



Prácticas seguras con medicamentos de uso crónico II

Introducción^{1,2,3,4}

El boletín **PRÁCTICAS SEGURAS CON MEDICAMENTOS DE USO CRÓNICO II** es una continuación del boletín PRÁCTICAS SEGURAS CON MEDICAMENTOS DE USO CRÓNICO I, para dar a conocer la evidencia científica disponible (estudios, alertas de seguridad, boletines, consensos de expertos...) sobre el riesgo que

puede conllevar la utilización de ciertos medicamentos en determinadas situaciones clínicas o cuando están asociados a otros medicamentos, así como proporcionar recomendaciones para evitar *potenciales problemas de seguridad*, en relación con 14 criterios seleccionados:

PRÁCTICAS SEGURAS CON MEDICAMENTOS DE USO CRÓNICO I:

1. Evitar la prescripción de dos o más medicamentos anti-trombóticos de manera indefinida (>12 meses), salvo en situaciones muy trombogénicas.
2. Evitar prescribir ácido acetilsalicílico crónico en dosis superiores a 150 mg.
3. Evitar la prescripción de dos AINE.
4. Evitar la prescripción crónica de AINE en pacientes tratados con terapia antitrombótica.
5. Evitar la prescripción de IECA/ARAII/ALISKIRENO + diurético + AINE CRÓNICO (triple *whammy*).
6. Evitar el uso combinado de medicamentos que actúan sobre el SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA.
7. Evitar la prescripción de dos CORTICOIDES/LAMA/LABA inhalados.

(Ver boletín n.º 1)

PRÁCTICAS SEGURAS CON MEDICAMENTOS DE USO CRÓNICO II:

8. Revisar bifosfonatos por un periodo de tiempo superior a 5 años.
9. Evitar teriparatida por un periodo de tiempo superior a 2 años.
10. Evitar la prescripción concomitante de opioides mayores y menores.
11. Evitar la prescripción de fentanilo de liberación rápida en pacientes sin tratamiento de mantenimiento previo para el dolor crónico oncológico.
12. Evitar la prescripción de buprenorfina (agonista mixto) en pacientes en tratamiento con otros opioides.
13. Revisar la prescripción de 2 o más medicamentos con alto potencial anticolinérgico.
14. Revisar la prescripción de medicamentos anticolinérgicos en pacientes con demencia o deterioro cognitivo tratados con inhibidores de la acetilcolinesterasa o anti-NMDA.

Criterios de detección de potenciales problemas de seguridad

8. Revisar bifosfonatos por un período de tiempo superior a 5 años^{5,6,7,8,9}

Criterio LESS-CHRON¹⁰

Los bifosfonatos, por sus características farmacocinéticas, se acumulan en la matriz ósea, ejerciendo un efecto protector que puede persistir después de suspender el tratamiento durante meses o años.

La duración óptima del tratamiento con bifosfonatos no está claramente establecida y se ha visto cuestionada por la aparición de

eventos adversos como la osteonecrosis de mandíbula, la fractura atípica de fémur y la fibrilación auricular, pero hay consenso en que no debe ser inferior a 5 años (3 en el caso de ácido zoledrónico).

A partir de ese tiempo de tratamiento, se deberá evaluar la continuación o la modificación de este, debiendo ser individualizada se-

gún cada paciente, su evolución clínica y densitométrica en ese momento, pudiéndose optar bien por unas “vacaciones terapéuticas”, la suspensión definitiva del fármaco, la sustitución por otro de otro grupo terapéutico o la continuación con la misma estrategia.

La duración de las vacaciones terapéuticas no está muy establecida y por lo general se recomienda que los pacientes se revalúen 1-3 años después de la interrupción del tratamiento. La decisión de reanudar el tratamiento depende de la presencia de nuevas fracturas, factores de riesgo y posiblemente pérdida de densidad mineral ósea.

En los estudios de extensión FLEX (alendronato), HORIZON (zoledronato) y VERT-Extensión (risedronato), los pacientes se aleatorizaron a continuar con el tratamiento o recibir placebo. En ellos no se observan diferencias significativas.

Acción clínica:

Revisar tratamiento de bifosfonatos después de 3-5 años:

Riesgo de fractura y características del paciente	Actuación	Revaluación
Riesgo bajo <70 años, sin fractura previa, IMC > 20, no antecedentes familiares de fractura de cadera y no tratamiento concomitante de riesgo.	Suspender bifosfonato	Revisar factores de riesgo a partir de los 70 años cada 3-5 años. DXA cada 2-3 años.
Riesgo moderado >70 años, sin fractura previa, antecedentes familiares de fractura de cadera y/o IMC < 20.	Suspender bifosfonato	Valorar descanso durante 3-5 años. DXA cada 2-3 años.
Riesgo alto Fractura previa y/o tratamiento concomitante de riesgo.	Mantener el tratamiento durante 10 años*	Pasados los 10 años, valorar descanso 1-2 años y reiniciar o cambiar a otro.

* No hay evidencia científica de tratamientos con bifosfonatos más allá de 10 años; DXA = densitometría ósea

9. Evitar teriparatida por un período de tiempo superior a 2 años^{7, 11}

La teriparatida es el análogo de la hormona paratiroidea humana, y es el único medicamento que actúa estimulando la formación de hueso.

Se desconoce la seguridad a largo plazo, pero se ha visto en estudios preclínicos en animales que había una incidencia mayor de osteosarcoma, especialmente con dosis elevadas, por lo que no

se recomienda una duración máxima del tratamiento de 2 años, sin repetirse a lo largo de la vida del paciente.

Acción clínica:

Retirar el tratamiento transcurridos los 2 años.

10. Evitar la prescripción concomitante de opioides mayores y menores

Criterio STOPP A.3¹²

La asociación de dos o más medicamentos que actúan sobre el mismo receptor no alcanza un mayor efecto, pero sí puede desencadenar mayor posibilidad de efectos adversos. Se produciría un efecto competitivo sobre el receptor que no da lugar a la suma de los efectos.

A este respecto, la escalera analgésica de la OMS¹³ establece que, **“cuando un opioide débil (codeína, tramadol) asociado a un no opioide no consigue el alivio del dolor, debe ser sustituido por un opioide mayor (morfina, oxicodona, hidromorfona, metadona, fentanilo, tapentadol, petidina)”**. Fue elaborada en 1986 con el fin de establecer estrategias para el alivio del dolor en el cáncer. A pesar de los muchos años desde su publicación, la mayoría de las recomendaciones siguen vigentes. Tiene en cuenta que el alivio completo del dolor no siempre es posible, y los objetivos que se persiguen son: incrementar las horas

de sueño, aliviar el dolor en reposo y, si es posible, aliviar el dolor de pie o con actividad.

Hace hincapié en 5 puntos: por boca: establece como vía prioritaria la vía oral; a la hora: el analgésico debe darse pautado, a intervalos de dosis fijos, y la administración de la siguiente dosis deberá ser anterior a la finalización del efecto; por la escalera: en este paso establece que se debe utilizar sólo un medicamento de cada grupo; individualizado: se debe titular la dosis de opioide hasta obtener alivio del dolor; no todos los pacientes necesitarán las mismas dosis; atención al detalle: se resalta la necesidad de administrar los medicamentos de forma regular. En el caso de dosis múltiples, se procurará que la primera dosis coincida al levantarse y la última al acostarse. Lo ideal es dar las instrucciones por escrito al paciente o a su cuidador, incluyendo el nombre del medicamento, la posología y el motivo de la prescripción.

También en el documento de consenso sobre prácticas para el manejo seguro de opioides en pacientes con dolor crónico "Prácticas seguras para el uso de opioides en pacientes con dolor crónico"¹⁴ se establece como una de las prácticas a realizar evitar la prescripción concomitante de opioides mayores y menores.

No podemos descartar que en la mayoría de los casos se trate más de un olvido de retirar la medicación previa que de la propia intención de asociarlos; por ello, se debe asegurar una adecuada conciliación de los tratamientos con opioides en las transiciones asistenciales. Cuando los pacientes se trasladan de nivel asistencial,

es preciso realizar una adecuada conciliación del tratamiento y proporcionar una información completa del tratamiento con analgésicos opioides, tanto a los siguientes profesionales que atienden al paciente como a los propios pacientes o cuidadores, para asegurar una adecuada continuidad del tratamiento.

Acción clínica:

Evitar el uso conjunto de opioides menores y mayores. Retirar uno de los opioides en función de las necesidades analgésicas del paciente.

11. Evitar la prescripción de fentanilo de liberación rápida para el dolor irruptivo sin tratamiento de mantenimiento previo para el dolor crónico

El dolor es un síntoma perturbador que ensombrece el pronóstico de la propia enfermedad y deteriora la calidad de vida de las personas que lo padecen. La OMS considera que el consumo de analgésicos opioides de un país es un indicador adecuado de la forma en que trata el dolor¹⁵.

Los opioides son ampliamente aceptados para el tratamiento del dolor agudo severo y del dolor crónico de moderado a severo que no responde a otros tratamientos. Sin embargo, el uso de estos medicamentos también se asocia con problemas debidos al desarrollo de dependencia física y adicción, especialmente en el manejo del dolor crónico no oncológico (DCNO), lo cual está siendo un importante problema de salud en países desarrollados¹⁶.

En el Proyecto MARC, cuyo objetivo es el de elaborar una lista de medicamentos de alto riesgo para los pacientes con patologías crónicas, se identificaron los analgésicos opioides como uno de los grupos de medicamentos de mayor riesgo y en los que más interesaba priorizar la implantación de prácticas seguras en pacientes crónicos³.

Entre los problemas que suelen asociarse al uso inadecuado de opioides, vamos a prestar especial atención a cuatro circunstancias: tolerancia, dependencia, adicción e hiperalgesia¹⁷.

Tolerancia: Se define así la pérdida de potencia analgésica y la necesidad de incrementar la dosis para obtener el mismo grado de analgesia.

Dependencia: Es la responsable de la aparición de síndrome de abstinencia (midriasis, escalofríos, insomnio, diarrea, náuseas, vómitos, dolores musculares...) cuando se interrumpe bruscamente, se reduce la dosis rápidamente o se administra un antagonista.

Adicción: No es un resultado predecible de la prescripción de opioides, pero existen herramientas que nos pueden ayudar a detectar los pacientes que podrían presentar problemas de mal uso de opioides en el futuro SOAPP-R (*Screening and Opioid Assessment for Patients with Pain*), ORT (*Opioid Risk Tool*) o para identificar conductas adictivas en pacientes en tratamiento COMM (*Current Opioid Misuse Measure*)¹⁸.¹⁹ Uno de los factores que se barajan como potencial de abuso es la utilización de los opioides de corta duración para el dolor irruptivo.

Hiperalgesia: La hiperalgesia inducida por opioides (HIO) es un resultado no esperado de la terapia con estos fármacos, reacción paradójica en la que pacientes que reciben opioides para el dolor tienen una percepción mayor del dolor en ausencia de progresión de la enfermedad²⁰. **A diferencia de los casos de tole-**

rancia, no se produce mejoría con el escalado de dosis. El boletín mensual de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)²¹ sobre medicamentos de uso humano de marzo de 2018, en el apartado Nueva información de seguridad procedente de la evaluación periódica de los datos de farmacovigilancia, refiere que, en la última revisión de seguridad de fentanilo (Pecfent), se notificaron 16 casos de hiperalgesia, y que hay otros casos descritos en la literatura. Como ocurre con otros opioides, en caso de un control del dolor insuficiente en respuesta a un aumento de la dosis de fentanilo, se debe considerar la posibilidad de hiperalgesia inducida por opioides. Puede estar indicada la reducción de la dosis de fentanilo o la suspensión o revisión del tratamiento con fentanilo.

La acción analgésica de los agonistas puros es dosis-dependiente y de tipo continuo; por ello, en la práctica clínica es importante, en lo posible, mantener niveles con pocas fluctuaciones, evitando desde el punto de vista farmacocinético pautas posológicas que provoquen picos (C_{max}) y valles (C_{min}) excesivos, que se acompañarían, respectivamente, de efectos indeseables y falta de protección analgésica²².

El dolor irruptivo es una exacerbación transitoria del dolor que aparece ya sea espontáneamente o bien con un desencadenante concreto, predecible (aseo, curas...) o impredeciblemente (tos, estornudos...), a pesar de existir un dolor basal estable y adecuadamente controlado. Debemos diferenciar el dolor irruptivo del dolor mal controlado, dolor a final de dosis o agudización del dolor basal. El fentanilo transmucosa, por su rápido inicio de acción y por su corta vida media, está diseñado como tratamiento de rescate en dolor irruptivo y no como tratamiento de base del dolor. Su uso continuado es indicativo de analgesia inadecuadamente controlada y puede provocar problemas de adicción y abuso²³.

Indicación:²⁴ La indicación del fentanilo transmucosa es un tratamiento de dolor irruptivo en pacientes adultos que ya reciben tratamiento con opiáceos para dolor crónico en cáncer. El dolor irruptivo es una exacerbación transitoria de dolor que **se produce sobre una base de dolor persistente controlado por otros medios.**

La correcta utilización de las formulaciones de liberación rápida de fentanilo no deben superar las 4 dosis diarias. (4x4: no más de 4 veces al día, no menos de 4 horas entre dosis). Si precisa más dosis, puede ser porque:

- El paciente presenta más de 4 episodios de dolor irruptivo al día y/o se producen en intervalos menores de 4 horas, por lo que **hay que ajustar las dosis del tratamiento de mantenimiento**. El paciente debe tener controlado el dolor de base con un opioide mayor, y sólo utilizar fentanilo de acción rápida para dolor irruptivo.
- El paciente necesita más de una unidad por episodio de forma repetida, por lo que **hay que ajustar la dosis necesaria para conseguir una analgesia eficaz con una sola unidad**.

Recientemente, la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia (AEMPS) ha remitido una nota de seguridad referente a los

medicamentos que contienen fentanilo de liberación inmediata y la importancia de respetar las condiciones de uso autorizadas²⁵.

Acción clínica:

Establecer analgesia de base con un opioide mayor diferente de fentanilo transmucosa (preferiblemente morfina oral de liberación retardada) y ajustar la dosis según las necesidades del paciente para conseguir controlar el dolor de base.

12. Evitar la prescripción de buprenorfina (agonista mixto) en pacientes a tratamiento con otros opioides

- BUPRENORFINA COMO ANALGÉSICO + OPIÁCEO MAYOR/MENOR
- BUPRENORFINA COMO DESHABITUACIÓN (SUBOXONE) + OPIÁCEO MAYOR/MENOR

La buprenorfina es un agonista parcial de los receptores μ ; compite con los agonistas puros por su unión a receptores, disminuyendo su respuesta e incluso puede desencadenar síndrome de abstinencia si se utiliza en pacientes con dependencia física a opioides agonistas puros²².

Actualmente este principio activo se usa tanto como analgésico como en el tratamiento de deshabituación a opiáceos, en este caso asociado a la naloxona. En ambas situaciones no debe ser asociado a otros agonistas μ . En su utilización como analgésico, los pacientes que necesiten analgesia de rescate (por ejemplo, para el dolor irruptivo) deberán utilizar buprenorfina sublingual²⁷.

Acción clínica:

Evitar la asociación de buprenorfina con otros opioides.

13. Revisar la prescripción de 2 o más medicamentos con alto potencial anticolinérgico

Criterio STOPP N.1

El uso concomitante de 2 o más medicamentos con actividad anticolinérgica (MAA) es un criterio Stopp en pacientes mayores de 65 años, pues existe riesgo de toxicidad antimuscarínica/anticolinérgica.

Los **MAA** son ampliamente utilizados en pacientes de edad avanzada, por su alto número de comorbilidades y polimedición. La amplia distribución de los receptores muscarínicos (M1-M5) en el sistema nervioso central y en el resto del organismo explica la gran variedad de efectos adversos de estos medicamentos; así, a nivel periférico pueden producir taquicardia, sequedad de boca y ocular, visión borrosa, estreñimiento, retención urinaria, etc., y a nivel del sistema nervioso central, deterioro de la función cognitiva, delirio, agitación, confusión, caídas y alucinaciones²⁸.

Los **efectos adversos cognitivos** de los MAA dependen de la carga total anticolinérgica, de la función cognitiva de base y de la variabilidad individual farmacocinética y farmacodinámica. El metabolismo y la excreción de estos fármacos decrecen con la edad, y 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. Dado que los receptores muscarínicos median mecanismos de atención, aprendizaje y memoria a corto plazo, 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 leve²⁸.

Varios estudios han informado de que la carga anticolinérgica es un predictivo de alteraciones cognitivas y funcionales en las personas mayores²⁹. La opinión general es que el deterioro cognitivo inducido por los MAA es reversible al suspender la medicación; sin embargo, pueden estar asociados con un mayor riesgo de déficit cognitivo sostenido, como deterioro cognitivo leve o demencia³⁰.

Una revisión sistemática³¹ de 46 ensayos clínicos (EC) y otros estudios observacionales, con un total de 60.944 participantes de entre 40 y 88 años, demostró la importancia de los efectos de los fármacos anticolinérgicos sobre la función cognitiva y física a medida que aumenta la "carga anticolinérgica" que tomaba cada paciente. Los fármacos identificados como más peligrosos fueron amitriptilina, clorfenamina, paroxetina y prometazina. Los datos sobre delirio y mortalidad son más limitados.

El metaanálisis de Ruxton³², que incluye EC aleatorizados, estudios de cohortes y de caso-control prospectivos y retrospectivos sobre el uso de anticolinérgicos en pacientes de 65 o más años de edad, encontró que la exposición a MAA se asoció con la aparición de deterioro cognitivo. Un aumento de una unidad en la escala Anticholinergic Cognitive Burden (ACB) multiplicó por 2 la probabilidad de muerte por cualquier causa, efecto no observado con DBI_{AC} (componente anticolinérgico de la escala Drug Burden Index) o con la Anticholinergic Risk Scale (ARS).

En un estudio poblacional de 6.912 hombres y mujeres de 65 años en adelante, los que tomaban MAA tuvieron un mayor riesgo de deterioro cognitivo y demencia; el riesgo disminuyó con la interrupción de la medicación³⁰.

En una población de 3.434 hombres y mujeres mayores de 65 años sin demencia inicial, se evaluó la exposición a MAA acumulada en los últimos 10 años y la incidencia de demencia. Tras un seguimiento promedio de 7,3 años, 797 participantes (23 %) desarrollaron demencia (637 desarrollaron alzhéimer); el riesgo de demencia y alzhéimer aumentó al incrementar la dosis y la duración del tratamiento (principalmente antihistamínicos de primera generación, antidepresivos tricíclicos y antimuscarínicos vesicales)³³.

En otra población de 13.004 individuos de 65 años en adelante, el uso de MAA identificados por la escala ACB (Anticholinergic Cognitive Burden Scale) también se asoció con una mayor disminución en la cognición medida por el Mini-Mental State Examination. Además, el uso de MAA se asoció con una mayor mortalidad durante un período de dos años después del ajuste por múltiples factores, incluidas las comorbilidades³⁴.

Richardson y colaboradores investigaron la asociación entre el uso de MAA (según la escala ACB) y el riesgo de demencia mediante la realización de un estudio caso-control con datos de UK Clinical Practice Research Datalink de 40.770 pacientes con demencia y 65-99 años, y 283.933 controles sin demencia. Encontraron una sólida asociación entre el uso de medicamentos antiparkinsonianos, antidepresivos (amitriptilina, dosulepina y paroxetina) y urológicos (oxibutinina y tolterodina) con categoría 3 de la escala ACB, y la incidencia de demencia en el futuro³⁵.

Identificación de la carga anticolinérgica.

Se han desarrollado múltiples escalas, incluido el Drug Burden Index³⁶ (que valora la carga anticolinérgica según la dosis del principio activo, y además incluye la identificación de la *acción sedante* del medicamento en cuestión), para identificar la carga anticolinérgica de los medicamentos, pero no existe homogeneidad entre estas escalas para cuantificarla y existen diferencias entre los MAA identificados. Un estudio que evalúa 9 escalas de valoración de la carga anticolinérgica encontró que la obtención de una puntuación más alta en la carga anticolinérgica se asoció con un mayor riesgo de hospitalización y duración de la estancia, caídas y utilización médica³⁷. Una revisión sistemática del uso de 10 escalas anticolinérgicas en pacientes pluripatológicos observó resultados

distintos dependiendo de la escala utilizada, probablemente debido a diferencias en la metodología de elaboración³⁸.

Como herramientas para identificar los medicamentos con alto potencial anticolinérgico o la carga anticolinérgica del paciente, destacamos:

- 1. Lista de medicamentos con actividad anticolinérgica significativa, de UpToDate³⁹.** La tabla 1 muestra los medicamentos de *alto potencial anticolinérgico* adaptados de esta lista y comercializados en España.
- 2. Anticholinergic Burden Calculator.^{40, 41}** Herramienta web que calcula la carga anticolinérgica y sedante basada en 10 escalas anticolinérgicas.

Debe tenerse en cuenta que dosis más altas de un agente con actividad anticolinérgica relativamente baja o moderada, o que los efectos acumulativos de más de un agente con bajo nivel de actividad anticolinérgica, pueden producir efectos significativos anticolinérgicos. Además, la carga anticolinérgica es más alta con la polimedicación, la edad, el grado de demencia o de depresión y una mala calidad de vida⁴².

Existen publicaciones que muestran opciones de cambio de cara a reducir la carga anticolinérgica y optimizar la acción anticolinérgica según el objetivo del tratamiento^{28, 43}.

Acción clínica:

En las personas de edad avanzada, los MAA deben ser utilizados con mucha precaución, porque pueden precipitar o agravar episodios de confusión, deterioro cognitivo y funcional, y caídas. Por otro lado, la exposición crónica continuada a estos fármacos puede aumentar la incidencia de demencia y de enfermedad de alzhéimer, al igual que las benzodiazepinas y otros fármacos hipnóticos⁴⁴.

Debería valorarse en cada caso particular la necesidad del tratamiento y la magnitud de beneficio clínico esperado por los MAA antes de iniciar un tratamiento con ellos, y revisar periódicamente el uso de estos medicamentos, sobre todo si se presenta un episodio de confusión o afectación cognitiva^{28, 42}.

Cuando el MAA no pueda ser sustituido por un fármaco alternativo que no la tenga, hay que iniciar el tratamiento con dosis bajas y aumentarlas de manera gradual hasta la mínima dosis eficaz, a la vez que se debe prestar atención a la función cognitiva del paciente^{28, 42, 43}.

Tabla 1: Medicamentos de alto potencial anticolinérgico seleccionados para el informe de "Prácticas seguras con medicamentos de uso crónico", adaptado de UpToDate y comercializados en España.

Antihistamínicos	bromferinamina, clorfenamina, ciproheptadina, difenhidramina, dimenhidrinato, doxilamina, hidroxizina, dexclorfeniramina, otros: mepiramina, clemastina
Antiparkinsonianos	trihexifenidilo
Antiespasmódicos urinarios	fesoterodina, flavoxato, oxibutinina, solifenacina, tolterodina, cloruro de trospio
Antimuscarínicos oftálmicos	atropina, ciclopentolato
Antimuscarínicos espasmolíticos	butilescopolamina
Relajantes musculares	tizanidina, ciclobenzaprina
Antipsicóticos 1.ª gen.*	clorpromazina, flufenazina, loxapina, levomepromazina, perfenazina
Antipsicóticos 2.ª gen.*	clozapina, olanzapina
Antidepresivos tricíclicos	amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina, nortriptilina
ISRS	paroxetina

*Se seleccionan pacientes mayores de 75 años, para omitir pacientes jóvenes con patologías psiquiátricas.

14. Revisar la prescripción de medicamentos anticolinérgicos en pacientes con demencia o deterioro cognitivo crónico, tratados con inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACE) o anti-NMDA (memantina)

Criterios STOPP D.8, I.1¹²; Criterios LESS-CHRON¹⁰

En general, los anticolinérgicos son prescripciones potencialmente inadecuadas en pacientes de edad avanzada^{12, 45}.

Los IACE pueden inducir síntomas secundarios colinérgicos; es frecuente el uso de medicamentos anticolinérgicos para tratar efectos adversos de los IACE, como por ejemplo la incontinencia urinaria. En un estudio retrospectivo de cohortes en pacientes adultos canadienses (44.884), se observa que el riesgo de tratamiento con un medicamento anticolinérgico para la incontinencia urinaria es más elevado en los pacientes que han recibido o reciben un IACE⁴⁶.

Los efectos de los medicamentos anticolinérgicos y de los IACE (donepezilo, rivastigmina y galantamina) se oponen entre sí (uno bloquea los efectos de la acetilcolina, mientras que el otro evita la descomposición de la acetilcolina), lo que puede ocasionar una disminución del efecto terapéutico de ambos tipos de medicamentos⁴⁷.

Acción clínica:

Dado que los IACE pueden inducir síntomas secundarios colinérgicos, debería valorarse una reducción de la dosis de donepezilo, rivastigmina o galantamina para mejorar estos síntomas y, con ello, evitar el uso de medicamentos con efecto anticolinérgico²⁸ (cascadas terapéuticas).

El uso de anticolinérgicos en pacientes con demencia es un criterio STOPP, ya que existe riesgo de empeoramiento del deterioro cognitivo y aumento del riesgo de confusión y agitación¹².

Monitorizar la reducción del efecto terapéutico de los IACE si se combina con un agente anticolinérgico. Cualquier efecto anticolinérgico deseado también puede reducirse en presencia de un IACE⁴⁷.

Centro de Información Farmacoterapéutica, Subdirección Xeral de Farmacia, SERGAS
Ed. Administrativo San Lázaro, s/n. Santiago de Compostela, 15703. A Coruña. España
Tel.: 881 540 289/881 540 288/881 540 286. Fax: 881 541 804. E-mail: infomega@sergas.es

Autores: Casal-Llorente, C.; Reboredo-García, S.; Pardo-Ponte, I.; Santaló-Ríos, J.; Santiago-Freijanes, C.; Balea-Filgueiras, J.

Revisores externos: Rosana Castelo Domínguez, Francisco Pascual Rodríguez, Isabel Sastre Gervás, Juan Carlos Yáñez Rubal.

Los autores firmantes cumplen los requisitos de autoría y declaran ausencia de conflictos de intereses en la elaboración de este documento.

Bibliografía

- 1 Estrategia para el Abordaje de la Cronicidad en el Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2012. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/ESTRATEGIA_ABORDAJE_CRONICIDAD.pdf
- 2 Estrategia de Seguridad del Paciente del Sistema Nacional de Salud. Período 2015-2020 Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2016. Disponible en: <https://www.seguridadelpaciente.es/resources/documentos/2015/Estrategia%20Seguridad%20del%20Paciente%202015-2020.pdf?cdnv=2>
- 3 Proyecto MARC. Elaboración de una lista de medicamentos de alto riesgo para los pacientes crónicos. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2014.
- 4 Medicamentos de alto riesgo en pacientes crónicos. Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos (ISMP). [Internet]. Disponible en: <http://www.ismp-espana.org/ficheros/Relación%20medicamentos%20alto%20riesgo%20en%20cronicos.pdf>
- 5 Caamaño Freire, M.; Graña Gil, J.; Hernández Rodríguez, I.; Mosquera Martínez, J. A.; Romero Yuste, S. Osteoporosis. Documento Consenso del Grupo de Osteoporosis de la Sociedad Gallega de Reumatología. Galicia Clin 2014; 75 (Supl. 1): S5-S23.
- 6 Pérez Edo L. I., Alonso Ruiz A, Roig Vilaseca D, García Vadillo A, Guañabens Gaye N, Perise P, *et al.* Actualización 2011 del consenso Sociedad Española de Reumatología de osteoporosis. Reumatol Clin. 2011; 7(6): 357-379.
- 7 Aizpurua I., Álvarez M., Echeto A., Etxebarria I., Fernández J., Gardeazabal M. J., *et al.* CONSENSO SOBRE LA OSTEOPOROSIS POSTMENOPÁUSICA EN LA CAPV; enero 2015. [internet]. Bilbao. Osakidetza-Servizo Vasco de Saúde. Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/publicaciones_informes_estudio/es_pub/adjuntos/Consenso%20Osteoporosis_2015_es.pdf
- 8 Anagnostis P., Paschou S. A., Mintziori G., Ceausu I., Depypere H., Lambrinoudaki I., *et al.* Drug holidays from bisphosphonates and denosumab in postmenopausal osteoporosis: EMAS position statement. Maturitas 2017; 101: 23-30.
- 9 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Nota de seguridad MUH (FV), 04/2011. BISFOSFONATOS Y RIESGO DE FRACTURAS ATÍPICAS DE FÉMUR.[internet]. AEMPS; 2011. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_04-2011.htm
- 10 Rodríguez-Pérez A., Rocío Alfaro-Lara E., Albiñana-Pérez S., Nieto-Martín M. D., Díez-Manglano J., Pérez-Guerrero C., *et al.* Novel tool for deprescribing in chronic patients with multimorbidity: List of Evidence-Based Deprescribing for Chronic Patients criteria. Geriatr Gerontol Int 2017; 17: 2200-2207.
- 11 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Forsteo. [internet] AEMPS. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/03247001/FT_03247001.pdf
- 12 Delgado Silveira E., Montero Errasquín B., Muñoz García M., Vélez-Díaz-Pallarés M., Lozano Montoya I., Sánchez-Castellano C., *et al.* Mejorando la prescripción de medicamentos en las personas mayores: una nueva edición de los criterios STOPP- START. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2015; 50(2): 89-96.
- 13 World Health Organization (WHO) (1996). Cancer pain relief: with a guide to opioid availability, 2nd Edition. Disponible en:<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/37896/1/9241544821.pdf>
- 14 Prácticas seguras para el uso de opioides en pacientes con dolor crónico. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2015.
- 15 UTILIZACIÓN DE OPIOIDES EN ESPAÑA (1992-2006)*. [internet]. AEMPS; 2009. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/opioides.pdf>
- 16 INFORME DE UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS U/OPI/V1/13022017. Utilización de medicamentos opioides en España durante el periodo 2008-2015. [internet]. AEMPS; 2017. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/opioides-2008-2015.pdf>
- 17 El auge de la analgesia opioide. Problemas relacionados con su uso a largo plazo. [internet]. Boletín Farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha 2016; XVII(3): 1-8. Disponible en: http://sescam.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacia/boletin_3_2016.pdf
- 18 Santana Pineda M. M., Jover López-Rodrigálvarez R., Rodríguez Sainz P., Gómez Cortes M. D., Rodríguez Huertas F., Morgado Muñoz I. Uso y abuso de opioides en el área norte de la provincia de Cádiz. Rev. Soc. Esp. Dolor 2016; 23(3): 127-134.
- 19 Riesgos asociados al abuso de opioides. [Internet]. Butlletí de Prevenció d'errors de Medicació de Catalunya. 2016; 14(4): 1-8. Disponible en: http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/6_publicacions/butlletins/boletin_erreres_medicacion/documents/arxiu/but_EM_v14_n4_CAST.pdf
- 20 Gil Martín A., Moreno García M., Sánchez-Rubio Ferrández J., Molina García T. Hiperalgia asociada al tratamiento con opioides. Rev. Soc. Esp. Dolor 2014; 21(5): 259-269.
- 21 Boletín mensual de la AEMPS sobre medicamentos de uso humano. Marzo de 2018 https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2018/marzo/docs/boletin-mensual-MUH_marzo-2018.pdf
- 22 PROTOCOLOS sobre el manejo del DOLOR. Uso de opioides.[internet]. Rodrigo Royo (Coordinador). Madrid; 2011.Grupo de trabajo de opioides da SED. Disponible en: <https://www.sedolor.es/download/protocolo-manejo-del-dolor-uso-opioides/>

- 23 Opioides. [Internet]. Sacyl Prescribe. 2017;1:1- 4. Disponible en: <http://www.saludcastillayleon.es/sanidad/cm/portalmedicamento/facm/1306951/841454-SacylPrescribe%20N1.Opioides%202017.pdf>
- 24 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Actiq. [internet] AEMPS. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/81263/FT_81263.html.pdf
- 25 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Nota de seguridad MUH (FV) 5 /2018. FENTANILO DE LIBERACIÓN INMEDIATA: IMPORTANCIA DE RESPETAR LAS CONDICIONES DE USO AUTORIZADAS. [internet]. AEMPS; 2018. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/docs/NI_MUH_FV-5_2018-Fentanilo.pdf
- 26 Martindale, The Complete Drug Reference. 37 Ed. Pharmaceutical Press; 2011.
- 27 Ficha técnica de FELIBEN. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/70805/FT_70805.html
- 28 López-Álvarez, J. Efecto de los fármacos anticolinérgicos en el rendimiento cognitivo de las personas mayores. Rev. Psiquiatr. Salud Ment. 2015;8:35-43 Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-psiquiatria-salud-mental-286-articulo-efecto-los-farmacos-anticolinergicos-el-S1888989113001262?redirectNew=true#bib0140>
- 29 Prasad S. Nishtala, Mohammed Saji Salahudeen & Sarah N. Hilmer. Anticholinergics: theoretical and clinical overview, Expert Opinion on Drug Safety, 2016, 15:6, 753-768.
- 30 Carrière I, *et al.* Drugs with anticholinergic properties, cognitive decline, and dementia in an elderly general population: the 3-city study. Arch Intern Med. 2009; 169(14): 1317. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mergullador.sergas.es/pmc/articles/PMC2933398/>
- 31 Fox C. *et al.* Effect of medications with anti-cholinergic properties on cognitive function, delirium, physical function and mortality: a systematic review. Age and Ageing 2014; 43: 604-615.
- 32 K. Ruxton *et al.* Drugs with anticholinergic effects and cognitive impairment, falls and all-cause mortality in older adults: A systematic review and meta-analysis. Br J Clin Pharmacol 2015; 80: 2/209-220.
- 33 Gray S. L., Anderson M. L., Dublin S., *et al.* Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia. JAMA Intern Med. 2015.
- 34 Fox C. *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(8): 1477. Epub 2011 Jun 24.
- 35 Richardson K, Fox C, Maidment I, Steel N, Loke YK, Arthur A *et al.* Anticholinergic drugs and risk of dementia: case-control study BMJ 2018; 361: r1315
- 36 Hilmer S. N. *et al.* A drug burden index to define the functional burden of medications in older people. Arch Intern Med. 2007 Apr 23; 167(8): 781-7.
- 37 Salahudeen M. S. 1, Hilmer S. N., Nishtala P. S. Comparison of anticholinergic risk scales and associations with adverse health outcomes in older people. J Am Geriatr Soc. 2015 Jan; 63(1): 85-90. doi: 10.1111/jgs.13206.
- 38 Villalba-Moreno A. M., Alfaro-Lara E. R., Pérez-Guerrero M. C., Nieto-Martín M. D., Santos-Ramos B. Systematic review on the use of anticholinergic scales in poly pathological patients. Arch Gerontol Geriatr. 2016 Jan-Feb; 62: 1-8.
- 39 Rochon P. Anticholinergic activity of medications. [Internet] Waltham (MA): UpToDate, 2018. Disponible en: <https://www.uptodate.com/home>
- 40 Villalba-Moreno A., Alfaro-Lara E., Sánchez-Fidalgo S., Nieto-Martín M. D., Santos-Ramos B.. Desarrollo de la herramienta web Anticholinergic Burden Calculator. Farm Hosp. 2017 Sep 1; 41(5): 647-648.
- 41 Anticholinergic Burden Calculator. [Calculadora Web] Sevilla. Disponible en: <http://www.anticholinergicscales.es/>
- 42 Riesgos de los fármacos anticolinérgicos en personas de edad avanzada. [Internet] Butlletí groc enero - marzo 2015. Vol. 28, n.º 1. Fundació Institut Català de Farmacologia. Disponible en: <https://www.icf.uab.cat/assets/pdf/productes/bg/es/bg281.15e.pdf>
- 43 Hanlon J. T., Semla T. P., Schumacher K. E. Alternative medications for high-risk medications in the elderly and potentially harmful drug-disease interactions in the elderly quality measures. J Am Geriatr Soc 2015; 63: e8-18.
- 44 Billioti de Gage S. B., Moride Y., Ducruet T., *et al.* Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. BMJ 2014; 349: g5205.
- 45 American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. J Am Geriatr Soc. 2015; 63: 2227-46.26446832.
- 46 Gill S. S., Mamdani M., Naglie G., Streiner D. L., Bronskill S. E., Kopp A *et al.* A prescribing cascade involving cholinesterase inhibitors and anticholinergic drugs. Arch Intern Med. 2005 Apr 11; 165(7): 808-13.
- 47 Lexicomp® Drug Interactions. [Internet] Waltham (MA): UpToDate, 2018. Disponible en: https://www.uptodate.com/drug-interactions/?source=responsive_home#di-druglist