



Consecuencias del efecto anticolinérgico en personas mayores

Prof. Marcela Jirón, PhD, MSc.

XIX Congreso Nacional de la
Sociedad de Geriatria y Gerontología de Chile

mjiron@ciq.uchile.cl

Acetilcolina - Anticolinérgicos

- Neurotransmisor responsable de la comunicación entre neuronas y músculos (modular postura y movimiento) y en el cerebro participa en el aprendizaje, la memoria y la función cognitiva
- Existen distintos receptores: $\mu 1$ – $\mu 5$ en SNC y periférico
- Comúnmente los anticolinérgicos son usados para tratar distintas patologías y condiciones clínicas en el AM
 - Parkinson
 - Depresión
 - Psicosis
 - Espasmos musculares
 - Alergias
 - Náuseas
 - Vómitos
 - Excesiva secreción de ácido gástrico
 - Trastornos en la motilidad gastrointestinal
 - Vejiga hiperactiva
 - EPOC

Adulto Mayor

- Múltiples comorbilidades y poliprescripciones desinformadas
- Síndrome geriátricos
- Interacciones entre medicamentos
- Automedicación e incumplimiento de tratamientos
- Variaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas
- Disminución de receptores de acetilcolina y de neuronas colinérgicas
- Polifarmacia
 - 4 veces mas riesgo de EAM
- Mayor vulnerabilidad a EAM, especialmente neurológicos
 - Sedantes
 - Benzodiazepinas
 - Antidepresivos (amitriptilina, entre otros)
 - Antipsicóticos
 - Antiparkinsonianos
 - Antihistamínicos (ranitidina, clorfenamina, etc)
 - Anticolinérgicos (Ach)
 - 48% o mas de los pacientes los reciben
 - Mayor EAM a mayor nº y carga de anticolinérgicos

Síndromes Geriátricos

- Delirium o síndrome confusional agudo
- Alteraciones de la marcha, inestabilidad y caídas
- Incontinencia y retención urinaria
- Estreñimiento e incontinencia fecal
- Demencia, deterioro cognitivo
- Inmovilidad, fragilidad
- Depresión y ansiedad
- Polifarmacia y iatrogenia
- Trastornos del sueño
- Deprivación sensorial
- Problemas en la deglución
- Malnutrición
- Úlceras por presión
- Otros

Todos estos pueden ser a causa directa de medicamentos

Síndromes Geriátricos

- Cambios fisiológicos aumentan la vulnerabilidad por disminución en la reserva fisiológica y de la función de órganos.
- Los síndromes geriátricos:
 - Manifestación (síntomas) de enfermedades con alta prevalencia por efecto acumulado de deterioro y baja reserva fisiológica, de origen multifactorial.
 - El síntoma primario puede no estar relacionado a la patología.
 - Pueden tener una expresión poco habitual y ser responsables de pérdida de capacidad funcional y social
 - La pluripatología dificulta el diagnóstico, y a veces el tratamiento de una condición empeora/enmascara o atenúe el curso de otra.
 - Comúnmente ocasionan una cascada de eventos adversos y polifarmacia

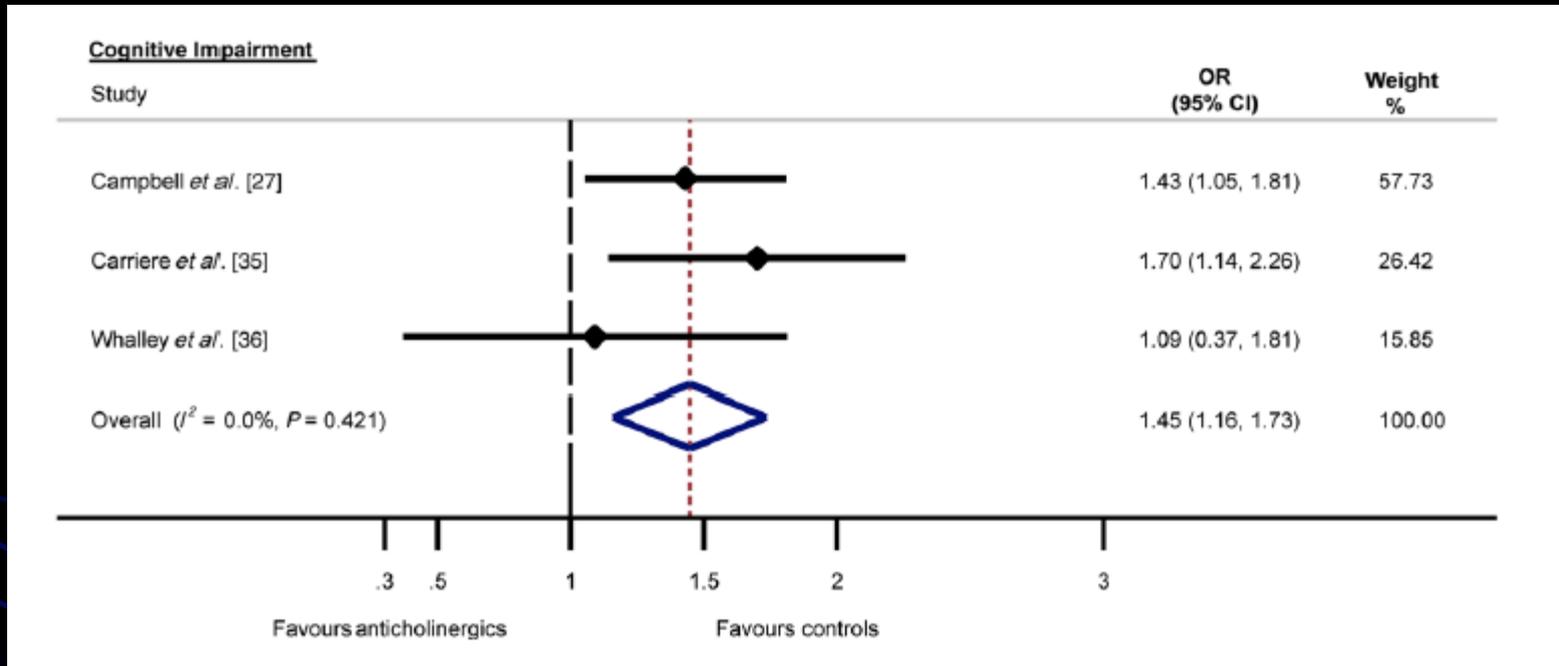
Medicamentos involucrados en SG

- Caídas
 - Beta bloqueadores (hipotensión ortostática)
 - Hipoglicemiantes de vida media larga (glibenclamida)
 - Psicotrópicos (antidepresivos, antipsicóticos, IMAO, BZD)
 - Relajantes musculares
 - ➔ ● Anticolinérgicos
 - Opiáceos
- Delirium
 - ➔ ● Anticolinérgicos (antiespasmódicos, antihistamínicos, tricíclicos (amitriptilina), otros)
 - Psicotrópicos (antidepresivos, antipsicóticos, IMAO, BZD)
 - Corticoides
- Constipación
 - Suplementos de Hierro
 - Opiáceos
 - ➔ ● Anticolinérgicos
- Funcionalidad
 - Diuréticos
 - ➔ ● Anticolinérgicos

Medicamentos involucrados en SG

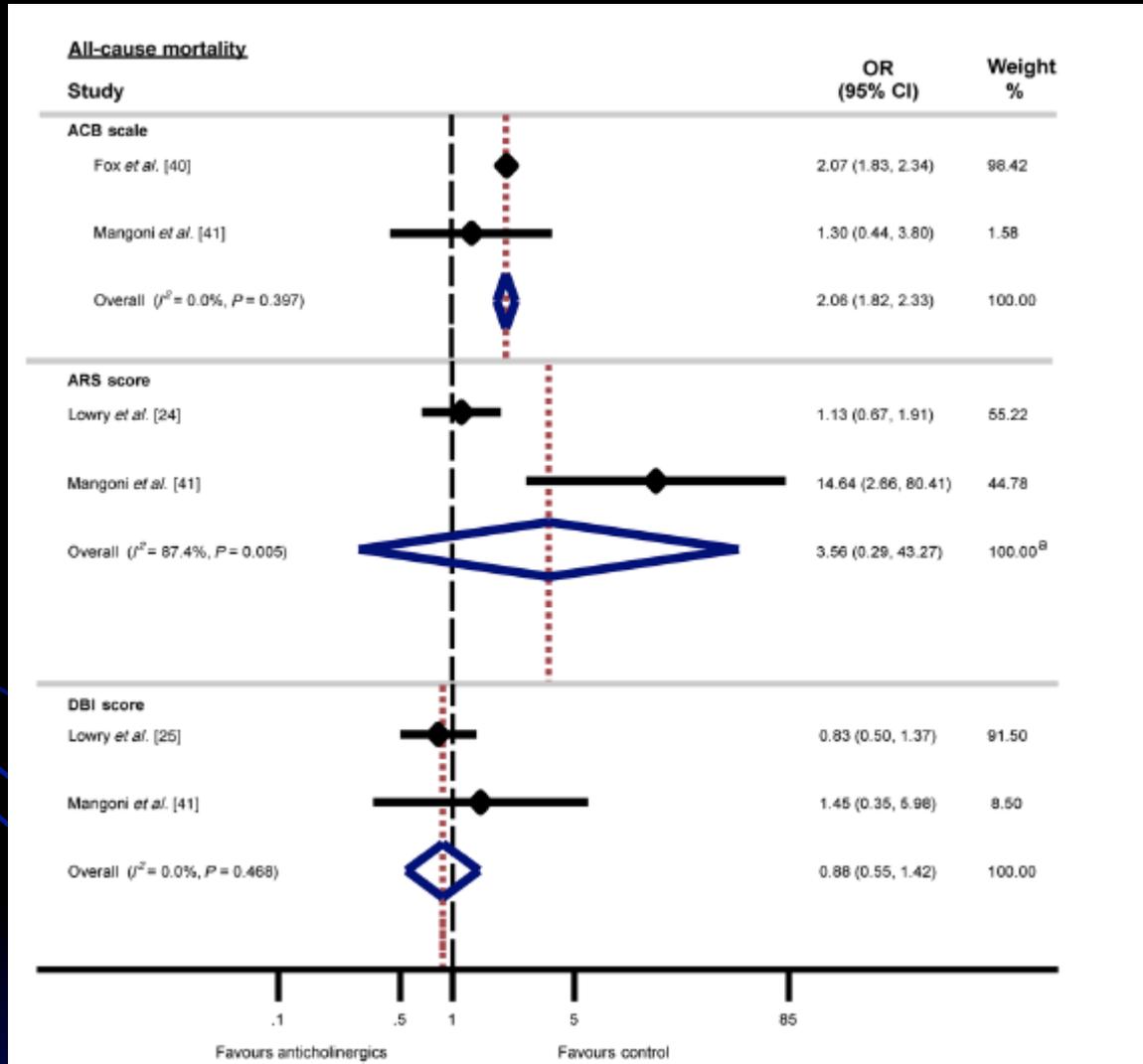
- Alteraciones de la marcha y el equilibrio
 - Medicamentos Potencialmente Inapropiados (MPI)
 - Polifarmacia
 - ➔ ● Anticolinérgicos
- Trastornos del sueño
 - Psicotrópicos (antidepresivos, antipsicóticos, IMAO, BZD)
 - Antihistamínicos
 - ➔ ● Anticolinérgicos
- Alteraciones nutricionales
 - Anticonvulsivantes (déficit Vit D, carbamacepina, ac valproico y fenitoína)
 - Metformina, fenitoína, Inhibidores de la bomba de protones (déficit Vit B12)
 - Antidepresivos (ISRS anorexia, náuseas, disfagia, hiponatremia)
 - Antipsicóticos (trastornos metabólicos)

Anticolinérgicos y Deterioro Cognitivo



Ruxton et al. B J Clin Pharm 2015

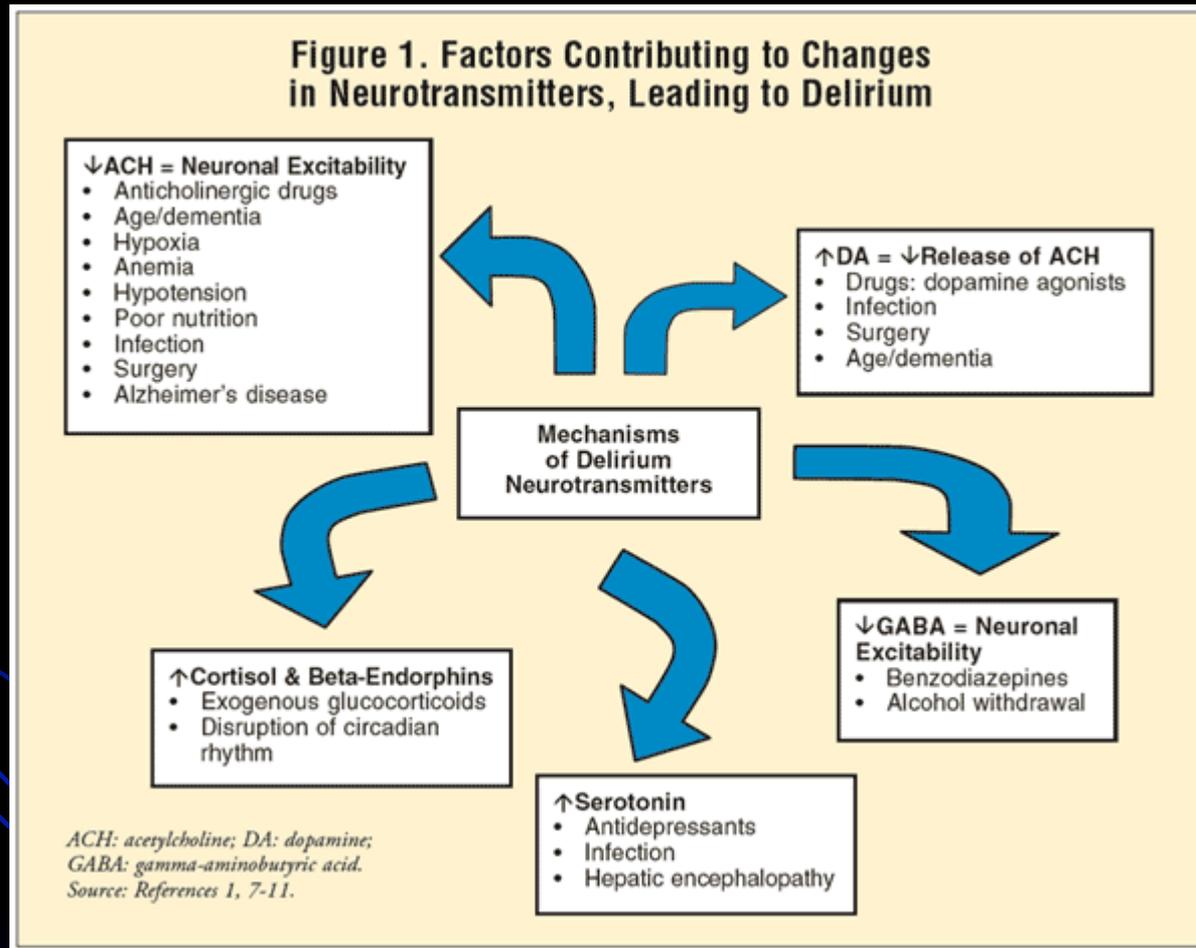
Anticolinérgicos y Mortalidad



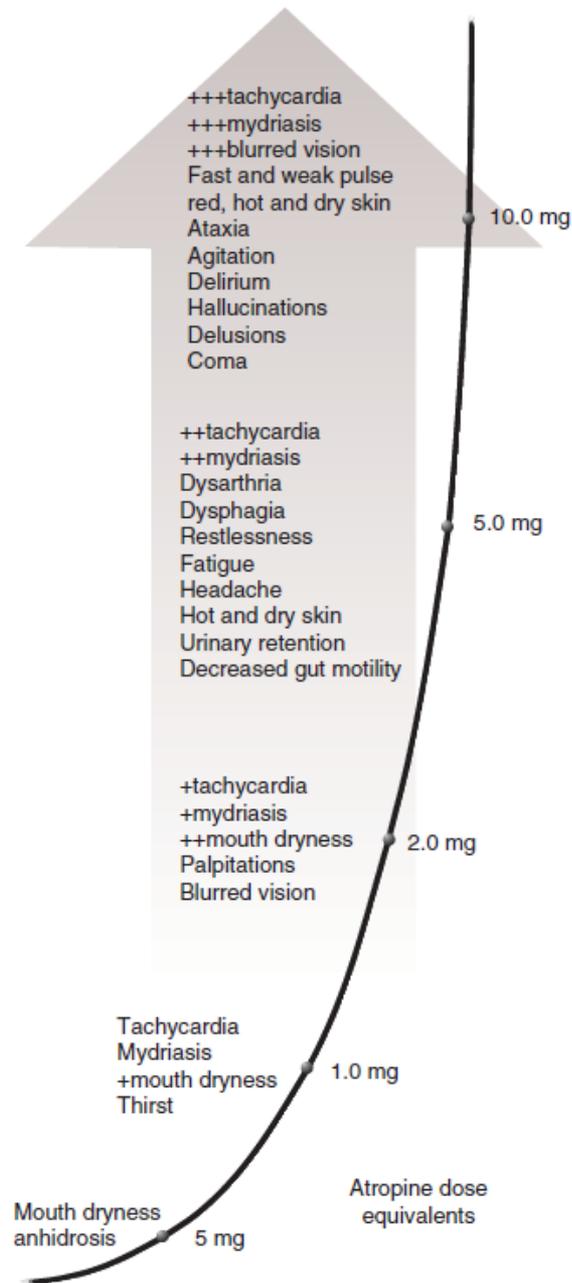
Algunos medicamentos que afectan la funcionalidad y/o el estado cognitivo del AM

- Beta bloqueadores (atenolol, propanolol, otros)
- Medicamentos que afectan el SNC, como por ejemplo:
 - Benzodiazepinas,
 - Anticonvulsivantes,
 - Neurolepticos,
 - Relajantes musculares,
 - Antidepresivos
 - Antihistaminicos
 - Ranitidina, famotidina, metoclopramida
 - Anticolinergicos

Medicamentos y *Delirium*



Signs and symptoms of acute anticholinergic poisoning



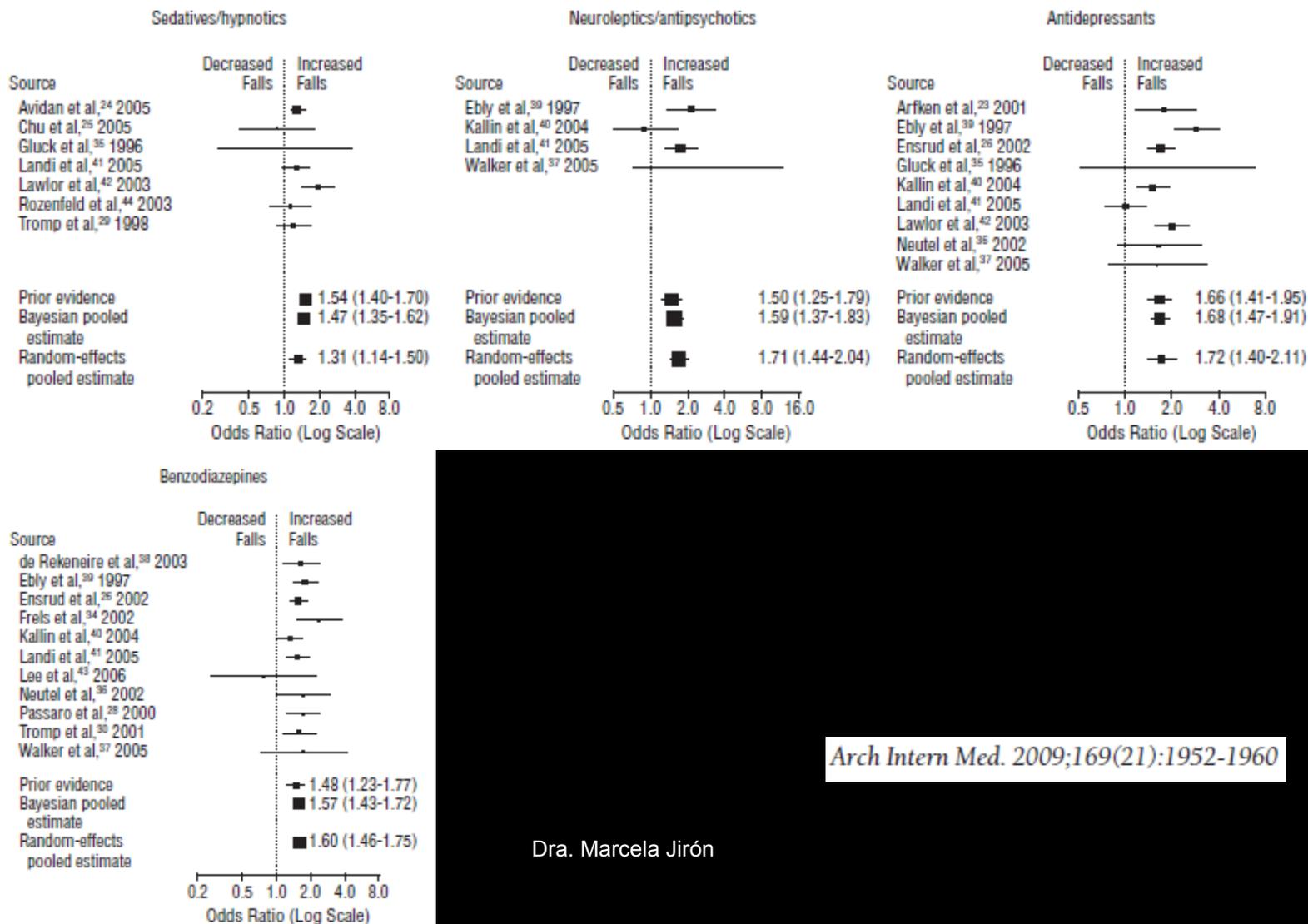
Chew et al. JAGS 2008.
Expert Opin. Drug Saf. 2011
Aging Health 2008

Consecuencias del uso de Ach en el AM

- Deterioro cognitivo
 - Ambos sexos: 1.4- 2 veces mas riesgo de deterioro cognitivo
 - Disminución significativa del MMSE 0.5 o mas puntos entre 26-30
 - Mujeres:
 - Menor fluencia verbal OR 1.41; CI95% 1.11-1.79
 - Menor desempeño cognitivo global OR, 1.22; 95% CI, 0.96-1.55
 - Hombres:
 - Menor memoria visual OR, 1.63; 95% CI, 1.08-2.47
 - Menor función ejecutiva OR, 1.47; 95% CI, 0.89-2.44
 - Mayor incidencia de demencia HR 1.65; CI95%, 1.00-2.73 en uso continuo
- Delirium
- Caídas y fracturas
 - IRR 1.56, CI95% = 1.47–1.65
- Funcionalidad
- Mayor número de consultas médicas
 - IRR 1.13, CI95% = 1.12–1.13
- Mortalidad
 - HR 1.29, CI95% 1.25–1.33.
 - Polifarmacia: HR 1.66, CI95% 1.59–1.73.

Meta-analysis of the Impact of 9 Medication Classes on Falls in Elderly Persons

John C. Woolcott, MA; Kathryn J. Richardson, MSc; Matthew O. Wiens, BSc, Pharm, PharmD; Bhavini Patel, MPharm; Judith Marin, BPharm, PharmD; Karim M. Khan, MD, PhD; Carlo A. Marra, BSc, Pharm, PharmD, PhD



Arch Intern Med. 2009;169(21):1952-1960

Association between Acute Geriatric Syndromes and Medication-Related Hospital Admissions

Peter C. Wierenga¹, Bianca M. Buurman², Juliette L. Parlevliet², Barbara C. van Munster², Susanne M. Smorenburg², Sharon K. Inouye³, and Sophia E. de Rooij²

Factors associated with an ADE (n=167) Contributing to a Hospital Admission Identified by Bivariate and Multivariate Logistic Regression Analysis

Variable	Bivariate analysis		Multivariate analysis	
	Odds ratio	95% confidence interval	Odds ratio	95% confidence interval
Situation at admission				
Prevalent delirium	1.21	0.81–1.80		
Fall within one week before admission	2.06	1.26 – 3.36	2.27	1.16 – 4.45
Pharmacological group				
Antidepressants	0.82	0.39–1.74		
Antipsychotics	1.18	0.57–2.44		
Opioids	1.53	0.54–4.38		
Diuretics	3.10	2.12 – 4.53	3.87	2.33 – 6.42
Antiepileptics	1.81	0.48–6.84		
Prednisolone	1.98	1.14 – 3.44	1.90	0.58–2.85
NSAIDs	2.82	1.60 – 4.97	5.87	2.70 – 13.01

ADE= Adverse Drug Event; in bold the significant results; NSAIDs: Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs; ADL= Activities of Daily Living

Association between Acute Geriatric Syndromes and Medication-Related Hospital Admissions

Peter C. Wierenga¹, Bianca M. Buurman², Juliette L. Parlevliet², Barbara C. van Munster², Susanne M. Smorenburg², Sharon K. Inouye³, and Sophia E. de Rooij²

Factors associated with a Psychoactive Medication related ADE (n=35) Contributing to a Hospital Admission identified by bivariate and multivariate logistic regression analysis

Variable	Bivariate analysis		Multivariate analysis	
	Odds ratio	95% confidence interval	Odds ratio	95% confidence interval
<u>Situation at admission</u>				
Prevalent delirium	2.05	1.01 – 4.15	1.93	0.76–4.94
Fall within one week before admission	3.00	1.40 – 6.40	3.69	1.41 – 9.67
<u>Pharmalogical group</u>				
Antidepressants	1.83	0.61–5.48		
Antipsychotics	3.36	1.29 – 8.74	3.70	1.19 – 11.60
Opioids	5.71	1.72 – 18.90	14.57	2.02 – 105.30
Diuretics	0.78	0.38–1.58		
Antiepileptics	4.27	0.85–21.37		
Prednisolone	1.41	0.52–3.78		
NSAIDS	0.81	0.24–2.73		

ADE= Adverse Drug Event; in bold the significant results

Factores predictores de uso de Ach en el AM

- Edad avanzada

- 70-74 años 18% de riesgo de recibir un Ach
- 75-79 años 45%
- ≥80 años 67%

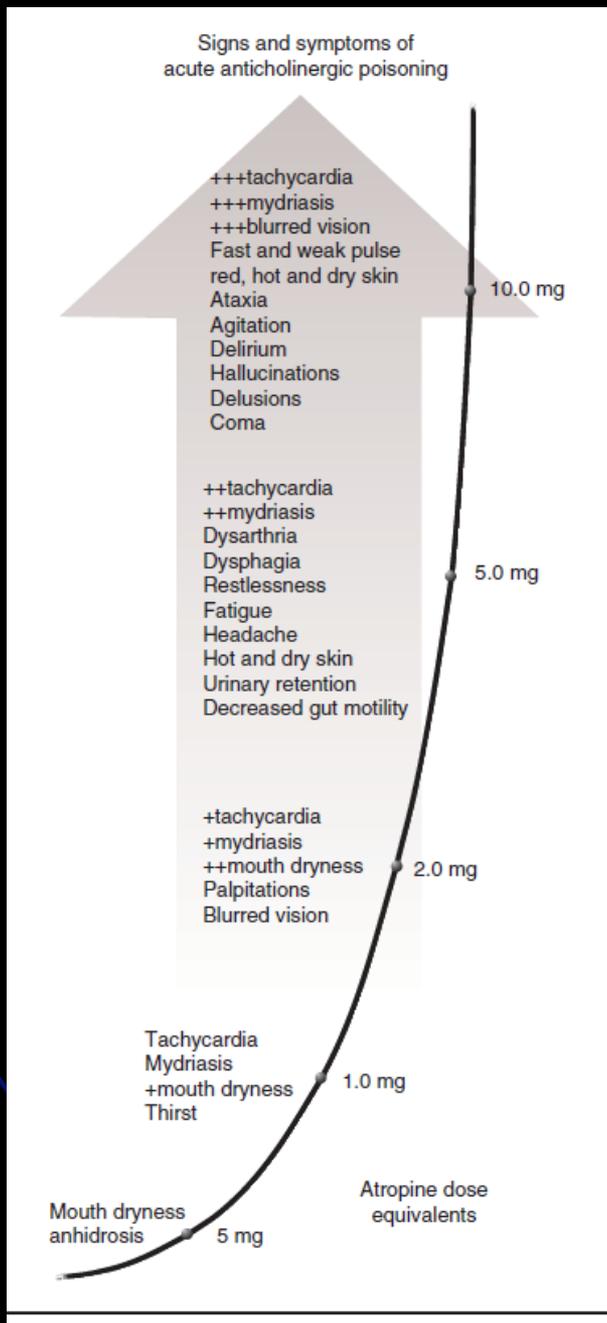
- Polifarmacia

- OR 4.92 (95%CI = 4.86–4.98)

- Número de comorbilidades

- 2.6 veces más riesgo con 1 comorbilidad
- 5.4 veces más riesgo con 2 comorbilidades
- 10.9 veces más riesgo con 3 o más comorbilidades

- Clorpromazina
- Oxibutinina
- Difehidramina
- Olanzapina
- Paroxetina
- Nortriptilina



- Amitriptilina
- Doxepin
- Clozapina
- Tioridazina
- Atropina
- Dicitlomina
- Tolterodina

- Litio
- Quetiapina
- Ranitidina

Chew et al. JAGS 2008.
Expert Opin. Drug Saf. 2011

Recomendaciones en relación al uso de Ach en AM

- Anticolinérgicos son ampliamente utilizados en AM
 - GES incluye medicamentos Ach como tratamiento primera línea
- Presentan EAM de significancia clínica que aumenta la morbilidad, deterioro cognitivo y funcional, aumenta la mortalidad
- Se recomienda disminuir el uso de anticolinérgicos de acción central o con alta carga anticolinérgica en el AM.
- Existen herramientas para ayudar a medir la carga anticolinérgica como:
 - ACB (Anticholinergic cognitive burden scale)
 - ADS (Anticholinergic drug scale)
 - DBI (Drug burden index)
 - ARS (Anticholinergic risk scale)

Drugs with ACB Score of 1

Generic Name	Brand Name
Alverine	Spasmonal™
Alprazolam	Xanax™
Atenolol	Tenormin™
Bupropion	Wellbutrin™, Zyban™
Captopril	Capoten™
Chlorthalidone	Diuril™, Hygroton™
Cimetidine	Tagamet™
Clorazepate	Tranxene™
Codeine	Contin™
Colchicine	Colcrys™
Diazepam	Valium™
Digoxin	Lanoxin™
Dipyridamole	Persantine™
Disopyramide	Norpace™
Fentanyl	Duragesic™, Actiq™
Furosemide	Lasix™
Fluvoxamine	Luvox™
Haloperidol	Haldol™
Hydralazine	Apresoline™
Hydrocortisone	Cortef™, Cortaid™
Isosorbide	Isordil™, Ismo™
Loperamide	Immodium™, others
Metoprolol	Lopressor™, Toprol™
Morphine	MS Contin™, Avinza™
Nifedipine	Procardia™, Adalat™
Prednisone	Deltasone™, Sterapred™
Quinidine	Quinaglute™
Ranitidine	Zantac™
Risperidone	Risperdal™
Theophylline	Theodur™, Uniphyll™
Trazodone	Desyrel™
Triamterene	Dyrenium™
Warfarin	Coumadin™

Anticholinergic Cognitive Burden List (ACB)

Drugs with ACB Score of 2

Generic Name	Brand Name
Amantadine	Symmetrel™
Belladonna	Multiple
Carbamazepine	Tegretol™
Cyclobenzaprine	Flexeril™
Cyproheptadine	Periactin™
Loxapine	Loxitane™
Meperidine	Demerol™
Methotrimeprazine	Levoprome™
Molindone	Moban™
Oxcarbazepine	Trileptal™
Pimozide	Orap™

Drugs with ACB Score of 3

Generic Name	Brand Name
Amitriptyline	Elavil™
Amoxapine	Asendin™
Atropine	Sal-Tropine™
Benztropine	Cogentin™
Brompheniramine	Dimetapp™
Carbinoxamine	Histex™, Carbihist™
Chlorpheniramine	Chlor-Trimeton™
Chlorpromazine	Thorazine™
Clemastine	Tavist™
Clomipramine	Anafranil™
Clozapine	Clozaril™
Darifenacin	Enablex™
Desipramine	Norpramin™
Dicyclomine	Bentyl™
Dimenhydrinate	Dramamine™, others
Diphenhydramine	Benadryl™, others
Doxepin	Sinequan™
Flavoxate	Urispas™
Hydroxyzine	Atarax™, Vistaril™
Hyoscyamine	Anaspaz™, Levsin™
Imipramine	Tofranil™
Meclizine	Antivert™
Methocarbamol	Robaxin™
Nortriptyline	Pamelor™
Olanzapine	Zyprexa™
Orphenadrine	Norflex™
Oxybutynin	Ditropan™
Paroxetine	Paxil™
Perphenazine	Trilafon™
Promethazine	Phenergan™
Propantheline	Pro-Banthine™
Quetiapine	Seroquel™
Scopolamine	Transderm Scop™
Thioridazine	Mellaril™
Tolterodine	Detrol™
Trifluoperazine	Stelazine™
Trihexyphenidyl	Artane™
Trimipramine	Surmontil™

Table 4. Anticholinergic Risk Scale^a

3 Points	2 Points	1 Point
Amitriptyline hydrochloride	Amantadine hydrochloride	Carbidopa-levodopa
Atropine products	Baclofen	Entacapone
Benzotropine mesylate	Cetirizine hydrochloride	Haloperidol
Carisoprodol	Cimetidine	Methocarbamol
Chlorpheniramine maleate	Clozapine	Metoclopramide hydrochloride
Chlorpromazine hydrochloride	Cyclobenzaprine hydrochloride	Mirtazapine
Cyproheptadine hydrochloride	Desipramine hydrochloride	Paroxetine hydrochloride
Dicyclomine hydrochloride	Loperamide hydrochloride	Pramipexole dihydrochloride
Diphenhydramine hydrochloride	Loratadine	Quetiapine fumarate
Fluphenazine hydrochloride	Nortriptyline hydrochloride	Ranitidine hydrochloride
Hydroxyzine hydrochloride and hydroxyzine pamoate	Olanzapine	Risperidone
Hyoscyamine products	Prochlorperazine maleate	Selegiline hydrochloride
Imipramine hydrochloride	Pseudoephedrine hydrochloride-triprolidine hydrochloride	Trazodone hydrochloride
Meclizine hydrochloride	Tolterodine tartrate	Ziprasidone hydrochloride
Oxybutynin chloride		
Perphenazine		
Promethazine hydrochloride		
Thioridazine hydrochloride		
Thiothixene		
Tizanidine hydrochloride		
Trifluoperazine hydrochloride		

Sumar los puntos de cada medicamento y si el puntaje es > 3 puede presentar EAM de significancia clínica.

Se sugiere suspender fármaco o buscar alternativa con menor carga anticolinérgica

^aTo calculate the Anticholinergic Risk Scale score for a patient, identify medications the patient is taking and add the total points for each medication.

Selección de farmacoterapia en el AM

- Criterios generales:
 - Altamente selectivos
 - Vida media corta
 - Baja carga anticolinérgica
 - Costo-efectivos
- Alternativas terapéuticas en Acth:
 - En lo posible evitar el uso de anticolinérgicos.
 - Cuando no es posible evitar:
 - Use por periodo breves
 - Use aquellos altamente selectivos/específicos, que no atraviesen la BHE



Muchas Gracias

Prof. Marcela Jirón
mjiron@ciq.uchile.cl

Dra. Marcela Jirón