



Prácticas seguras con medicamentos de uso crónico II

Introdución^{1,2,3,4}

O boletín **PRÁCTICAS SEGURAS CON MEDICAMENTOS DE USO CRÓNICO II** é unha continuación do boletín PRÁCTICAS SEGURAS CON MEDICAMENTOS DE USO CRÓNICO I, para dar a coñecer a evidencia científica dispoñible (estudos, alertas de seguridade, boletíns, consensos de expertos...) sobre o risco que

pode levar consigo a utilización de certos medicamentos en determinadas situacións clínicas ou cando están asociados a outros medicamentos, así como proporcionar recomendacións para evitar *potenciais problemas de seguridade*, en relación con 14 criterios seleccionados:

PRÁCTICAS SEGURAS CON MEDICAMENTOS DE USO CRÓNICO I:

1. Evitar a prescrición de dous ou máis medicamentos antitrombóticos de xeito indefinido (> 12 meses), salvo en situacións moi tromboxénicas.
2. Evitar ácido acetilsalicílico crónico en doses superiores a 150 mg.
3. Evitar a prescrición de dous AINE.
4. Evitar a prescrición crónica de AINE en pacientes tratados con terapia antitrombótica.
5. Evitar a prescrición de IECA/ARAII/ALISCIRENO + diurético + AINE CRÓNICO (triplo *whammy*).
6. Evitar o uso combinado de medicamentos que actúan sobre o SISTEMA RENINA-ANXIOTENSINA.
7. Evitar a prescrición de dous CORTICOIDES/LAMA/LABA inhalados.

(Ver boletín n.º 1)

PRÁCTICAS SEGURAS CON MEDICAMENTOS DE USO CRÓNICO II:

8. Revisar bifosfonatos por un período de tempo superior a 5 anos.
9. Evitar teriparatida por un período de tempo superior a 2 anos.
10. Evitar a prescrición concomitante de opioides maiores e menores.
11. Evitar a prescrición de fentanilo de liberación rápida en pacientes sen tratamento de mantemento previo para a dor crónica oncolóxica.
12. Evitar a prescrición de buprenorfina (agonista mixto) en pacientes en tratamento con outros opioides.
13. Revisar a prescrición de 2 ou máis medicamentos con alto potencial anticolinérxico.
14. Revisar a prescrición de medicamentos anticolinérxicos en pacientes con demencia ou deterioración cognitiva tratados con inhibidores da acetilcolinesterase ou anti-NMDA.

Criterios de detección de potenciais problemas de seguridade

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

Criterio LESS-CHRON¹⁰

Os bifosfonatos, polas súas características farmacocinéticas, acumúlanse na matriz ósea, exercendo un efecto protector que pode persistir despois de suspender o tratamento durante meses ou anos.

A duración óptima do tratamento con bifosfonatos non está claramente establecida e viuse cuestionada pola aparición de eventos

adversos como a osteonecrose de mandíbula, a fractura atípica de fémur e a fibrilación auricular, pero hai consenso en que non debe ser inferior a 5 anos (3 no caso de ácido zoledrónico).

A partir dese tempo de tratamento, deberase avaliar a continuación ou a modificación deste, debendo ser individualizada segundo

cada paciente, a súa evolución clínica e densitométrica nese momento, podéndose optar ben por unhas “vacacións terapéuticas”, a suspensión definitiva do fármaco, a substitución por outro doutro grupo terapéutico ou a continuación coa mesma estratexia.

A duración das vacacións terapéuticas non está moi establecida e polo xeral recoméndase que os pacientes se reavalíen 1-3 anos despois da interrupción do tratamento. A decisión de continuar o tratamento depende da presenza de novas fracturas, factores de risco e posiblemente perda de densidade mineral ósea.

Nos estudos de extensión FLEX (alendronato), HORIZON (zoledronato) e VERT-Extensión (risedronato), os pacientes aleatorizáronse a continuar co tratamento ou recibir placebo. Neles non se observan diferenzas significativas.

Acción clínica:

Revisar tratamento de bifosfonatos despois de 3-5 anos:

Risco de fractura e características do paciente	Actuación	Reavaliación
Risco baixo <70 anos, sen fractura previa, IMC > 20, non antecedentes familiares de fractura de cadeira e non tratamento concomitante de risco.	Suspender bifosfonato	Revisar factores de risco a partir dos 70 anos cada 3-5 anos. DXA cada 2-3 anos.
Risco moderado >70 anos, sen fractura previa, antecedentes familiares de fractura de cadeira e/ou IMC < 20.	Suspender bifosfonato	Valorar descanso durante 3-5 anos. DXA cada 2-3 anos.
Risco alto Fractura previa e/ou tratamento concomitante de risco.	Manter o tratamento durante 10 anos*	Pasados os 10 anos, valorar descanso 1-2 anos e reiniciar ou cambiar a outro.

* Non hai evidencia científica de tratamentos con bifosfonatos máis alá de 10 anos; DXA = densitometría ósea

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

A teriparatida é o análogo da hormona paratiroidea humana, e é o único medicamento que actúa estimulando a formación de óso.

Descoñécese a seguridade a longo prazo, pero viuse en estudos preclínicos en animais que había unha incidencia maior de osteosarcoma, especialmente con doses elevadas, polo que non se

recomenda unha duración máxima do tratamento de 2 anos, sen repetirse ao longo da vida do paciente.

Acción clínica:

Retirar o tratamento transcorridos os 2 anos.

10. Evitar a prescrición concomitante de opioides maiores e menores

Criterio STOPP A.3¹²

A asociación de dous ou máis medicamentos que actúan sobre o mesmo receptor non alcanza un maior efecto, pero si pode desencadear maior posibilidade de efectos adversos. Produciríase un efecto competitivo sobre o receptor que non dá lugar á suma dos efectos.

A este respecto, a escaleira analxésica da OMS¹³ establece que, **“cando un opioide débil (codeína, tramadol) asociado a un non opioide non consegue o alivio da dor, debe ser substituído por un opioide maior (morfina, oxicodona, hidromorfona, metadona, fentanilo, tapentadol, petidina)”**. Foi elaborada en 1986 co fin de establecer estratexias para o alivio da dor no cancro. Malia os moitos anos desde a súa publicación, a maioría das recomendacións seguen vixentes. Ten en conta que o alivio completo da dor non sempre é posible, e os obxectivos que se perseguen son:

incrementar as horas de sono, aliviar a dor en repouso e, se é posible, aliviar a dor de pé ou con actividade.

Fai fincapé en 5 puntos: por boca: establece como vía prioritaria a vía oral; á hora: o analxésico debe darse pautado, a intervalos de dose fixos, e a administración da seguinte dose deberá ser anterior á finalización do efecto; pola escaleira: neste paso establece que se debe utilizar só un medicamento de cada grupo; individualizado: débese titular a dose de opioide ata obter alivio da dor; non todos os pacientes necesitarán as mesmas doses; atención ao detalle: resáltase a necesidade de administrar os medicamentos de forma regular. No caso de doses múltiples, procurarase que a primeira dose coincida ao levantarse e a última ao deitarse. O ideal é darlle as instrucións por escrito ao paciente ou ao seu coidador, incluíndo o nome do medicamento, a posoloxía e o motivo da prescrición.

Tamén no documento de consenso sobre prácticas para o manexo seguro de opioides en pacientes con dor crónica “Prácticas seguras para o uso de opioides en pacientes con dor crónica”¹⁴ se establece como unha das prácticas a realizar evitar a prescrición concomitante de opioides maiores e menores.

Non podemos descartar que na maioría dos casos se trate máis dun esquecemento de retirar a medicación previa que da propia intención de asocialos; por iso, débese asegurar unha axeitada conciliación dos tratamentos con opioides nas transicións asistenciais. Cando os pacientes se trasladan de nivel asistencial, cómpre realizar unha axeitada conciliación do tratamento e proporcionar unha

información completa do tratamento con analxésicos opioides, tanto aos seguintes profesionais que atenden o paciente como aos propios pacientes ou coidadores, para asegurar unha axeitada continuidade do tratamento.

Acción clínica:

Evitar o uso conxunto de opioides menores e maiores. Retirar un dos opioides en función das necesidades analxésicas do paciente.

11. Evitar a prescrición de fentanilo de liberación rápida para a dor irruptiva sen tratamento de mantemento previo para a dor crónica

A dor é un síntoma perturbador que ensombrece o pronóstico da propia enfermidade e deteriora a calidade de vida das persoas que a padecen. A OMS considera que o consumo de analxésicos opioides dun país é un indicador axeitado da forma en que trata a dor¹⁵.

Os opioides son amplamente aceptados para o tratamento da dor aguda severa e da dor crónica de moderada a severa que non responde a outros tratamentos. Non obstante, o uso destes medicamentos tamén se asocia con problemas debidos ao desenvolvemento de dependencia física e adicción, especialmente no manexo da dor crónica non oncolóxica (DCNO), o cal está a ser un importante problema de saúde en países desenvolvidos¹⁶.

No Proxecto MARC, cuxo obxectivo é o de elaborar unha lista de medicamentos de alto risco para os pacientes con patoloxías crónicas, identificáronse os analxésicos opioides como un dos grupos de medicamentos de maior risco e nos que máis interesaba priorizar a implantación de prácticas seguras en pacientes crónicos³.

Entre os problemas que adoitan asociarse ao uso inadecuado de opioides, imos prestar especial atención a catro circunstancias: tolerancia, dependencia, adicción e hiperalxesia¹⁷.

Tolerancia: Defínese así a perda de potencia analxésica e a necesidade de incrementar a dose para obter o mesmo grao de analxesia.

Dependencia: É a responsable da aparición de síndrome de abstinencia (midríase, calafríos, insomnio, diarrea, náuseas, vómitos, dores musculares...) cando se interrompe bruscamente, se reduce a dose rapidamente ou se administra un antagonista.

Adicción: Non é un resultado predicible da prescrición de opioides, pero existen ferramentas que nos poden axudar a detectar os pacientes que poderían presentar problemas de mal uso de opioides no futuro SOAPP-R (*Screening and Opioid Assessment for Patients with Pain*), ORT (*Opioid Risk Tool*) ou para identificar condutas adictivas en pacientes en tratamento COMM (*Current Opioid Misuse Measure*)^{18, 19}. Un dos factores que se barallan como potencial de abuso é a utilización dos opioides de curta duración para a dor irruptiva.

Hiperalxesia: A hiperalxesia inducida por opioides (HIO) é un resultado non esperado da terapia con estes fármacos, reacción paradoxal na cal pacientes que reciben opioides para a dor teñen unha

percepción maior da dor en ausencia de progresión da enfermidade²⁰.

A diferenza dos casos de tolerancia, non se produce melloría co escalado de dose. O boletín mensual da Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios (AEMPS)²¹ sobre medicamentos de uso humano de marzo de 2018, no apartado Nova información de seguridade procedente da avaliación periódica dos datos de farmacovixilancia, refire que, na última revisión de seguridade de fentanilo (Pecfent), se notificaron 16 casos de hiperalxesia, e que hai outros casos descritos na literatura. Como acontece con outros opioides, en caso dun control da dor insuficiente en resposta a un aumento da dose de fentanilo, débese considerar a posibilidade de hiperalxesia inducida por opioides. Pode estar indicada a redución da dose de fentanilo ou a suspensión ou revisión do tratamento con fentanilo.

A acción analxésica dos agonistas puros é dose-dependente e de tipo continuo; por iso, na práctica clínica é importante, no posible, manter niveis con poucas fluctuacións, evitando desde o punto de vista farmacocinético pautas posolóxicas que provoquen picos (Cmax) e vales (Cmin) excesivos, que se acompañarían, respectivamente, de efectos indesexables e falta de protección analxésica²².

A dor irruptiva é unha exacerbación transitoria da dor que aparece xa sexa espontaneamente ou ben cun desencadeador concreto, predicible (aseo, curas...) ou imprediciblemente (tose, esbirros...), malia existir unha dor basal estable e axeitadamente controlada. Debemos diferenciar a dor irruptiva da dor mal controlada, dor a final de dose ou agudización da dor basal. O fentanilo transmucosa, polo seu rápido inicio de acción e pola súa curta vida media, está deseñado como tratamento de rescate en dor irruptiva e non como tratamento de base da dor. O seu uso continuado é indicativo de analxesia inadecuadamente controlada e pode provocar problemas de adicción e abuso²³.

Indicación:²⁴ A indicación do fentanilo transmucosa é o tratamento de dor irruptiva en pacientes adultos que xa reciben tratamento con opiáceos para dor crónica en cancro. A dor irruptiva é unha exacerbación transitoria de dor que **se produce sobre unha base de dor persistente controlada por outros medios**.

A correcta utilización das formulacións de liberación rápida de fentanilo non deben superar as 4 doses diarias (4x4: non máis de

4 veces ao día, non menos de 4 horas entre dose). Se precisa máis dose, pode ser porque:

- O paciente presenta máis de 4 episodios de dor irruptiva ao día e/ou prodúcese en intervalos menores de 4 horas, polo que **hai que axustar as doses do tratamento de mantemento**. O paciente debe ter controlada a dor de base cun opioide maior, e só utilizar fentanilo de acción rápida para dor irruptiva.
- O paciente necesita máis dunha unidade por episodio de forma repetida, polo que **cómpre axustar a dose necesaria para conseguir unha analxesia eficaz cunha soa unidade**.

Recentemente, a División de Farmacoepidemioloxía e Farmacovixilancia (AEMPS) remitiu unha nota de seguridade referente aos medicamentos que conteñen fentanilo de liberación inmediata e a importancia de respectar as condicións de uso autorizadas²⁵.

Acción clínica:

Establecer analxesia de base cun opioide maior diferente de fentanilo transmucosa (preferiblemente morfina oral de liberación retardada) e axustar a dose segundo as necesidades do paciente para conseguir controlar a dor de base.

12. Evitar a prescrición de buprenorfina (agonista mixto) en pacientes a tratamento con outros opioides

- BUPRENORFINA COMO ANALXÉSICO + OPIÁCEO MAIOR/MENOR
- BUPRENORFINA COMO DESHABITUACIÓN (SUBOXONE) + OPIÁCEO MAIOR/MENOR

A buprenorfina é un agonista parcial dos receptores μ ; compite cos agonistas puros pola súa unión a receptores, diminuindo a súa resposta e mesmo pode desencadear síndrome de abstinencia se se emprega en pacientes con dependencia física a opioides agonistas puros²⁶.

Actualmente este principio activo úsase tanto como analxésico como no tratamento de deshabitación a opiáceos, neste caso asociado á naloxona. En ambas as dúas situacións non debe ser asociado a outros agonistas μ . Na súa utilización como analxésico, os pacientes que necesiten analxesia de rescate (por exemplo, para a dor irruptiva) deberán utilizar buprenorfina sublingual²⁷.

Acción clínica:

Evitar a asociación de buprenorfina con outros opioides.

13. Revisar a prescrición de 2 ou máis medicamentos con alto potencial anticolinérxico

Criterio STOPP N.1

O uso concomitante de 2 ou máis medicamentos con actividade anticolinérxica (MAA) é un criterio Stopp en pacientes maiores de 65 anos, pois existe risco de toxicidade antimuscarínica/anticolinérxica.

Os **MAA** son amplamente utilizados en pacientes de idade avanzada, polo seu alto número de comorbilidades e polimedicación. A ampla distribución dos receptores muscarínicos (M1-M5) no sistema nervioso central e no resto do organismo explica a gran variedade de efectos adversos destes medicamentos; así, a nivel periférico poden producir taquicardia, sequidade de boca e ocular, visión borrosa, estrinximento, retención urinaria, etc., e a nivel do sistema nervioso central, deterioración da función cognitiva, delirio, axitación, confusión, caídas e alucinacións²⁸.

Os **efectos adversos cognitivos** dos MAA dependen da carga total anticolinérxica, da función cognitiva de base e da variabilidade individual farmacocinética e farmacodinámica. O metabolismo e a excreción destes fármacos decrecen coa idade, e o cerebro, segundo envellece, ten unha menor actividade colinérxica, polo que é máis doado que se supere o limiar sintomático por efecto anticolinérxico a esta idade. Dado que os receptores muscarínicos median mecanismos de atención, aprendizaxe e memoria a curto prazo, os síntomas que se relacionan co efecto anticolinérxico son falta de concentración e perda de memoria, e en persoas con déficit cognitivo, exacerbación dos síntomas cognitivos e deterioración funcional, orixinando falsos diagnósticos de demencia ou deterioración cognitiva leve²⁸.

Varios estudos informaron de que a carga anticolinérxica é un preditivo de alteracións cognitivas e funcionais nas persoas maiores²⁹. A opinión xeral é que a deterioración cognitiva inducida polos MAA é reversible ao suspender a medicación; non obstante, poden estar asociados cun maior risco de déficit cognitivo sostido, como deterioración cognitiva leve ou demencia³⁰.

Unha revisión sistemática³¹ de 46 ensaios clínicos (EC) e outros estudos observacionais, cun total de 60.944 participantes de entre 40 e 88 anos, demostrou a importancia dos efectos dos fármacos anticolinérxicos sobre a función cognitiva e física a medida que aumenta a "carga anticolinérxica" que tomaba cada paciente. Os fármacos identificados como máis perigosos foron amitriptilina, clorfenamina, paroxetina e prometazina. Os datos sobre delirio e mortalidade son máis limitados.

A metaanálise de Ruxton³², que inclúe EC aleatorizados, estudos de cohortes e de caso-control prospectivos e retrospectivos sobre o uso de anticolinérxico en pacientes de 65 ou máis anos de idade, atopou que a exposición a MAA se asociou coa aparición de deterioración cognitiva. Un aumento dunha unidade na escala Anticholinergic Cognitive Burden (ACB) multiplicou por 2 a probabilidade de morte por calquera causa, efecto non observado con DBI_{AC} (compoñente anticolinérxico da escala Drug Burden Index) ou coa Anticholinergic Risk Scale (ARS).

Nun estudo poboacional de 6.912 homes e mulleres de 65 anos en diante, os que tomaban MAA tiveron un maior risco de

deterioración cognitiva e demencia; o risco diminuíu coa interrupción da medicación³⁰.

Nunha poboación de 3.434 homes e mulleres maiores de 65 anos sen demencia inicial, avalíase a exposición a MAA acumulada nos últimos 10 anos e a incidencia de demencia. Tras un seguimento medio de 7,3 anos, 797 participantes (23 %) desenvolveron demencia (637 desenvolveron alzhéimer); o risco de demencia e alzhéimer aumentou ao incrementar a dose e a duración do tratamento (principalmente antihistamínicos de primeira xeración, antidepressivos tricíclicos e antimuscarínicos vesicais)³³.

Noutra poboación de 13.004 individuos de 65 anos en diante, o uso de MAA identificados pola escala ACB (Anticholinergic Cognitive Burden Scale) tamén se asociou cunha maior diminución na cognición medida polo Mini-Mental State Examination. Ademais, o uso de MAA asociouse cunha maior mortalidade durante un período de dous anos despois do axuste por múltiples factores, incluídas as comorbilidades³⁴.

Richardson e colaboradores investigaron a asociación entre o uso de MAA (segundo a escala ACB) e o risco de demencia mediante a realización dun estudo caso-control con datos de UK Clinical Practice Research Datalink de 40.770 pacientes con demencia e 65-99 anos, e 283.933 controis sen demencia. Atoparon unha sólida asociación entre o uso de medicamentos antiparkinsonianos, antidepressivos (amitriptilina, dosulepina e paroxetina) e urolóxicos (oxibutinina e tolterodina) con categoría 3 da escala ACB, e a incidencia de demencia no futuro³⁵.

Identificación da carga anticolinérxica

Desenvolvéronse múltiples escalas, incluído o Drug Burden Index³⁶ (que valora a carga anticolinérxica segundo a dose do principio activo, e ademais inclúe a identificación da *acción sedante* do medicamento en cuestión), para identificar a carga anticolinérxica dos medicamentos, pero non existe homoxeneidade entre estas escalas para cuantificala e existen diferenzas entre os MAA identificados. Un estudo que avalía 9 escalas de valoración da carga anticolinérxica atopou que a obtención dunha puntuación máis alta na carga anticolinérxica se asociou cun maior risco de hospitalización e duración da estancia, caídas e utilización médica³⁷. Unha revisión sistemática do uso de 10 escalas anticolinérxicas en pacientes pluripatolóxicos observou resultados distintos dependendo da escala utilizada, probablemente debido a diferenzas na metodoloxía de elaboración³⁸.

Como ferramentas para identificar os medicamentos con alto potencial anticolinérxico ou a carga anticolinérxica do paciente, destacamos:

1. **Lista de medicamentos con actividade anticolinérxica significativa, de UpToDate**³⁹. A táboa 1 mostra os medicamentos de *alto potencial anticolinérxico* adaptados desta lista e comercializados en España.
2. **Anticholinergic Burden Calculator**^{40, 41}. Ferramenta web que calcula a carga anticolinérxica e sedante baseada en 10 escalas anticolinérxicas.

Cómpre ter en conta que doses máis altas dun axente con actividade anticolinérxica relativamente baixa ou moderada, ou que os efectos acumulativos de máis dun axente con baixo nivel de actividade anticolinérxica, poden producir efectos significativos anticolinérxicos. Ademais, a carga anticolinérxica é máis alta coa polimedicación, a idade, o grao de demencia ou de depresión e unha mala calidade de vida⁴².

Existen publicacións que mostran opcións de cambio de cara a reducir a carga anticolinérxica e optimizar a acción anticolinérxica segundo o obxectivo do tratamento^{28, 39}.

Acción clínica:

Nas persoas de idade avanzada, os MAA deben ser utilizados con moita precaución, porque poden precipitar ou agravar episodios de confusión, deterioración cognitiva e funcional, e caídas. Por outra banda, a exposición crónica continuada a estes fármacos pode aumentar a incidencia de demencia e de enfermidade de alzhéimer, igual que as benzodiazepinas e outros fármacos hipnóticos⁴⁴.

Debería valorarse en cada caso particular a necesidade do tratamento e a magnitude de beneficio clínico agardado polos MAA antes de iniciar un tratamento con eles, e revisar periodicamente o uso destes medicamentos, sobre todo se se presenta un episodio de confusión ou afectación cognitiva^{28, 42}. Cando o MAA non poida ser substituído por un fármaco alternativo que non a teña, hai que iniciar o tratamento con doses baixas e aumentalas de xeito gradual ata a mínima dose eficaz, á vez que se debe prestar atención á función cognitiva do paciente^{28, 42, 43}.

Táboa 1: Medicamentos de alto potencial anticolinérxico seleccionados para o informe de “Prácticas seguras con medicamentos de uso crónico”, adaptado de UpToDate e comercializados en España.

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

*Selecciónanse pacientes maiores de 75 anos, para omitir pacientes xoves con patoloxías psiquiátricas.

14. Revisar a prescrición de medicamentos anticolinérxicos en pacientes con demencia ou deterioración cognitiva crónica, tratados con inhibidores da acetilcolinesterase (IACE) ou anti-NMDA (memantina)

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

En xeral, os anticolinérxicos son prescricións potencialmente inadecuadas en pacientes de idade avanzada^{12, 45}.

Os IACE poden inducir síntomas secundarios colinérxicos; é frecuente o uso de medicamentos anticolinérxicos para tratar efectos adversos dos IACE, como por exemplo a incontinencia urinaria. Nun estudo retrospectivo de cohortes en pacientes adultos canadenses (44.884), obsérvase que o risco de tratamento cun medicamento anticolinérxico para a incontinencia urinaria é máis elevado nos pacientes que recibiron ou reciben un IACE⁴⁶.

Os efectos dos medicamentos anticolinérxicos e dos IACE (donepezil, rivastigmina e galantamina) opóñense entre si (un bloquea os efectos da acetilcolina, mentres que o outro evita a descomposición da acetilcolina), o que pode xerar unha diminución do efecto terapéutico de ambos os dous tipos de medicamentos⁴⁷.

Acción clínica:

Dado que os IACE poden inducir síntomas secundarios colinérxicos, debería valorarse unha redución da dose de donepezil, rivastigmina ou galantamina para mellorar estes síntomas e, con iso, evitar o uso de medicamentos con efecto anticolinérxico²⁸ (fervenzas terapéuticas).

O emprego de anticolinérxico en pacientes con demencia é un criterio STOPP, xa que existe risco de empeoramento da deterioración cognitiva e aumento do risco de confusión e axitación¹².

Monitorizar a redución do efecto terapéutico dos IACE se se combina cun axente anticolinérxico. Calquera efecto anticolinérxico desexado tamén pode reducirse en presenza dun 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.

Os autores asinantes cumpren os requisitos de autoría e declaran ausencia de conflito de intereses na elaboración deste 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.seguridaddelpaciente.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-Rodríguez 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_errores_mediacion/documents/arxiu/but_EM_v14_n4_CAST.pdf
- 20 Gil Martín A., Moreno García M., Sánchez-Rubio Ferrández J., Molina García T. Hiperalgnesia 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/N1_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/pubmed/1933398/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1933398)
- 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: k1315
- 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 medications in the use of 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