican los complejos mecanismos farmacológicos al no tener en cuenta las particularidades de cada paciente (función renal y hepática, comorbilidades, otros tratamientos, etc.), lo que resulta especialmente problemático en las personas mayores. Además, no han sido estandarizadas

y no existe consenso ni en la selección de los fármacos incluidos ni en su clasificación. Tampoco hay consenso en el impacto de las distintas vías de administración, ya que algunas escalas han excluido los que se administran por vía tópica, oftálmica, ótica e inhalatoria.

Para la selección de fármacos anticolinérgicos en nuestro estudio, se ha utilizado como referencia la revisión publicada recientemente por Durán et al.¹⁷, que incluye una lista de 100 fármacos con efectos anticolinérgicos clínicamente relevantes, basada en el análisis y consenso de 7 escalas de riesgo descritas en la literatura. La lista se ha modificado para adaptarla al ámbito de Atención Primaria.

Con relación a la carga anticolinérgica acumulada, un estudio europeo publicado recientemente, con seguimiento de más de 20.000 pacientes durante 11 años, identificó una relación directa entre la intensidad de la exposición a anticolinérgicos y la mortalidad cardiovascular y por todas las causas²⁴.

En nuestro estudio, más del 38% de los pacientes tenían prescritos varios fármacos inapropiados tanto para su edad como para su enfermedad y casi un 50% presentaban una carga anticolinérgica que podría considerarse clínicamente significativa (igual o superior a 2), que supone la toma de uno o varios fármacos de alta potencia o varios fármacos de baja potencia.

Resulta difícil comparar nuestros resultados con estudios ya publicados, debido a que se ha utilizado una escala de riesgo diferente. Ello implica distintos fármacos seleccionados, distintas categorías de riesgo y diferente puntuación en función de la potencia anticolinérgica.

Los grupos terapéuticos más frecuentemente implicados en la interacción con los IACE fueron antidepresivos (37,0%) y antipsicóticos (31,9%), resultado similar a lo descrito por otros autores²⁵. No es de extrañar si tenemos en cuenta que los síntomas conductuales y psicológicos son muy frecuentes en la EA.

Sin embargo, los antidepresivos tienen una eficacia controvertida en el tratamiento de la depresión en pacientes con demencia y su uso se ha asociado a la aparición de mayores efectos adversos^{26,27}. Los antipsicóticos, por su parte, se han asociado con efectos adversos cerebrovasculares graves, e incluso muerte^{28,29}.

Le siguen a estos grupos farmacológicos, antihistamínicos (8%), benzodiacepinas (6,3%) y broncodilatadores anticolinérgicos por vía inhalatoria (5,5%). Es ampliamente conocido que los antihistamínicos de primera generación y el uso prolongado de benzodiacepinas de vida media larga se consideran potencialmente inapropiados en pacientes de edad avanzada por aumentar, entre otras cosas, el riesgo de delirium, caídas y fracturas; sin embargo, su uso continúa siendo muy frecuente, incluso en pacientes con deterioro cognitivo. En cuanto a los broncodilatadores anticolinérgicos, si bien es cierto que ejercen su mecanismo de acción bloqueando los receptores muscarínicos, la mayoría de las escalas de riesgo no los incluyen por no considerar la vía inhalatoria con suficiente impacto a nivel sistémico.

Los fármacos que se prescriben específicamente por sus propiedades anticolinérgicas son bien reconocidos por los médicos (por ejemplo, oxibutinina para tratar la incontinencia urinaria), sin embargo, pueden ser menos conscientes de que algunos medicamentos prescritos para otros fines también tienen propiedades anticolinérgicas. Incluso, medicamentos con propiedades anticolinérgicas menores pueden contribuir a efectos adversos centrales y periféricos si se utilizan en combinación con otros agentes anticolinérgicos.

La iatrogenia y los efectos de la interacción se podrían disminuir si en el momento de la prescripción se valorara la necesidad de utilizar fármacos anticolinérgicos en pacientes con demencia, se evaluara periódicamente su efectividad y se interrumpieran o reemplazaran estos fármacos por otros con menos potencia anticolinérgica.

Por todo ello, la información sobre la interacción entre IACE y anticolinérgicos se comunicó al total de médicos de Atención Primaria del Área de Salud. Cabe destacar que, según el análisis realizado posteriormente, se retiró la interacción a casi un 32% de los pacientes, bien porque se retiraron los fármacos anticolinérgicos (14,4%), bien porque se retiró el IACE (17,5%) y, en algo más de un 10% de los pacientes, se redujo la carga anticolinérgica acumulada en el tratamiento. No podemos asegurar que todos estos cambios los haya realizado el médico de Atención Primaria ni que se hayan producido como consecuencia de la intervención, sin embargo, puede que la información y las recomendaciones, así como la valoración de la eficacia de estos tratamientos, se hayan tenido en cuenta, dado que la mayoría de los fármacos retirados son de prescripción crónica (antidepresivos, antipsicóticos y los propios IACE).

Dentro de las limitaciones del estudio está el hecho de que solo se identificó a pacientes a los que se les prescribió en receta del SNS entre enero-marzo de 2015, sin poder valorar el riesgo en pacientes del ámbito privado, en los que retiraron fármacos anticolinérgicos no financiados (por ejemplo, difenhidramina para el insomnio, o clorfenamina para procesos alérgicos), en los que no retiraron sus medicamentos en los meses de estudio o en los que fue imposible su identificación por ser recetas de médicos de Atención Especializada o prescripción manual. Tampoco se tuvo en cuenta la duración del tratamiento concomitante.

Por otro lado, para hacer una mejor estimación de la potencia anticolinérgica de cada fármaco, habría que considerar las dosis con efectos clínicamente relevantes y el impacto de la vía de administración. Además, sería necesario que en futuras investigaciones se evaluaran los resultados en salud o el riesgo de hospitalización, para conocer el alcance y relevancia clínica de estos hallazgos.

Para concluir, la prevalencia de interacción entre IACE y anticolinérgicos en el Área de Salud es relevante (50,9%), considerando que además afecta a población vulnerable. Los resultados del estudio ponen en evidencia la necesidad de implantar sistemas de apoyo a la prescripción que alerten de la interacción y sus consecuencias. Mientras tanto, proporcionar a los médicos información basada en la evidencia disponible sobre la interacción, los fármacos implicados y su potencia anticolinérgica podría ser una herramienta de ayuda a la toma de decisiones clínicas que permitiría mejorar la seguridad y los resultados en salud de los pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores expresamos que no hay conflicto de intereses al redactar el manuscrito.

Agradecimientos

A Rosa Sepúlveda Correa, profesora contratada, doctora del Departamento de Estadística de la Universidad de Salamanca, por el apoyo en los análisis estadísticos.

Bibliografía

- Osakidetza Consejo de redacción. Enfermedad de Alzheimer. Información farmacoterapéutica de la comarca (INFAC) [Internet]. 2010. [18 May 2015]. Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.eus/r85-ckserv01/eu/contenidos/informacion/cevime_infac/eu_miez/adjuntos/infac.v18.n6.pdf
- Grupo de trabajo de la Guía de práctica clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Guía de práctica clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias [versión resumida]. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) de Catalunya; 2010. Guías de práctica clínica en el SNS: AIAQS N.º 2009/07. Disponible en: http://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/1272/gpc_atencion_integral_alzheimer_demencias.2010.cas.pdf?sequence=1
- 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.
- Lu C, Tune LE. Chronic exposure to anticholinergic medications adversely affects the course of Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry.* 2003;11:458–61.
- Johnell K, Fastbom J. Concurrent use of anticholinergic drugs and cholinesterase inhibitors: Register-based study of over 700,000 elderly patients. *Drugs Aging.* 2008;25:871–7.
- Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;CD005593.
- Sink KM, Thomas J, Xu H, Craig B, Kritchevsky S, Sands LP. Dual use of bladder anticholinergics and cholinesterase inhibitors: Long-term functional and cognitive outcomes. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56:847–53.
- The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society Updated beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60:616–31.
- Gray SL, Anderson ML, Dublin S, Hanlon JT, Hubbard R, Walker R, et al. Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: A prospective cohort study. *JAMA Intern Med.* 2015;175:401–7.
- 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.
- López-Álvarez J, Zea Sevilla MA, Agüera Ortiz L, Fernández Blázquez MÁ, Valentí Soler M, Martínez-Martín P. Effect of anticholinergic drugs on cognitive impairment in the elderly. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2015;8:35–43.
- Lechevallier-Michel N, Molimard M, Dartigues J-F, 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.
- 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.
- Malaz Boustani NC. Impact of anticholinergics on the aging brain: A review and practical application. *Aging Health.* 2008;4:311–20.
- CONCYLIA. Sistema de información de farmacia de la Gerencia Regional de Salud de Castilla y León.
- Durán CE, Azermat M, Vander Stichele RH. Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69:1485–96.
- Micromedex®. Anticholinergics [Internet]. 2015 [consultado 23 Mar 2015]. Disponible en: <http://www.micromedexsolutions.com/>
- IBM Corp. Released 2014. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp; 2014.
- 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.
- Robinson M, Rowett D, Leverton A, Mabbott V. Changes in utilisation of anticholinergic drugs after initiation of cholinesterase inhibitors. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009;18:659–64.
- Herrmann N, Gill SS, Bell CM, Anderson GM, Bronskill SE, Shulman KI, et al. A population-based study of cholinesterase inhibitor use for dementia. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55:1517–23.
- Kalisch Ellett LM, Pratt NL, Ramsay EN, Barratt JD, Roughead EE. Multiple anticholinergic medication use and risk of hospital admission for confusion or dementia. *J Am Geriatr Soc.* 2014;62:1916–22.
- Myint PK, Fox C, Kwok CS, Luben RN, Wareham NJ, Khaw K-T. Total anticholinergic burden and risk of mortality and cardiovascular disease over 10 years in 21,636 middle-aged and older men and women of EPIC-Norfolk prospective population study. *Age Ageing.* 2015;44:219–25.
- He Z, Ball PA. Can medication management intervention reduce anticholinergic burden (ACB) in the elderly? Encouraging results from a theoretical model. *Int Psychogeriatr IPA.* 2013;25:1425–31.
- Coupland C, Dhiman P, Morris R, Arthur A, Barton G, Hippisley-Cox J. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: Population based cohort study. *BMJ.* 2011;343:d4551.
- Banerjee S, Hellier J, Dewey M, Romeo R, Ballard C, Baldwin R, et al. Sertraline or mirtazapine for depression in dementia (HTA-SADD): A randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2011;378:403–11.
- Setoguchi S, Wang PS, Alan Brookhart M, Canning CF, Kaci L, Schneeweiss S. Potential causes of higher mortality in elderly users of conventional and atypical antipsychotic medications. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56:1644–50.
- Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J, Fischer MA, Mogun DH, Solomon DH, et al. Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. *N Engl J Med.* 2005;353:2335–41.