

El uso acumulado de anticolinérgicos potentes se asocia a una mayor incidencia de demencia

Cumulative use of strong anticholinergic drugs is associated to an increased incidence of dementia

Gray S y col. JAMA Int Med. 2015;175(3):401-407.

Objetivos

Examinar si el uso acumulado de drogas anticolinérgicas potentes se asocia a un mayor riesgo de demencia.

Diseño, lugar y pacientes

Cohorte prospectiva de base poblacional, realizada en un sistema de salud integrado de Seattle, Washington. Fueron incluidas 3.434 personas mayores de 65 años sin demencia entre 1994 y 2004, con un seguimiento durante dos años.

Exposición

Uso de datos farmacéuticos digitalizados para comprobar la exposición acumulativa a anticolinérgicos, definida como la dosis total estandarizada (DTE) en unidades equipotentes administrada durante los últimos diez años (la DTE fue dividida entre cuatro estratos de dosis anticolinérgicas equipotentes acumuladas crecientes: 1 a 90, 91 a 365, 366 a 1.095 y más de 1.095). Los últimos 12 meses de exposición fueron excluidos para evitar el uso relacionado a síntomas prodrómicos.

Principales resultados y medidas

Se valoró incidencia de demencia global y de enfermedad de Alzheimer en particular utilizando criterios estándares de diagnóstico. Para el análisis estadístico se utilizó un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox ajustado por características demográficas, hábitos, estado de salud y comorbilidades.

Resultados

Los anticolinérgicos más comúnmente usados fueron los antidepresivos tricíclicos, los antihistamínicos de primera generación y los antimuscarínicos para la vejiga. Durante un seguimiento de 7,3 años, 797 participantes (23,2%) desarrollaron demencia. De estos, 637 (79,9%) desarrollaron enfermedad de Alzheimer. Se observó una asociación estadísticamente significativa entre la incidencia de demencia y enfermedad de Alzheimer y el consumo de fármacos anticolinérgicos ($p < 0.001$) con efecto dosis-respuesta. Ver tabla 1.

Tabla 1. Asociación entre la incidencia de demencia y la dosis total estandarizada acumulada de anticolinérgicos durante los últimos diez años.

Uso acumulativo de anticolinérgicos según dosis total estandarizada	Incidencia de demencia HR ajustado ^a (IC 95%)	
	Cualquier demencia	Enfermedad de Alzheimer
Sin uso de anticolinérgicos	1 (valor de referencia)	
DTE 1 a 90	0,92 (0,74 a 1,16)	0,95 (0,74 a 1,23)
DTE 91 a 365	1,19 (0,94 a 1,51)	1,15 (0,88 a 1,51)
DTE 366 a 1095	1,23 (0,94 a 1,62)	1,30 (0,96 a 1,76)
DTE mayor 1.095	1,54 (1,21 a 1,96)	1,63 (1,24 a 2,14)

^aAjustado por edad, sexo, educación, índice de masa corporal, tabaquismo, actividad física, historia de hipertensión arterial, enfermedad coronaria, Parkinson, depresión, diabetes mellitus, enfermedad cerebrovascular y uso concomitante de benzodiazepinas. DTE: dosis total estandarizada (en unidades equipotentes) de anticolinérgicos acumulada durante los últimos diez años. HR: Hazard ratio.

Conclusiones

La dosis acumulada de anticolinérgicos se asocia al riesgo de desarrollar demencia. Es importante generar conciencia entre los profesionales de la salud y en los adultos mayores respecto del riesgo potencial asociado a estas drogas para disminuir su uso prolongado.

Conflictos de interés: El Dr Dublin recibió un premio Merck/AGS, el Sr. Walker recibe fondos como estadístico de Pfizer, la Srta. Yu recibe fondo como estadística de Amgen y Dr. Larson recibe royalties de Up to Date. **Fuente de financiación:** National Institute on Aging, National Institutes of Health, Branta Foundation.

Comentario

Otros estudios ya habían comunicado el riesgo asociado al uso continuo y prolongado de fármacos anticolinérgicos pero la exposición a las drogas no había sido definida en dosis acumuladas y estandarizadas^{1,2}. Entre los antecedentes relevantes mencionamos que el uso durante más de tres años de drogas como oxibutinina en dosis diarias de 5 mg y doxepina en dosis diarias de 10 mg se había asociado a una mayor incidencia de demencia^{3,4}.

Este estudio poblacional documentó que el consumo acumulado (continuo o alternado) de medicamentos con efecto anticolinérgico se asocia en forma directa al riesgo de desarrollar demencia. Respecto del trabajo que acabamos de resumir,

vale destacar que para evitar el efecto potencialmente confusor de alguna estructura de causalidad reversa respecto de los tratamientos antidepresivos indicados en pacientes con demencia incipiente, también se confirmó la asociación en el grupo que había recibido exclusivamente antihistamínicos y antimuscarínicos para la incontinencia de orina.

Conclusiones del comentador

Ante la posibilidad de prescribir estas drogas, los médicos deberían ser muy cautos, buscar alternativas de tratamiento e informar a los pacientes acerca de sus potenciales efectos a largo plazo.

José Ricardo Jauregui [Servicio de Clínica Médica, Sección Geriátrica, Hospital Italiano de Buenos Aires. Coord. Sector Geriátrica y Rehabilitación funcional, Hospital Italiano de San Justo. Jose.jauregui@hospitalitaliano.org.ar]

Jauregui J. El uso acumulado de anticolinérgicos potentes se asocia a una mayor incidencia de demencia. Evid Act Pract Ambul. 2016;19(3):88. **Comentado de: Gray S y col. Incident dementia: a prospective cohort study.** JAMA Intern Med. 2015;175(3):401-7. PMID: 25621434.

Referencias

1. Carriere I y col. Drugs with anticholinergic properties, cognitive decline and dementia in an elderly general population: The 3 city-study. Arch Int Med 2009;169(14):1317-1324.
2. Jessen F y col. Anticholinergic drug use and risk for dementia: target for dementia prevention. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2010;260(suppl 2):S111-S115.
3. Fick D y col. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medications use in older adults: results of a US consensus panel of experts. Arch Int Med. 2003;163(22):2716-2724.
4. American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatric Society update Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. J Am Geriatr Soc 2012;60(4):616-631.

