

## “CARGA ANTICOLINÉRGICA”: ASPECTOS A CONSIDERAR

*De la Calle Riaguas B<sup>1</sup>, Pérez Margallo ME<sup>1</sup>, Romero Martín C<sup>1</sup>, García Esteban B<sup>2</sup>, Berrocal Javato MA  
Residente Servicio de Farmacia<sup>1</sup>. Farmacéutica Especialista de Área<sup>2</sup>  
Servicio de Farmacia del Hospital General Nuestra Señora del Prado. Talavera de la Reina*

*El empleo de fármacos con actividad anticolinérgica es frecuente en la práctica clínica actual. Se calcula que entre un 20 y un 50 % de las personas de edad avanzada con alguna enfermedad crónica tienen prescrito este tipo de fármacos<sup>1</sup>. Dada la repercusión clínica de este grupo de medicamentos, se considera necesario mejorar la prescripción de los mismos para aumentar la seguridad en el paciente.*

### INTRODUCCIÓN

Los fármacos anticolinérgicos son ampliamente prescritos para el tratamiento de numerosas enfermedades, tales como Parkinson, temblor, incontinencia urinaria, úlcera péptica, depresión, psicosis, EPOC y náuseas, entre otras. Actúan sobre receptores localizados en todo el organismo, por lo tanto los efectos secundarios son numerosos.

Varios estudios han demostrado que estos fármacos pueden aumentar el deterioro cognitivo, producir confusión, aumento del riesgo de demencia y empeoramiento de la función cardiovascular.

Las personas de mayor edad son más susceptibles a estos efectos, no sólo por padecer enfermedades que requieran tratamiento con dichos fármacos, sino por sus propias características biológicas, por lo que es el principal grupo de pacientes en el que se debe mejorar la prescripción de los mismos<sup>2,3</sup>.

Hay numerosos tipos y grupos de fármacos con actividad anticolinérgica. En **la tabla 1** se muestran aquellos que presentan mayor riesgo.

**Tabla 1. Grupos con efectos anticolinérgicos<sup>4</sup>**

- Analgésicos	- Antiparkinsonianos
- Antiarrítmicos	- Antivertiginosos
- Antidepresivos	- Benzodiazepinas
- Antiepilépticos	- Broncodilatadores
- Antihistamínicos	- Corticoides
- Antiespasmódicos	- Diuréticos
urinarios y	- Neurolépticos
gastrointestinales	- Opiáceos
- Antihipertensivos	- Relajantes musculares

### ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS ANTICOLINÉRGICOS EN EL ORGANISMO

Los anticolinérgicos son fármacos parasimpaticolíticos, antagonistas competitivos de los receptores de la acetilcolina (muscarínicos y nicotínicos) que, por tanto, actúan inhibiendo las acciones de la acetilcolina debidas a la activación de dichos receptores, presentando los siguientes efectos farmacológicos:

- **A nivel periférico:** inhibición de las secreciones, inhibición del tono peristáltico, del tono del uréter, vejiga y conductos biliares, ciclopejía de larga duración, aumento de la frecuencia cardiaca, relajación del músculo liso y bronquial.
- **A nivel central:** excitación central. A dosis altas pueden llegar a producir parálisis bulbar, insuficiencia respiratoria y coma<sup>2</sup>.

## EFFECTOS ADVERSOS A NIVEL PERIFÉRICO Y CENTRAL.

Los efectos adversos de estos fármacos están en relación con la amplia distribución de subtipos de receptores muscarínicos (M1-M5) en el sistema nervioso central y en el resto del organismo.

Entre los efectos adversos *periféricos* podemos destacar la sequedad de mucosas (ocular y de boca) y piel, parálisis intestinal y vesical, midriasis, visión borrosa, taquicardia e hipertermia.

**A nivel central** pueden causar agitación, confusión y mareo, y a largo plazo deterioro cognitivo, pérdida de memoria e incluso, precipitar la aparición de *delirium*<sup>2</sup>.

Se estima que del 2 al 12 % de los pacientes con **sospecha de demencia** no presentan síndrome demencial, sino que padecen efectos adversos de los medicamentos que consumen<sup>3</sup>.

El abuso de anticolinérgicos puede producir un cuadro tóxico conocido como **síndrome anticolinérgico agudo**, de diagnóstico clínico caracterizado fundamentalmente por la presencia de manifestaciones colinérgicas, dentro de las que destacan midriasis, taquicardia, piel y mucosas secas, fiebre y alteraciones cognitivas. Este riesgo es especialmente significativo en personas de edad avanzada, dado que su organismo genera menos cantidad de acetilcolina<sup>5</sup>.

## ESCALAS Y HERRAMIENTAS PARA MEDIAR LA CARGA ANTICOLINÉRGICA.

Los efectos adversos anticolinérgicos suelen ser resultado del efecto acumulativo de tomar uno o más medicamentos con actividad anticolinérgica o metabolitos con esta actividad. Este efecto acumulativo es denominado **carga anticolinérgica**<sup>6</sup>, que puede estimarse mediante

numerosas escalas, que son listas de medicamentos que clasifican los principios activos según su potencial anticolinérgico. Cada medicamento recibe una puntuación según su actividad. La carga anticolinérgica de un paciente es la suma de la puntuación para cada medicamento y su resultado nos permite estimar el mayor o menor riesgo de sufrir efectos adversos anticolinérgicos<sup>7</sup>.

Generalmente las escalas clasifican la actividad anticolinérgica de los medicamentos en cuatro categorías, que van desde ninguna actividad anticolinérgica (= 0) a actividad anticolinérgica definida/alta (= 3)<sup>8</sup>. No existe una escala estandarizada para medir la carga anticolinérgica. En una revisión sistemática se identificaron 10<sup>6</sup>.

**Tabla 2. Escalas para calcular la carga anticolinérgica<sup>7</sup>**

1. Duran 2013
2. *Anticholinergic Cognitive Burden Scale (ACB)\**
3. *Anticholinergic Drug Scale (ADS)*
4. *Anticholinergic Risk Scale (ARS)\**
5. Chew 2008
6. *Clinician-Rated Anticholinergic (CRAs)\**
7. *Anticholinergic Burden Classification (ABC)\**
8. *Anticholinergic Load Scale (ALS)*
9. *Anticholinergic Activity Scale (AAS)\**
10. *Drug Burden Index (DBI)\**

Las escalas que han demostrado una asociación entre la carga anticolinérgica y los trastornos cognitivos se señalan con un asterisco<sup>7</sup>.

El aspecto crítico de estas herramientas es que difieren en la metodología utilizada en su diseño y desarrollo y, por tanto, hay variaciones en los medicamentos incluidos en las mismas y la puntuación otorgada al principio activo de acuerdo con su potencial anticolinérgico. Debido a esta variabilidad puede haber diferencias en los resultados en un mismo paciente si se emplea una escala u otra<sup>6,7</sup>.

Las escalas validadas más utilizadas son la ACB (**tabla 3**) y la ARS (**tabla 4**). La ACB es la única basada en la actividad farmacológica en suero e *in vitro*, y la que mejor predice los efectos a nivel central y periférico.

**Tabla 3. Escala ACB**

<b>1 punto (Riesgo bajo)</b>		
Alprazolam	Diazepam	Morfina
Aripiprazol	Digoxina	Nifedipino
Atenolol	Fentanilo	Paliperidona
Bupropión	Fluvoxamina	Prednisona
Captopril	Furosemida	Ranitidina
Cetirizina	Haloperidol	Risperidona
Clortalidona	Hidralazina	Teofilina
Clorzepato	Isosorbida	Trazodona
Codeína	Loperamida	Venlafaxina
Colchicina	Loratadina	Warfarina
Desloratadina	Metoprolol	
<b>2 puntos (Riesgo medio)</b>		
Carbamazepina	Ciproheptadina	Oxcarbazepina
Ciclobenzaprina	Meperidina	
<b>3 puntos (Riesgo alto)</b>		
Amitriptilina	Doxilamina	Oxibutinina
Atropina	Escopolamina	Paroxetina
Clorfeniramina	Fesoterodina	Prometazina
Clorpromazina	Hidroxicina	Quetiapina
Clomipramina	Imipramina	Solifenacina
Clozapina	Mepiramina	Tolterodina
Difenhidramina	Nortriptilina	Trimipramina
Dimenhidrato	Olanzapina	Trospio
Doxepina		

*Adaptada de 9*

Se ha desarrollado una herramienta web para medir de forma rápida y fácil la carga anticolinérgica que un paciente recibe en función de su farmacoterapia. Se denomina *Anticolinérgic burden calculador* y es gratuita y de acceso libre a través del enlace: [www.anticholinergicscales.es](http://www.anticholinergicscales.es).

La aplicación facilita en un solo paso el cálculo de la carga anticolinérgica en las diez escalas y clasifica al paciente de *riesgo alto* (valor  $\geq 3$ ), *medio* (2) y *bajo* (1) de presentar efectos adversos anticolinérgicos.

Estas herramientas facilitan a los profesionales la toma de decisiones para evitar los efectos anticolinérgicos de los fármacos.

**Tabla 4. Escala ARS**

<b>1 punto (Riesgo bajo)</b>	<b>2 puntos (Riesgo medio)</b>
Carbidopa-levodopa	Baclofeno
Entacapona	Cetirizina
Haloperidol	Cimetidina
Metoclopramida	Clozapina
Mirtazapina	Loperamida
Paroxetina	Loratadina
Pramipexol	Nortriptilina
Quetiapina	Olanzapina
Ranitidina	Pseudoefedrina
Risperidona	
Selegilina	
Trazodona	
Ziprasidona	
<b>3 puntos (Riesgo alto)</b>	
Amitriptilina	Flufenacina
Atropina	Hidroxicina
Clorfeniramina	Imipramina
Clorpromacina	Oxibutinina
Ciproheptadina	Perfenazina
Difenhidramina	Prometazina

*Adaptada de 10*

### **PACIENTES MÁS VULNERABLES.**

En las personas de edad avanzada se dan circunstancias que pueden agravar los efectos adversos anticolinérgicos, como son el envejecimiento, las comorbilidades y el elevado número de fármacos prescritos<sup>3</sup>. Los efectos adversos cognitivos de los fármacos anticolinérgicos en estos pacientes dependen de la carga anticolinérgica total, la función cognitiva de base y la variabilidad individual farmacocinética y farmacodinámica.

El envejecimiento produce varios efectos fisiológicos como son la disminución del metabolismo y la excreción de los fármacos. El cerebro según envejece tiene menor actividad colinérgica, por lo que a cierta edad es más fácil que se rebase el umbral sintomático por efecto anticolinérgico<sup>3</sup>.

## **RIESGO PARA LA SALUD DE LA CARGA ANTICOLINÉRGICA.**

Se han publicado diversos artículos que relacionan el riesgo de caídas, el deterioro cognitivo y el empeoramiento de la función cardiovascular con la exposición a una carga anticolinérgica alta.

**Caídas.** El riesgo de caídas está asociado con un aumento en la hospitalización, institucionalización y muertes en personas mayores. Además, una limitación en la capacidad de movimiento puede influir en la capacidad de desarrollar las actividades cotidianas, producir aislamiento social y, en definitiva, dependencia.

En una revisión sistemática de 2015 en la que se incluyeron 18 estudios, se investigó la relación entre la carga anticolinérgica y las caídas. Se evidenció que la exposición a la carga anticolinérgica alta se relacionaba con un aumento en el riesgo de caída. Específicamente olanzapina y trazodona doblaban el riesgo de caída mientras que amitriptilina, paroxetina y risperidona no se asociaron con este riesgo<sup>11</sup>.

**Deterioro cognitivo y funcional.** Los síntomas que pueden aparecer en pacientes en tratamiento con fármacos anticolinérgicos son falta de concentración y pérdida de memoria y, en personas con déficit cognitivo, exacerbación de los síntomas cognitivos y deterioro funcional. Existe controversia y grandes diferencias en los resultados de los estudios disponibles en cuanto a los efectos de la carga anticolinérgica sobre el desarrollo de deterioro cognitivo y demencia. Esto se debe a que el grupo de estudio es muy heterogéneo: personas de edad avanzada, polimedicados, con comorbilidades, etc., y a que los criterios de inclusión en los estudios son diferentes. Estas limitaciones pueden afectar a los resultados y a la extrapolación de los mismos.

En una revisión bibliográfica los resultados indican que el tratamiento a largo plazo con fármacos anticolinérgicos puede provocar deterioro cognitivo leve. No obstante, existen datos contradictorios acerca de si existe o no mayor riesgo de demencia<sup>3</sup>.

En un estudio de cohortes se examinó el riesgo de desarrollar demencia con el tratamiento crónico y prolongado de fármacos anticolinérgicos en personas de edad avanzada. Se incluyeron

pacientes mayores de 65 años y sin diagnóstico de demencia al inicio, se evaluó la exposición acumulada en los últimos 10 años y la incidencia de demencia. En un seguimiento de 7,3 años el 23,2% había desarrollado demencia. Se observó que el riesgo de demencia aumentaba al incrementar la dosis y la duración del tratamiento. Los fármacos anticolinérgicos que más se relacionaron con estos efectos fueron los antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos de primera generación y anticolinérgicos urológicos<sup>12</sup>.

**Efectos sobre la enfermedad cardiovascular y la mortalidad.** Se ha observado que existe un impacto negativo de la carga anticolinérgica sobre la enfermedad cardiovascular y la mortalidad en adultos de mediana edad y personas de edad avanzada. Una revisión sistemática sugirió que los broncodilatadores anticolinérgicos por vía inhalatoria (ipratropio y tiotropio) en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica incrementan la incidencia de infarto de miocardio, ictus y mortalidad cardiovascular<sup>13</sup>.

En un estudio publicado recientemente con seguimiento de más de 11 años, se observó una relación directa entre la intensidad de la exposición a anticolinérgicos y la mortalidad por todo tipo de causas y también de la mortalidad cardiovascular. Aquellos pacientes con una carga anticolinérgica ACB > 3 presentaban un riesgo del 59% de sufrir un ictus y un 86% de riesgo de mortalidad frente a aquellos con ACB = 0. Los fármacos más implicados fueron antihistamínicos H1, fármacos para la incontinencia (oxibutinina, tolterodina), antipsicóticos (olanzapina, clorpromacina, clozapina) y antidepresivos tricíclicos (amitriptilina) y paroxetina<sup>14</sup>.

## **RECOMENDACIONES PARA REDUCIR LA CARGA ANTICOLINÉRGICA.**

Se recomienda evitar los fármacos anticolinérgicos en personas de edad avanzada con delirio, demencia y deterioro cognitivo y mental<sup>15</sup>. Además se debe revisar periódicamente el uso de estos fármacos, ya que pueden precipitar o agravar episodios de confusión<sup>16</sup>. Como solución se podrían considerar las siguientes alternativas: a) disminuir la dosis de fármacos con una elevada puntuación; b) cambiar a un fármaco sin actividad anticolinérgica que haga disminuir la carga total (ver **tabla 4**); o c) suspender el tratamiento.

**Tabla 4. Alternativas a los fármacos con elevada carga anticolinérgica**

<i>Grupo farmacológico</i>	<i>Fármacos con elevada carga anticolinérgica</i>	<i>Alternativa</i>
<i>Antihistamínicos H1</i>	Hidroxicina, dexclorfeniramina, difenhidramina	Cetirizina, loratadina
<i>Antihistamínicos H2</i>	Ranitidina o cimetidina	Famotidina
<i>Antiincontinencia</i>		Medidas no farmacológicas
<i>Estimuladores del apetito</i>	Ciproheptadina	Mirtazapina
<i>Opiáceos</i>	Tramadol, buprenorfina	Codeína, morfina
<i>Hipnóticos</i>	Hidroxicina, benzodiazepinas	Trazodona
<i>Antidepresivos tricíclicos</i>		<i>Depresión:</i> ISRS o ISRN <i>Dolor neuropático:</i> gabapentina <i>Insomnio:</i> zolpidem a dosis bajas <i>Insomnio + depresión:</i> trazodona, mirtazapina
<i>ISRS</i>	Fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina	Sertralina, citalopram y escitalopram
<i>Antiparkinsonianos</i>	Biperideno, trihexifenidilo	Disminuir la dosis
<i>Antiepilépticos</i>	Carbamazepina, oxcarbazepina	Ácido valpróico

*Adaptada de 3*

Por otro lado, los fármacos anticolinérgicos antagonizan el efecto de los inhibidores de la acetilcolinesterasa (donepezilo, galantamina y rivastigmina), aumentando la incidencia de demencia

y de enfermedad de Alzheimer, por lo que en pacientes tratados con este tipo de fármacos sería aconsejable retirar el fármaco con efecto anticolinérgico<sup>16</sup>.

## CONCLUSIONES

1. La carga anticolinérgica de los medicamentos debe ser tenida en cuenta, reducida o evitada en población vulnerable, particularmente en pacientes de edad avanzada o con deterioro cognitivo.
2. La carga anticolinérgica puede ser medida con escalas validadas y calculadoras de acceso público.
3. La exposición a una carga anticolinérgica alta se ha relacionado con riesgos importantes; caídas, deterioro cognitivo, empeoramiento de la función cardiovascular e incremento de la mortalidad.
4. Se recomienda el seguimiento y la revisión de los tratamientos con fármacos con actividad anticolinérgica, valorándose la reducción de dosis, su retirada progresiva o la sustitución por alternativas farmacológicas o no farmacológicas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Campbell N, Boustani M, Limbil T, Ott C, Fox C, Maidment I et al. The cognitive impact of anticholinergics: a clinical review. *Clin Interv Aging* 2009; 4:225-33.
2. Arce García P. Asociación entre fármacos anticolinérgicos y deterioro cognitivo. Trabajo de fin de grado: UCM. [Internet] 2018. Disponible en: [www.eprints.ucm.es](http://www.eprints.ucm.es).
3. López Álvarez J, Zea Sevilla MA, Agüera Ortiz L, Fernández Blázquez MA, Valentí Soler M, et al. Efecto de los fármacos anticolinérgicos en el rendimiento cognitivo de las personas mayores. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.)*. 2015; 8(1):35-43.
4. 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.
5. Carrilo R, Ramirez-Rosillo J, Garnica MA, Méndez JA, Esquirol S, Rocha MG et al. Síndrome anticolinérgico. *Rev Invest Sur Med*, 2012;19(4) 248.
6. Durán CE, Azerrmai M, Vander Stichele RH. Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults. *Eur J Clin Pharmacol*. Eur J Clin Pharmacol. 2013;69(7):1485-96
7. Villalba AM, Alfaro ER, Pérez MC, Nieto MD, Santos B. Systematic review on the use of anticholinergic scales in poly pathological patients. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2016; 62:1-8
8. Salahudeen MS, Duffull SB, Nishtala PS. Anticholinergic burden quantified by anticholinergic risk scales and adverse outcomes in older people: a systematic review. *BMC Geriatrics*. 2015; 15:31.
9. Campbell NL, Maidment I, Fox C, Khan B, Boustani M. The 2012 update to the anticholinergic cognitive burden scale. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2013;6:142-143.
10. Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, McGlinchey RE. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Arch Intern Med*. 2008; 168(5):508-13.
11. Ruxton K, Woodman RJ, Mangoni A. Drugs with anticholinergic effects and cognitive impairment, falls and cause mortality in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2015 Aug; 80(2): 209–220.
12. Gray SL, Anderson ML, Dublin S, Hanlon JT, Hubbard R, Walker R. Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study. *JAMA Intern Med*. 2015;175(3):401-7.
13. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2008; 24;300(12):1439-50.
14. Gamble DT, Clark AB, Luben RN, Wareham NJ, Khaw KT, Myint PK. Baseline anticholinergic burden from medications predicts incident fatal and non-fatal stroke in the EPIC-Norfolk general population. *Int J Epidemiol*. 2018; 14. doi: 10.1093/ije/dyx265
15. Mate K, Kerr K, Pond D, Willians E, Marley J, Disler P et al. Impact of multiple low-level Anticholinergic Medications on Anticholinergic Load of Community-dwelling elderly with and without dementia. *Drugs Aging*. 2015; 32:159-167.
16. Aguilera C, Bosch M, Danés I, Llop R. Riesgos de los fármacos anticolinérgicos en personas de edad avanzada. *Butlletí groc*. 2015; 28: 1-4.

---

**Comité de Redacción:** Arroyo Pineda V, Martínez Cruz S, Tejada Cifuentes F, Ibarra Lorente MI, Martí Gil CM, Marco Tejón E, Sáez Valencia G, Vila Torres E, Jiménez de Andrés E.

**Consejo Editorial:** Área de Farmacia, Comisiones de Farmacia y Terapéutica y del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Área Integrada y de las Gerencias de Atención Especializada y Primaria de Toledo.



Edita SESCAM - Área de Farmacia  
burm@sescam.jccm.es  
Avenida Río Guadiana 4. Toledo 45071.  
I.S.S.N.: 2530-8920