



DESARROLLO DE UNA ESCALA DE RIESGO ANTICOLINÉRGICO ESPECÍFICA PARA PACIENTES CRÓNICOS EN ESPAÑA



MARGARITA ROMERO ARROYO

**Facultad de Farmacia
Universidad de Sevilla**



Facultad de Farmacia
Universidad de Sevilla



“DESARROLLO DE UNA ESCALA DE RIESGO ANTICOLINÉRGICO ESPECÍFICA PARA PACIENTES CRÓNICOS EN ESPAÑA”

TRABAJO FIN DE GRADO

Revisión Bibliográfica

GRADO EN FARMACIA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PÚBLICA

Tutoras:

Susana Sánchez Fidalgo

Ángela María Villalba Moreno

MARGARITA ROMERO ARROYO

En Sevilla, julio 2021

RESUMEN

Introducción: Los fármacos anticolinérgicos son actualmente muy utilizados para el tratamiento de diversas enfermedades, sin embargo, sus frecuentes efectos adversos hacen que haya que tener un especial cuidado a la hora de recetar este tipo de medicamentos, especialmente en pacientes mayores, crónicos y polimedicados, ya que por sus características son los más vulnerables a sufrir este tipo de efectos secundarios. Las escalas de riesgo anticolinérgico sirven de ayuda para estimar el riesgo que tiene un paciente de sufrir estos efectos adversos, aunque hay que destacar que entre las distintas escalas existen importantes diferencias.

Objetivos: El objetivo principal es desarrollar una escala de riesgo anticolinérgico española.

Metodología: Se realizó una revisión bibliográfica a partir de búsquedas en PubMed utilizando una serie de palabras clave. Para seleccionar los artículos a incluir se aplicaron unos criterios de inclusión. Posteriormente, se elaboró la escala española utilizando un algoritmo para seleccionar los fármacos a incluir.

Resultados: Tras la revisión bibliográfica fueron seleccionados 12 artículos, en los cuales se encontraron 8 nuevas escalas a partir de las cuales se elaboró la escala española. La escala de riesgo anticolinérgico española elaborada cuenta con 207 fármacos y sigue la metodología de la DBI.

Discusión: Actualmente no existe ninguna escala estandarizada para medir el riesgo anticolinérgico y se ha visto que sería interesante contar con escalas adaptadas a los diferentes países, ya que no todos los países tienen comercializados los mismos fármacos.

Conclusiones: Las escalas de riesgo anticolinérgico son una de las mejores herramientas para controlar la carga anticolinérgica en los pacientes más vulnerables, lo que hace que sea de especial interés contar con una escala anticolinérgica adaptada a nuestro país.

Palabras clave: fármacos anticolinérgicos, carga anticolinérgica, escala anticolinérgica, pacientes mayores.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. FÁRMACOS ANTICOLINÉRGICOS	1
1.2. CARGA ANTICOLINÉRGICA	2
1.3. ESCALAS DE RIESGO ANTICOLINÉRGICO	3
1.4. POBLACIÓN VULNERABLE DE LA CARGA: PACIENTES CRÓNICOS, MAYORES Y POLIMEDICADOS	4
2. OBJETIVOS	8
3. METODOLOGÍA	9
3.1. 1ª FASE: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	9
3.1.1. Tipo de estudio	9
3.1.2. Estrategia de búsqueda	9
3.1.3. Criterios de selección	10
3.1.4. Selección de artículos	10
3.1.5. Extracción de datos	10
3.2. 2ª FASE: ELABORACIÓN DE UNA ESCALA DE RIESGO ANTICOLINÉRGICO ESPAÑOLA .	11
3.2.1. Lista de medicamentos incluidos en las escalas	11
3.2.2. Selección de fármacos	11
3.2.3. Dosis diaria mínima efectiva	12
4. RESULTADOS	13
4.1. RESULTADOS DE LA 1ª FASE	13
4.1.1. Escalas anticolinérgicas	14
4.2. RESULTADOS DE LA 2ª FASE	15
4.2.1. Escala de riesgo anticolinérgico española	15
5. DISCUSIÓN	20
6. CONCLUSIONES	22
7. BIBLIOGRAFÍA	23
ANEXO I: Lista de los fármacos incluidos en cada escala con sus correspondientes puntuaciones de riesgo	27
ANEXO II: GLOSARIO DE ABREVIATURAS	39
ANEXO III: ÍNDICE DE FIGURAS	40
ANEXO IV: ÍNDICE DE TABLAS	40

1. INTRODUCCIÓN

1.1. FÁRMACOS ANTICOLINÉRGICOS

Los medicamentos con **efectos anticolinérgicos** son actualmente muy utilizados en la práctica clínica y se recetan generalmente para tratar distintas afecciones como depresión, psicosis, enfermedad de Parkinson, alergias, espasmos musculares, trastornos de la motilidad intestinal, exceso de ácido gástrico, náuseas y vómitos, incontinencia urinaria y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (López-Álvarez et al., 2015; Ruxton et al., 2015).

Los fármacos anticolinérgicos son antagonistas competitivos de la acetilcolina, por lo que actúan bloqueando la unión de la acetilcolina a los receptores colinérgicos del sistema nervioso central y periférico, impidiendo así su acción. Hay dos tipos de receptores colinérgicos a los que se puede unir la acetilcolina: los receptores muscarínicos y los receptores nicotínicos (Ghossein et al., 2021).

Los receptores muscarínicos son receptores acoplados a proteína G y se dividen en 5 subtipos: M_1 , M_2 , M_3 , M_4 y M_5 . Cada subtipo de receptor se encuentra en un lugar determinado y tienen distintas acciones en función de su localización (Kersten and Wyller, 2014).

Los receptores M_1 , M_4 y M_5 se encuentran fundamentalmente en el Sistema Nervioso Central (SNC) y se encargan de mediar funciones como la memoria o el aprendizaje. En cambio, el receptor M_2 se encuentra en el corazón y al activarse actúa disminuyendo la frecuencia cardíaca; mientras que el M_3 se encuentra principalmente en el músculo liso donde ejerce su acción produciendo broncoconstricción a nivel de los bronquios, favoreciendo la micción a nivel de la vejiga o actuando sobre las glándulas exocrinas (Instituto de psicofarmacología, 2020).

Por otro lado, los receptores nicotínicos son receptores iónicos y se dividen en 2 tipos: los N_1 o N_M y los N_2 o N_N . Los receptores N_1 o N_M se localizan en la unión neuromuscular, mientras que los N_2 o N_N están presentes en los ganglios autónomos, en el SNC y en la médula adrenal (Instituto de psicofarmacología, 2020).

Los fármacos anticolinérgicos afectan principalmente a los receptores muscarínicos (Ghossein et al., 2021).

Muchos medicamentos se utilizan específicamente por sus propiedades anticolinérgicas, sin embargo, hay otros que tienen efectos anticolinérgicos como efectos secundarios no deseados (Lozano-Ortega et al., 2020). A pesar del uso frecuente de estos fármacos, estos efectos adversos no son despreciables. La gran variedad de efectos adversos se debe principalmente a la amplia distribución de los distintos subtipos de receptores muscarínicos (M₁-M₅) por las distintas partes del cuerpo.

Entre los efectos periféricos se incluyen estreñimiento, sequedad ocular, sequedad de boca, visión borrosa, aumento de la frecuencia cardíaca (taquicardia) y retención urinaria. A nivel del SNC pueden producir delirio, agitación, confusión, caídas, alucinaciones y disfunción cognitiva, además de falta de concentración y pérdida de memoria (López-Álvarez et al., 2015; Ruxton et al., 2015).

En la **tabla 1** se muestran los medicamentos anticolinérgicos típicamente productores de estos efectos adversos (López-Álvarez et al., 2015).

Tabla 1: Grupos farmacológicos con mayor riesgo de presentar efectos anticolinérgicos.

MEDICAMENTOS CON EFECTOS ANTICOLINÉRGICOS	
- Analgésicos	- Antiparkinsonianos
- Antiarrítmicos	- Antipsicóticos
- Antibióticos	- Antiulcerosos
- Antidepresivos	- Benzodiazepinas
- Antieméticos	- Broncodilatadores
- Antiespasmódicos	- Corticoides
- Antiepilépticos	- Diuréticos
- Antihipertensivos	- Relajantes musculares
- Antihistamínicos	

1.2. CARGA ANTICOLINÉRGICA

La **carga anticolinérgica** se define como el efecto acumulativo de tomar uno o más medicamentos con capacidad para desarrollar efectos adversos anticolinérgicos (Cabral and Goyret, 2019).

Para medir la carga anticolinérgica, tradicionalmente, se ha usado la medida de la actividad anticolinérgica en suero. Sin embargo, al ser una técnica cara y no estar disponible para la mayoría de los profesionales sanitarios, se han ido desarrollando en los últimos años diferentes escalas cuantitativas que clasifican los fármacos según su actividad anticolinérgica (Lertxundi Etxebarria, 2016).

En estas escalas, cada fármaco tiene una puntuación según su actividad anticolinérgica, de forma que la carga anticolinérgica total de un paciente se calcula sumando cada una de las puntuaciones de los medicamentos que consume. Esto nos permite estimar el mayor o menor riesgo que tiene el paciente de sufrir efectos adversos anticolinérgicos (De la Calle Riaguas et al., 2018).

Aun así, la carga anticolinérgica no solo depende del potencial anticolinérgico de cada medicamento, sino que también influyen la dosis y la duración del tratamiento. Por tanto, cuanto mayor sea la dosis y el tiempo de exposición a un determinado fármaco, mayor riesgo tendrá el paciente de sufrir efectos adversos anticolinérgicos.

Conocer la carga anticolinérgica de los distintos grupos de medicamentos puede ayudar en gran medida a los profesionales sanitarios respecto a los tratamientos de los pacientes facilitando la toma de decisiones a la hora de prescribir un determinado fármaco, además de servir de ayuda para reducir la carga en aquellos pacientes con un riesgo anticolinérgico alto (Villalba-Moreno et al., 2017).

1.3. ESCALAS DE RIESGO ANTICOLINÉRGICO

En los últimos años se han desarrollado numerosas escalas que clasifican los fármacos según su actividad anticolinérgica. Estas escalas son listas de medicamentos que clasifican los principios activos en función de su potencial anticolinérgico, en las que cada medicamento recibe una puntuación según su actividad (De la Calle Riaguas et al., 2018).

Normalmente, las escalas clasifican la actividad anticolinérgica en cuatro categorías otorgando a cada fármaco una puntuación que va desde 0 (ninguna actividad anticolinérgica) a 3 (actividad anticolinérgica definida/alta) (De la Calle Riaguas et al., 2018). Por tanto, fármacos sin efectos anticolinérgicos reciben una puntuación de 0, mientras que los fármacos con fuertes efectos anticolinérgicos son puntuados con un 3.

Existe una herramienta denominada “Anticholinergic Burden Calculator” (ABC) (<https://www.anticholinergicscales.es/>), calculadora elaborada por un grupo de investigadores, que permite calcular la carga anticolinérgica a partir de 10 escalas identificadas hasta ese momento en la revisión de *Villalba-Moreno et al., 2016*. La aplicación facilita el cálculo de la carga anticolinérgica total clasificando al paciente en riesgo alto, medio o bajo según sea su probabilidad de presentar efectos adversos anticolinérgicos (Villalba-Moreno et al., 2017).

Entre las escalas más utilizadas podemos encontrar la “Anticholinergic Risk Scale” (ARS), la “Anticholinergic Cognitive Burden” (ACB) o el “Drug Burden Index” (DBI). Aun así, no existe una escala estandarizada de referencia para medir la carga anticolinérgica.

Estas escalas, aunque son bastante útiles, tienen una serie de problemas, ya que entre las distintas escalas hay una importante variabilidad. Existen variaciones en el número de medicamentos que incluye cada escala y también importantes discordancias entre ellas en las puntuaciones y categorizaciones otorgadas a cada fármaco. Debido a esto, pueden variar los resultados de la estimación del riesgo anticolinérgico en un mismo paciente dependiendo de si se utiliza una escala u otra (Cabral and Goyret, 2019).

Otras de sus limitaciones, es que frecuentemente no incluyen los fármacos de más reciente comercialización y la mayoría de ellas asignan una puntuación a cada fármaco según su potencia in vitro sin tener en cuenta las características de cada paciente, como por ejemplo la preexistencia de comorbilidades (patologías cardiovasculares, deterioro cognitivo, etc.) o la existencia en el paciente de un riesgo anticolinérgico basal elevado (Cabral and Goyret, 2019). Además, los medicamentos comercializados varían de un país a otro, por lo que no tienen la misma utilidad dependiendo del país.

1.4. POBLACIÓN VULNERABLE DE LA CARGA:

PACIENTES CRÓNICOS, MAYORES Y POLIMEDICADOS

Hoy en día, la mayor parte de la población tiene una esperanza de vida igual o superior a los 60 años. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se espera que para 2050 la población mundial de personas mayores llegue a los 2000 millones, casi duplicándose el porcentaje de personas mayores de 60 años con respecto a 2015, pasando del 12 al 22% (OMS, 2015).

En concreto, en España en 2020 el porcentaje de personas mayores de 65 años ha alcanzado el 22,9% del total de la población, lo que supone un importante aumento si lo comparamos frente al 8,2% de 1960 (Conde-Ruiz and González, 2021).

Este aumento en la esperanza de vida hace que las personas vivan cada vez más años, favoreciendo el envejecimiento de la población, lo que hace que aumente la prevalencia de enfermedades crónicas y, con ello, la polimedicación.

El **envejecimiento** se puede definir como el proceso biológico natural por el que se van acumulando una serie de daños moleculares y celulares a lo largo de la vida, dando lugar a una disminución y deterioro de las capacidades físicas y mentales, haciendo al individuo más susceptible a padecer enfermedades y llevando, finalmente, a la muerte (OMS, 2015).

Con el envejecimiento se producen importantes cambios fisiológicos y aumenta el riesgo de padecer enfermedades crónicas (OMS, 2015).

Las **enfermedades crónicas** son enfermedades de larga duración y de progresión generalmente lenta, por lo que las personas que las padecen requieren tratamientos continuados durante varios años o incluso durante toda la vida. Entre las más comunes podemos encontrar las enfermedades cardiovasculares, la diabetes, el cáncer, el asma o la EPOC, el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) y la depresión (OMS, 2005).

Para aquellos pacientes que padezcan más de una enfermedad crónica a la vez se utiliza el término **multimorbilidad**. Este término se usa para pacientes crónicos que sufran dos o más enfermedades crónicas complejas, estando la mayoría polimedicados, además de tener un alto riesgo de sufrir reacciones adversas a medicamentos e ingresos hospitalarios frecuentes (Rodríguez-Pérez et al., 2017).

Todas estas características hacen que esta población sea una población polimedicada. Se entiende por paciente polimedicado aquel que toma 5 o más medicamentos de forma crónica. (Villafaina Barroso and Gavilán Moral, 2011). Esta **polimedicación** es uno de los factores que está muy relacionado con la carga anticolinérgica, lo cual hace que se asocie a muchos efectos adversos en esta población, en parte debido a los efectos anticolinérgicos.

En definitiva, tanto la edad avanzada como las enfermedades crónicas y la polimedicación son factores que influyen en la carga anticolinérgica. Por tanto, los pacientes mayores, crónicos y polimedicados son los más vulnerables a sufrir efectos adversos anticolinérgicos. A continuación, se detallan diversas razones.

En primer lugar, las personas mayores que padecen múltiples enfermedades tienen más probabilidad de que se les receten medicamentos anticolinérgicos y, por tanto, son más propensas a sufrir efectos adversos anticolinérgicos (Lozano-Ortega et al., 2020; Ruxton et al., 2015). Se estima que entre el 20-50% de los pacientes mayores consume algún fármaco anticolinérgico (Rojo-Sanchís et al., 2016).

Además, las personas de edad avanzada son más susceptibles a sufrir estos efectos secundarios debido a los cambios que se producen en estas personas como consecuencia de la edad. En la **tabla 2** se muestran las principales modificaciones farmacocinéticas asociadas al envejecimiento.

Tabla 2: Principales modificaciones farmacocinéticas asociadas al envejecimiento.

(Arriola Riestra et al., 2009; Arriagada et al., 2008)

	CAMBIOS ASOCIADOS AL ENVEJECIMIENTO	EFECTO
ABSORCIÓN	<ul style="list-style-type: none"> ↑ pH gástrico ↓ flujo sanguíneo ↓ motilidad GI ↓ superficie de absorción 	Posible ↓ de la velocidad de absorción.
DISTRIBUCIÓN	<ul style="list-style-type: none"> ↓ agua corporal total ↓ masa muscular ↑ tejido adiposo ↓ albúmina, ↓ unión a proteínas plasmáticas 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Vd de fármacos hidrosolubles, ↑ Vd de fármacos liposolubles y acumulación en el tejido graso. ↑ cantidad de fármaco libre.
METABOLISMO	<ul style="list-style-type: none"> ↓ reacciones de Fase I ↓ flujo sanguíneo hepático ↓ masa hepática 	↓ metabolismo, ↑ vida media de determinados medicamentos.
EXCRECIÓN	<ul style="list-style-type: none"> ↓ flujo sanguíneo renal ↓ VFG ↓ secreción tubular renal 	↓ excreción renal, ↑ vida media de medicamentos excretados por vía renal.

*GI: gastrointestinal; VFG: Velocidad de filtración glomerular; Vd: volumen de distribución.

Como se puede ver en la tabla, el envejecimiento modifica los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de los fármacos. El aumento del pH del estómago, la disminución del peristaltismo intestinal y la reducción de la superficie de absorción hacen que la velocidad de absorción se vea disminuida. El volumen de distribución de fármacos hidrosolubles disminuye mientras que, por el contrario, el volumen de distribución de fármacos liposolubles aumenta. Además, la unión a proteínas plasmáticas disminuye con la edad, lo que hace que haya una mayor cantidad de fármaco libre. Por otro lado, como consecuencia de la disminución del metabolismo hepático y la disminución de la excreción renal, aumenta la vida media de un gran número de fármacos (Arriola Riestra et al., 2009; Cabral and Goyret, 2019).

Además, en las personas mayores también se producen una serie de modificaciones farmacodinámicas. Con la edad se ven afectados tanto el número como la sensibilidad de los receptores, lo que hace que se modifique la respuesta a determinados fármacos. Por ejemplo, se ha visto que hay una mayor sensibilidad a fármacos que actúan sobre el SNC como benzodiazepinas, sedantes y analgésicos potentes (Arriola Riestra et al., 2009).

También se ha observado que en las personas mayores aumenta la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (Villalba-Moreno et al., 2016) y que a medida que se envejece el cerebro tiene cada vez una menor actividad colinérgica, lo que hace que sea más fácil rebasar el umbral sintomático por efecto anticolinérgico (López-Álvarez et al., 2015).

Por otro lado, en las personas mayores existe el riesgo de que se forme una cascada terapéutica en la que un tratamiento con determinados medicamentos provoque efectos secundarios para los que sea necesario añadir algún fármaco anticolinérgico, el cual a su vez provocará otros efectos secundarios (López-Álvarez et al., 2015).

La utilización de fármacos anticolinérgicos en personas mayores se ha visto que está relacionada con un aumento en el número de hospitalizaciones y un mayor tiempo de estancia hospitalaria y mortalidad, además de favorecer la aparición de confusión y delirium (Rojo-Sanchís et al., 2016).

Todo esto hace que haya que tener un especial cuidado a la hora de prescribir fármacos anticolinérgicos en estos grupos de personas y, en caso de que sean necesarios, se debería recetar la mínima dosis eficaz durante el menor tiempo posible y realizar un seguimiento del paciente con el objetivo de reducir o evitar sus efectos adversos.

2. OBJETIVOS

Tras estos antecedentes reseñados, como son la gran cantidad de fármacos que existen con actividad anticolinérgica, la alta utilización de estos fármacos en personas más vulnerables, las grandes diferencias entre las diferentes listas de fármacos y diferentes escalas para calcular la carga o riesgo anticolinérgico, así como las diferencias de comercialización de los fármacos entre los diferentes países, nos hemos planteado con este trabajo, como **objetivo principal**, desarrollar una escala de riesgo anticolinérgico específica para pacientes crónicos en España.

Para ello desarrollaremos los siguientes **objetivos secundarios**:

- 1- Actualizar las listas de escalas desarrolladas para medir el riesgo anticolinérgico en la población vulnerable mediante una revisión sistemática.
- 2- Evaluar las nuevas escalas encontradas en la revisión sistemática, describiendo los fármacos evaluados por cada una de ellas, así como su puntuación y su categorización.
- 3- Elaborar una escala actualizada de medicamentos anticolinérgicos y/o sedantes para la farmacoterapia disponible en España, describiendo su puntuación, categorización y dosis diaria mínima efectiva.

3. METODOLOGÍA

La metodología de nuestro trabajo se ha dividido en dos fases: una primera fase de revisión en la que se ha realizado una actualización de la revisión de *Villalba-Moreno et al., 2016* y, una segunda fase, que ha consistido en la elaboración de una primera escala de riesgo anticolinérgico española para pacientes mayores.

3.1. 1ª FASE: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

3.1.1. Tipo de estudio

Revisión sistemática en concordancia con la guía PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis*) (Moher et al, 2009).

3.1.2. Estrategia de búsqueda

Para actualizar la revisión de *Villalba-Moreno et al., 2016* se realizó una búsqueda en PubMed desde el 1 de enero de 2015 hasta la actualidad utilizando palabras clave o términos MeSH. Además, se realizó una segunda búsqueda en PubMed filtrando por revisiones sistemáticas donde se incluyen trabajos donde revisen escalas anticolinérgicas.

Las dos estrategias de búsqueda llevadas a cabo se muestran en las **tablas 3 y 4**.

Tabla 3: Primera estrategia de búsqueda utilizada en PubMed

```
((((anticholinergic[Title/Abstract]) OR (antimuscarinic[Title/Abstract])) AND  
((((scale[Title/Abstract]) OR (index[Title/Abstract])) OR (load[Title/Abstract]))  
OR (risk[Title/Abstract])) OR (burden[Title/Abstract])) AND  
(((older[Title/Abstract]) OR (aged[Title/Abstract])) OR  
(elderly[Title/Abstract])) AND (("2015/01/01"[Date - Publication]:  
"3000"[Date - Publication]))) AND ((English[Filter]) AND (Free full text[Filter]))
```

Tabla 4: Segunda estrategia de búsqueda

```
((anticholinergic scales) AND (("2016/01/01"[Date - Publication]: "3000"[Date  
- Publication]))) AND (systematic review[Publication Type])
```

Finalmente, se añadieron varios artículos más tras revisar la bibliografía de las revisiones y artículos seleccionados.

3.1.3. Criterios de selección

En un primer momento se eliminaron aquellos artículos que estaban duplicados utilizando Mendeley como gestor bibliográfico. Posteriormente, para seleccionar los artículos a incluir en nuestro estudio se aplicaron unos criterios de inclusión.

Criterios de inclusión:

- Artículos donde se describa una escala anticolinérgica y donde se especifiquen los fármacos que incluye la escala.
- Artículos donde se detallen las puntuaciones otorgadas a cada fármaco según el potencial anticolinérgico.
- Artículos que definan la categorización del riesgo anticolinérgico.

Aquellos artículos de los que no se pudo acceder al texto completo y los escritos en idiomas distintos al español o al inglés fueron excluidos.

3.1.4. Selección de artículos

Con el objetivo de identificar aquellos estudios de interés, se revisó primeramente el título y *abstract* de todas las referencias encontradas en la búsqueda bibliográfica. Tras su lectura se hizo una primera selección. Posteriormente, con aquellos artículos que pasaron este primer cribado se procedió a su lectura completa para comprobar que verdaderamente cumplieran con los criterios de inclusión. En aquellos artículos donde la selección no fue clara se consultó con otro revisor y tras consenso se decidió la inclusión o exclusión definitiva.

3.1.5. Extracción de datos

Las variables recopiladas fueron básicamente:

- Autoría y año de publicación: año en el que se publicó la primera versión de la escala desarrollada.
- Situación geográfica: localización geográfica dónde fue desarrollado el estudio (América, Europa, Otros).

- Nombre de la escala.
- Características de la población sobre la que han elaborado la escala.
- Número de fármacos incluidos en cada escala.
- Puntuación anticolinérgica otorgada y su categorización.

3.2. 2ª FASE: ELABORACIÓN DE UNA ESCALA DE RIESGO ANTICOLINÉRGICO ESPAÑOLA

Para nuestro objetivo de elaborar la escala de riesgo anticolinérgico española, seguimos el procedimiento detallado a continuación:

3.2.1. Lista de medicamentos incluidos en las escalas

En primer lugar, se elaboró una lista de todos los fármacos incluidos en las escalas descritas en la revisión de *Villalba-Moreno et. al, 2016*, junto con los fármacos de las nuevas escalas encontradas en la actualización. La lista se elaboró en Excel junto con sus correspondientes puntuaciones y su categorización de riesgo según cada escala. También se habilitó una columna donde se introdujo la vía de administración para cada fármaco.

3.2.2. Selección de fármacos

Una vez completada la lista, se aplicó un algoritmo para seleccionar definitivamente los fármacos a incluir en nuestra escala española. El algoritmo consistió en los siguientes pasos:

- 1- Eliminar los fármacos no comercializados en España.
- 2- Excluir aquellos de administración tópica, oftálmica, ótica y nasal. Los fármacos inhalatorios y transdérmicos se incluyen, ya que es más probable que muestren efectos sistémicos.
- 3- Seleccionar todos los fármacos incluidos en la escala DBI por ser una de las escalas que ha demostrado mejores resultados de asociación con efectos adversos anticolinérgicos en la bibliografía (Villalba-Moreno et al., 2018) y por ser más sensible por incluir la dosis de los fármacos. Además, la escala DBI tiene la particularidad de que también tiene incluidos los fármacos con propiedades sedantes. Por ello, fueron también incluidas en nuestra lista todas las benzodiazepinas comercializadas en España.

4- Del resto de fármacos de la lista se incluyeron los que cumplían alguno de los siguientes requisitos:

- ✓ Fármacos con potencial anticolinérgico alto (riesgo alto) en al menos dos escalas.
- ✓ Fármacos con potencial bajo o medio en al menos tres escalas.
- ✓ Fármacos con mecanismo de acción principal anticolinérgico y/o efectos secundarios claramente anticolinérgicos.

3.2.3. Dosis diaria mínima efectiva

Una vez terminada la selección de todos los fármacos a incluir en la escala anticolinérgica española se buscó la dosis diaria mínima (DDM) efectiva de cada uno de ellos consultando las fichas técnicas en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Esta DDM será el valor δ , siguiendo la metodología utilizada en la escala DBI. Este valor es necesario para poder calcular la carga anticolinérgica de cada fármaco en base a la fórmula:

$$\text{Carga total} = \frac{\sum D}{\delta + D}$$

4. RESULTADOS

4.1. RESULTADOS DE LA 1ª FASE

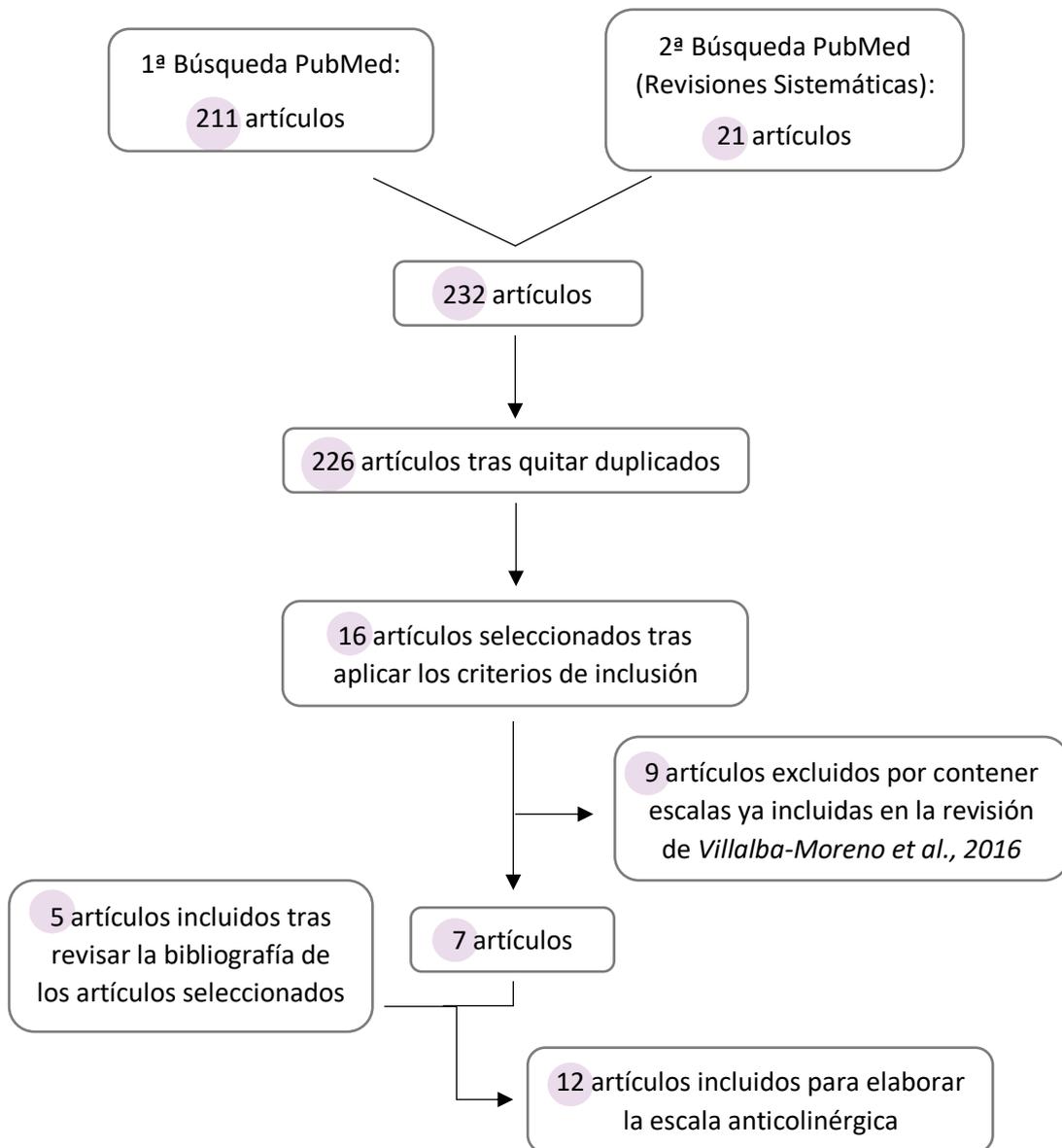


Figura 1: Diagrama de flujo

A partir de las dos estrategias de búsqueda se obtuvieron 232 artículos, de los cuales 6 estaban duplicados. Tras aplicar los criterios de inclusión fueron excluidos 210, quedando un total de 16 artículos. De estos 16 artículos seleccionados, 9 fueron excluidos por contener escalas que ya estaban incluidas en la revisión de *Villalba-Moreno et al., 2016*, quedándonos únicamente con 7 artículos. Finalmente, tras revisar la bibliografía de los artículos seleccionados fueron

añadidos 5 artículos más, siendo incluidos un total de 12 artículos para elaborar la escala de riesgo anticolinérgico (**Figura 1**).

En estos artículos fueron encontradas 8 nuevas escalas que no estaban descritas en la revisión de *Villalba-Moreno et al., 2016* (**Tabla 5**).

4.1.1. Escalas anticolinérgicas

Tras la valoración de las 8 escalas, en la **tabla 5** se muestran las variables recopiladas de cada una de ellas.

Tabla 5: Variables recogidas de las diferentes escalas.

Autor/Año	Situación geográfica	Nombre de la Escala	Población	Nº de fármacos	Rango carga anticolinérgica	Categorización del riesgo
Cancelli et al / 2008	Italia	<i>Cancelli's ACH Burden Scale</i> (CABS)	Pacientes con alzheimer	17	0 a 3	Sin riesgo (0), bajo riesgo (1), riesgo medio (2) y alto riesgo (3)
Klamer et al / 2017	Bélgica	<i>Muscarinic Acetylcholinergic Receptor Antagonist Exposure Scale</i> (MARANTE)	Adultos mayores (> 65 años)	41	0 a 2	Sin riesgo (0), bajo riesgo (1) y alto riesgo (2)
Bishara et al / 2017	UK	<i>Anticholinergic Effect on Cognition</i> (AEC)	Personas mayores	165	0 a 3	Sin riesgo (0), bajo riesgo (1), riesgo medio (2) y alto riesgo (3)
Briet et al / 2017	Francia	<i>Anticholinergic Impregnation Scale</i> (AIS)	Pacientes psiquiátricos	128	1 a 3	Riesgo bajo o moderado (1), alto riesgo (2) y muy alto riesgo (3)
Xu et al / 2017	USA	<i>Anticholinergic Toxicity Score</i> (ATS)	Pacientes expuestos y no expuestos de diferentes edades	25	0 a 5	Sin riesgo (0), bajo riesgo (1-2), riesgo medio (3) y alto riesgo (4-5)
Kiesel et al / 2018	Alemania	<i>German Anticholinergic Burden Scale</i> (GABS)	Pacientes geriátricos	509	0 a 3	Sin riesgo (0), bajo riesgo (1), riesgo moderado (2) y alto riesgo (3)

Nery et al / 2019	Brasil	<i>Brazilian Anticholinergic Activity Drug Scale (BAADS)</i>	Adultos mayores	125	1 a 3	Bajo riesgo (1), riesgo medio (2) y alto riesgo (3)
Jun et al / 2019	Korea	<i>Korean Anticholinergic Burden Scale (KABS)</i>	Adultos mayores	494	0 a 3	Sin riesgo (0), bajo riesgo (1), riesgo moderado (2) y alto riesgo (3)

La lista de los fármacos incluidos en cada escala y las puntuaciones de riesgo anticolinérgico asignadas a cada fármaco según cada escala se encuentran en el **ANEXO I**.

4.2. RESULTADOS DE LA 2ª FASE

4.2.1. Escala de riesgo anticolinérgico española

Tras seguir el algoritmo reseñado en metodología, se elaboró la escala de riesgo anticolinérgico española (**Tabla 6**).

De los 315 fármacos recopilados de las nuevas escalas encontradas en la revisión fueron excluidos 114 fármacos, de los cuales 74 fueron eliminados por no estar comercializados en España y el resto se eliminaron por no cumplir ninguno de los criterios de inclusión tras aplicar el algoritmo. Después, fueron incluidas todas las benzodiazepinas comercializadas en España quedándonos, finalmente, con un total de 207 fármacos.

La escala cuenta con 207 fármacos, entre los que predominan los antidepresivos (fluoxetina, paroxetina, etc.), los antihistamínicos (cetirizina, loratadina, etc.), los antipsicóticos (haloperidol, olanzapina, etc.) o las benzodiazepinas (alprazolam, lorazepam, etc.), entre otros. Otros grupos farmacológicos menos frecuentes pero que también están presentes son los antiarrítmicos como la amiodarona, los antibióticos como la ampicilina o la cefoxitina, los antiepilépticos como la gabapentina y, los antihipertensivos como, por ejemplo, el captopril.

Como la escala se ha elaborado siguiendo la metodología de la DBI, la carga anticolinérgica de cada fármaco se puede calcular a partir de la fórmula: $Carga\ total = (\sum D)/(\delta + D)$, siendo D la dosis diaria usada del fármaco y δ , la dosis diaria mínima efectiva (Hilmer et al., 2007). El riesgo se establece de la misma forma que en la DBI: 0 (sin riesgo), < 1 (bajo riesgo) y ≥ 1 (alto riesgo).

Tabla 6: Escala de riesgo anticolinérgico española a partir de las escalas existentes.

FÁRMACOS	Dosis diaria mínima efectiva (DDM) (mg)
ÁCIDO VALPROICO	200
ACLIDINIO	0,644
ALFUZOSINA	7,5
ALIMEMAZINA	20
ALPRAZOLAM	0,5
AMANTADINA	100
AMIODARONA	100
AMISULPRIDA	100
AMITRIPTILINA	25
AMPICILINA	1000
ARIPIRAZOL	10
ASENAPINA	10
ATENOLOL	50
AZATIOPRINA	65
BACLOFENO	15
BENTAZEPAM	75
BIPERIDENO	2
BROMAZEPAM	4,5
BROMFENIRAMINA	9
BROMOCRIPTINA	1,25
BROMPERIDOL	1
BROTIZOLAM	0,25
BUPROPIÓN	150
BUSPIRONA	10
BUTILESCOPOLAMINA	30
CAPTOPRIL	12,5
CARBAMAZEPINA	200
CARBIDOPA-LEVODOPA	12,5/125
CEFOXITINA	8000
CELECOXIB	200
CETIRIZINA	10
CICLOBENZAPRINA	20
CICLOSPORINA	130
CINARIZINA	25
CIPROHEPTADINA	4
CITALOPRAM	10
CLINDAMICINA	600
CLOBAZAM	20
CLOMIPRAMINA	10
CLONAZEPAM	1,5
CLONIDINA	0,15

CLOPERASTINA	30
CLORAZEPATO	5
CLORDIAZEPÓXIDO	5
CLORFENAMINA	4
CLORPROMAZINA	25
CLORTALIDONA	25
CLOTIAPINA	20
CLOTIAZEPAM	5
CLOZAPINA	12,5
CODEÍNA	28,7
COLCHICINA	0,5
DARIFENACINA	7,5
DESLORATADINA	5
DESVENLAFAXINA	50
DEXAMETASONA	0,5
DEXBROMFENIRAMINA	6
DEXCLORFENIRAMINA	6
DEXTROMETORFANO	60
DIAZEPAM	4
DICICLOVERINA	5
DIFENHIDRAMINA	50
DIGOXINA	0,25
DILTIAZEM	90
DIMENHIDRINATO	50
DIPIRIDAMOL	300
DISOPIRAMIDA	400
DOMPERIDONA	30
DOXAZOSINA	1
DOXEPINA	25
DOXILAMINA	12,5
DULOXETINA	30
EFEDRINA	100
ENTACAPONA	200
ESCITALOPRAM	10
ESCOPOLAMINA	0,3
ESCOPOLAMINA BUTILBROMURO	30
ETORICOXIB	30
FAMOTIDINA	20
FENELZINA	15
FENITOÍNA	300
FENOBARBITAL	50
FENTANILO	0,1
FENTANILO TRANSDÉRMICO	0,012
FESOTERODINA	4
FEXOFENADINA	120

FLAVOXATO	200
FLUFENAZINA	12,5
FLUOXETINA	20
FLURAZEPAM	30
FLUVOXAMINA	50
FUROSEMIDA	20
GABAPENTINA	300
GENTAMICINA	130
GLICOPIRROLATO	2
GLICOPIRRONIO	0,044
GUAIFENESINA	600
HALOPERIDOL	1,5
HIDRALAZINA	25
HIDROCORTISONA	20
HIDROMORFONA	4
HIDROXIZINA	25
IMIPRAMINA	10
IPRATROPIO	0,16
ISOSORBIDA DINITRATO	5
ISOSORBIDA MONONITRATO	40
KETAZOLAM	15
KETOROLACO	10
LAMOTRIGINA	25
LANSOPRAZOL	15
LEVETIRACETAM	500
LEVOCETIRIZINA	5
LEVODOPA	100
LEVOFLOXACINO	250
LEVOMEPRIMAZINA=METOTRIMEPRAZINA	50
LITIO	400
LOPERAMIDA	2
LOPRAZOLAM	1
LORATADINA	10
LORAZEPAM	1
LORMETAZEPAM	1
LOXAPINA	9,1
LUMIRACOXIB	100
MAPROTILINA	75
MECLIZINA	25
MEDAZEPAM	10
MEPERIDINA = PETIDINA	50
METADONA	5
METFORMINA	1000
METILDOPA	250
METILPREDNISOLONA	4

METOCARBAMOL	500
METOCLOPRAMIDA	10
METOPROLOL	100
MIDAZOLAM	7,5
MIRTAZAPINA	15
MORFINA INTRAVENOSA	4
MORFINA ORAL	10
NABILONA	2
NIFEDIPINO	30
NORTRIPTILINA	10
OLANZAPINA	5
OTILONIO BROMURO	80
OXCARBAZEPINA	600
OXIBUTININA	15
OXICODONA	20
PALIPERIDONA	3
PAROXETINA	20
PERFENAZINA	8
PERICIAZINA	10
PIMOZIDA	1
PINAZEPAM	5
PIPERACILINA	12
PIRILAMINA	450
PRAMIPEXOL	0,264
PRAZOSINA	1
PREDNISOLONA	2,5
PREDNISONA	5
PREGABALINA	150
PRIMIDONA	250
PROCICLIDINA	10
PROMETAZINA	25
PROPANTELINA	22,5
PROPIVERINA	30
PROPRANOLOL	30
PSEUDOEFEDRINA	240
PSEUDOEFEDRINA/TRIPROLOLIDINA	180/7,5
QUAZEPAM	15
QUETIAPINA	50
QUINIDINA	600
RANITIDINA	150
RISPERIDONA	0,5
ROPINIROL	0,25
SELEGILINA ORAL	5
SERTRALINA	50
SILODOSINA	8

SOLIFENACINA	5
TAMSULOSINA	0,4
TEOFILINA	200
TERAZOSINA	1
TIAGABINA	5
TIOTIXENO	10
TIOTROPIO	0,005
TIZANIDINA	6
TOLTERODINA	4
TOPIRAMATO	25
TRAMADOL	150
TRANDOLAPRIL	0,5
TRANILCIPROMINA	10
TRAZODONA	100
TRIAMCINOLONA	1
TRIAMTERENO	25
TRIAZOLAM	0,125
TRIFLUOPERAZINA	4
TRIHEXIFENIDILO	1
TRIMEBUTINA	200
TRIMIPRAMINA	25
TRIPROLIDINA	7,5
TROPIO	40
UMECLIDINIO	0,055
VANCOMICINA	2000
VENLAFAXINA	75
WARFARINA	2
ZIPRASIDONA	40
ZOLMITRIPTÁN	2,5
ZOLPIDEM	5
ZUCLOPENTIXOL	20

5. DISCUSIÓN

Tras este estudio se observa que a pesar de haber pasado 5 años, siguen apareciendo escalas que desarrollan la actividad anticolinérgica, poniéndose en evidencia el interés y la importancia de utilizar esta herramienta para identificar rápidamente pacientes en riesgo anticolinérgico. Concretamente hemos localizado 8 escalas a añadir a las observadas tras la revisión de *Villalba-Moreno et al., 2016*.

Entre los hallazgos destacables de esta revisión se encuentra la gran variabilidad entre las 8 escalas en cuanto a número de fármacos incluidos, metodología utilizada para medir resultados, categorización del riesgo, como ya se observó en la revisión de 2016. Por tanto, sigue sin haber una escala estandarizada para estimar el riesgo anticolinérgico en distintas poblaciones, fundamentalmente, en pacientes mayores como característica común en la mayoría de las poblaciones estudiadas. Además, también se ha puesto de manifiesto la necesidad de establecer escalas de riesgo adaptada a países, ya que cada uno tiene comercializados fármacos diferentes e incluso en escalas como la DBI, que tienen en cuenta la dosis del fármaco, puede variar el valor delta o “dosis diaria mínima efectiva” según el país en el que esté comercializado. De esta manera hemos encontrado una escala Koreana, una francesa, una brasileña y una alemana entre todas las encontradas.

Existen muchas revisiones sistemáticas publicadas, como por ejemplo la de *Lisibach et al., 2021*, que recogen y describen las escalas anticolinérgicas desarrolladas, pero hasta el momento, ninguna se ha realizado con el objetivo de unificar criterios para la elaboración de una escala aplicable en nuestro entorno.

Este trabajo tiene algunas limitaciones. La búsqueda se ha realizado solo en PubMed y, aunque se han realizado dos estrategias de búsqueda para que fuera lo más sensible posible, sería conveniente ampliar a otras bases de datos como EMBASE o WOS.

Entre las limitaciones que se observan con las escalas, cabe destacar que los efectos secundarios de esta medicación en la población que envejece no están únicamente vinculados a la carga anticolinérgica, sino que son multifactoriales, dificultando mucho la medición.

Sin embargo, el presente trabajo desarrolla un borrador de escala anticolinérgica española como primer paso para disponer de una herramienta estandarizada y adaptada a nuestro país, la cual puede ser flexible y actualizable en función de la disponibilidad de los medicamentos en cada momento. Se deben realizar estudios para evaluar la validez de la medición de la carga anticolinérgica con esta escala respecto a la detección de efectos adversos anticolinérgicos centrales y periféricos. De esta forma, la escala quedaría validada para su uso en la identificación de pacientes en riesgo de desarrollar efectos adversos anticolinérgicos.

6. CONCLUSIONES

Tras la revisión bibliográfica y la elaboración de la escala española llegamos a las siguientes conclusiones:

- Se han identificado un total de 8 escalas anticolinérgicas desde la revisión de 2016 realizada por Villalba et al., lo que demuestra el creciente interés por estas herramientas para identificar a pacientes en riesgo anticolinérgico.
- Se observa una gran variabilidad en todas las escalas en número de fármacos incluidos (desde 19 fármacos hasta 509), categorización del riesgo y población estudiada.
- Las escalas de riesgo anticolinérgico siguen siendo las mejores herramientas de ayuda a la hora de la prescripción para controlar la carga anticolinérgica en pacientes vulnerables.
- Actualmente, no existe una escala estandarizada de referencia para medir la carga anticolinérgica. Además, los fármacos comercializados varían de un país a otro. Esto hace que sea de especial interés contar con una escala de riesgo anticolinérgico española, que puede llegar a ser muy útil para los profesionales sanitarios.
- En la escala española elaborada han sido incluidos un total de 207 fármacos, entre los que predominan los antidepresivos, los antihistamínicos, los antipsicóticos o las benzodiazepinas, entre otros.

7. BIBLIOGRAFÍA

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. [Consultado en abril 2021]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
- Arriagada L, Jirón M, Ruiz I. Uso de medicamentos en el adulto mayor. Rev Hosp Clín Univ Chile. 2008; 19: 309–17.
- Arriola Riestra I. Consideraciones farmacodinámicas y farmacocinéticas en los tratamientos habituales del paciente gerodentológico. Avances en odontoestomatología. 2009; 25: 29-34
- Bishara D, Harwood D, Sauer J, Taylor DM. Anticholinergic effect on cognition (AEC) of drugs commonly used in older people. Int J Geriatr Psychiatry. 2017; 32: 650–6.
- Briet J, Javelot H, Heitzmann E, Weiner L, Lameira C, D’Athis P, et al. L’échelle d’imprégnation anticholinergique: vers l’élaboration d’une échelle adaptée aux prescriptions en milieu psychiatrique français. Therapie. 2017; 72: 427–37.
- Cabral S, Goyret A. Uso racional de medicamentos en el adulto mayor. Primera parte: conociendo la carga anticolinérgica. Boletín Farmacológico. 2019; 10.
- Cancelli I, Valentinis L, Merlino G, Valente M, Gigli GL. Drugs with anticholinergic properties as a risk factor for psychosis in patients affected by Alzheimer’s disease. Clin Pharmacol Ther. 2008; 84: 63–8.
- Conde-Ruiz JI, González CI. El proceso de envejecimiento en España. Fedea. 2021: 1–22.
- De la Calle Riaguas B, Pérez Margallo M, Romero Martín C, García Esteban B, Berrocal Javato M. “Carga Anticolinérgica”: Aspectos a considerar. Boletín Farmacoter Castilla La Mancha. 2018; XIX.
- Ghossein Noah. Anticholinergic Medications [en línea]. StatPearls, 2021. [Consultado en mayo 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555893/?report=classic>
- Hilmer SN, Mager DE, Simonsick EM, et al. A Drug Burden Index to define the functional burden of medications in older people. Arch Intern Med. 2007; 167: 781-7.

- Hwang S, Chung JE, Jun K, Ah YM, Kim K AI, Lee JY. Comparative associations between anticholinergic burden and emergency department visits for anticholinergic adverse events in older Korean adults: a nested case-control study using national claims data for validation of a novel country-specific scale. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2021; 22.
- Instituto de Psicofarmacología. Receptores de acetilcolina: muscarínicos y nicotínicos [en línea]. 2020 [Consultado en mayo 2021]. Disponible en: <https://psicofarmacologia.com/receptores-acetilcolina-muscarinicos-nicotinicos>
- Jun K, Hwang S, Ah YM, Suh Y, Lee JY. Development of an Anticholinergic Burden Scale specific for Korean older adults. *Geriatr Gerontol Int.* 2019; 19: 628–34.
- Kersten H, Wyller TB. Anticholinergic Drug Burden in Older People’s Brain - How well is it Measured? *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2014; 114: 151–9.
- Kiesel EK, Hopf YM, Drey M. An anticholinergic burden score for German prescribers: Score development. *BMC Geriatr.* 2018; 18.
- Klamer TT, Wauters M, Azermai M, Durán C, Christiaens T, Elseviers M, et al. A Novel Scale Linking Potency and Dosage to Estimate Anticholinergic Exposure in Older Adults: the Muscarinic Acetylcholinergic Receptor ANTagonist Exposure Scale. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2017; 120: 582–90.
- Lertxundi Etxebarria U. Manejo farmacoterapéutico del paciente hospitalizado con enfermedad de parkinson. Directoras: Isla A y Solinís MA. Tesis doctoral inédita. Universidad del País Vasco. Victoria-Gasteiz: 2016. Disponible en: https://addi.ehu.es/bitstream/handle/10810/19029/TESIS_LERTXUNDI_ETXEBARRIA_UNAX.pdf?sequence=1
- Lisibach A, Benelli V, Ceppi MG, Waldner-Knogler K, Csajka C, Lutters M. Quality of anticholinergic burden scales and their impact on clinical outcomes: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2021; 77: 147–62.
- López-Álvarez J, Zea Sevilla MA, Agüera Ortiz L, Fernández Blázquez MÁ, Valentí Soler M, Martínez-Martín P. Effect of anticholinergic drugs on cognitive impairment in the elderly. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2015; 8: 35–43.
- Lozano-Ortega G, Johnston KM, Cheung A, Wagg A, Campbell NL, Dmochowski RR, et al. A review of published anticholinergic scales and measures and their applicability in database analyses. *Arch Gerontol Geriatr.* 2020; 87.

- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Altman D, Antes G, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009; 6.
- Nery RT, Reis AMM. Development of a Brazilian anticholinergic activity drug scale. *Einstein (Sao Paulo).* 2019; 17: 1–8.
- Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre el envejecimiento y la salud. Ginebra: OMS; 2015. Serie identificativa del informe: WHO/FWC/ALC/15.01.
- Organización Mundial de la Salud. Preparación de los profesionales de la atención de salud para el siglo XXI: el reto de las enfermedades crónicas. Ginebra: OMS; 2005. Serie identificativa del informe: NLM: W 18.
- Rodríguez-Pérez A, Alfaro-Lara ER, Albiñana-Pérez S, Nieto-Martín MD, 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: 2200–7.
- Rojo-Sanchís AM, Vélez-Díaz-Pallarés M, Muñoz García M, Delgado Silveira E, Bermejo Vicedo T, Cruz Jentoft A. Carga anticolinérgica y delirium en pacientes mayores durante la hospitalización en una unidad de agudos de geriatría. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2016; 51: 217–20.
- Ruxton K, Woodman RJ, Mangoni AA. 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: 209–20.
- Suh Y, Ah YM, Han E, Jun K, Hwang S, Choi KH, et al. Dose response relationship of cumulative anticholinergic exposure with incident dementia: Validation study of Korean anticholinergic burden scale. *BMC Geriatr.* 2020; 20: 1–9.
- Villafaina Barroso A, Gavilán Moral E. Pacientes polimedcados frágiles, un reto para el sistema sanitario. *Inf Ter Sist Nac Salud.* 2011; 35: 114–23.
- Villalba-Moreno Á, Rocío Alfaro-Lara E, Sánchez-Fidalgo S, Nieto-Martín D, Santos-Ramos B. Development of the Anticholinergic Burden Calculator Web Tool. *Farm Hosp.* 2017; 41: 647–8.

- Villalba-Moreno AM, Alfaro-Lara ER, Pérez-Guerrero MC, Nieto-Martín MD, Santos-Ramos B. Systematic review on the use of anticholinergic scales in poly pathological patients. *Arch Gerontol Geriatr.* 2016; 62: 1–8.
- Villalba-Moreno AM, Alfaro-Lara ER, Rodríguez-Pérez A, Báñez-Toro D, Sánchez-Fidalgo S, Pérez-Guerrero MC, et al. Association Between Drug Burden Index and Functional and Cognitive Function in Patients with Multimorbidity. *Curr Pharm Des.* 2018; 24: 3384–91.
- Wauters M, Klamer T, Elseviers M, Vaes B, Dalleur O, Degryse J, et al. Anticholinergic Exposure in a Cohort of Adults Aged 80 years and Over: Associations of the MARANTE Scale with Mortality and Hospitalization. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2017; 120: 591–600.
- Xu D, Anderson HD, Tao A, Hannah KL, Linnebur SA, Valuck RJ, et al. Assessing and predicting drug-induced anticholinergic risks: an integrated computational approach. *Ther Adv Drug Saf.* 2017; 8: 361–70.

ANEXO I: Lista de los fármacos incluidos en cada escala con sus correspondientes puntuaciones de riesgo.

FÁRMACOS	MARANTE	GABS	BAADS	KABS	AEC	AIS	ATS	CABS
	Valor de carga y categorización: Riesgo alto (rojo), Riesgo medio (amarillo), Riesgo bajo (verde)							
ACEPROMAZINA								
ACEPROMETAZINA								
ACETAMINOFÉN/CODEÍNA				0				
ÁCIDO VALPROICO		1	1	0	0	1		
ACLIDINIO		1						
ALFUZOSINA								
ALIMEMAZINA				1	3	1		
ALPRAZOLAM		1	1	1	0	1	0,6	
ALVERINA				0		1		
AMANTADINA	1	2	2	2	2	2		
AMINOFILINA								
AMIODARONA					1			
AMISULPRIDA				1				
AMITRIPTILINA	2	3	3	3	3	3	5	3
AMOXAPINA				3		3		
AMOXICILINA				0	0			
AMPICILINA		1	1	0		1		
ARIPIPAZOL		1		1	1			
ASENAPINA		1						
ATENOLOL		1	1	0	0	1		
ATROPINA		3	3	3	3	3	5	
AZATADINA								
AZATIOPRINA		1	1	0		1		

AZELASTINA NASAL								
AZELASTINA OFTÁLMICA								
BACLOFENO		1	2	1		2		
BELLADONA			3	3				
BENAZEPRIL		1		0				
BENZATROPINA				3	3		5	
BETAXOLOL		1		0				
BIPERIDENO			3	3		3		3
BISACODILO		1		0				
BLONANSERINA				1				
BROMFENIRAMINA			3	3		3	3,11	
BROMOCRIPTINA		1	1	0	1	1		
BROMPERIDOL				1				
BUCLIZINA			3					
BUPROPIÓN		1	1	1	0	1		
BUSPIRONA				0				
BUTILESCOPOLAMINA			3					
CAPTOPRIL		1	1	0		1		
CARBAMAZEPINA	1	2	2	1	1	2		
CARBIDOPA						1		
CARBIDOPA-LEVODOPA								
CARBINOXAMINA			3	3			3,25	
CARISOPRODOL			3					
CEFALEXINA					0			
CEFALOTINA				0				
CEFAMANDOL				0				
CEFOXITINA			1	0		1		

CELECOXIB		1		0				
CETIRIZINA	1	1	2	1	0	2		
CIAMEMAZINA						3		
CICLIZINA								
CICLOBENZAPRINA			3	2				
CICLOSERINA				0				
CICLOSPORINA		1	1	0		1		
CIMETIDINA	1	2	2	2	0	2		
CIMETROPIO				3				
CINARIZINA				1				
CIPROHEPTADINA		3	3	2	3	3		
CITALOPRAM	1	1	1	1	1	1		
CLEMASTINA		3	3	3	3			
CLIDINIO				2				
CLINDAMICINA		1		0		1		
CLOMIPRAMINA	2	3	3	3	3	3		
CLONAZEPAM	1	1	1	1		1		
CLONIDINA				0				
CLOPERASTINA				2				
CLORAZEPATO		1		1		1	1,7	
CLORDIAZEPÓXIDO		1	1	1	0	1		
CLORFENAMINA		3	3	3	2	3	5	
CLOROQUINA								
CLORPROMAZINA			3	3	3	3	5	3
CLORPROTIXENO				3				
CLORTALIDONA		1	1	0		1		
CLORZOAZONA			2	0				

CLOTIAPINA								3
CLOZAPINA	2	3	3	3	3	3		3
CODEÍNA	1	1	1	1		1		
COLCHICINA			1	0		1		
CORTICOSTERONA								
CORTISONA								
DARIFENACINA		3	3		0			
DESIPRAMINA			3		2			
DESLORATADINA		1	1	1		3		
DESMETILIMIPRAMINA								
DESVENLAFAXINA				1				
DEXAMETASONA		1	1	0		1		
DEXBROMFENIRAMINA			3	3				
DEXCLORFENIRAMINA			3	3		3		
DEXTROMETORFANO		1		1				
DIAZEPAM	1	1	1	1	1	1	2	
DICICLOVERINA				3	2		5	
DIFEMERINA				3				
DIFENHIDRAMINA	2	3	3	3	2	3	5	
DIFENHIDRAMINA TÓPICA								
DIFENIDOL				2				
DIFENOXILATO								
DIGITOXINA		1						
DIGOXINA		1	1	1		1		2
DILTIAZEM		1	1	0	0	1		
DIMENHIDRINATO		3	3	3	2	3		
DIMETINDENO		1						

DIPIRIDAMOL		1	1	0				
DISOPIRAMIDA					2	2		
DOMPERIDONA	1	1	1	0	1	1		
DONEPEZILO				0				
DOSULEPINA=DOTIEPINA	1				3	2		
DOXAZOSINA				0				
DOXEPINA	2	3		3	3	3		
DOXILAMINA		1	3	3		2		
DULOXETINA				0		1		
EFEDRINA								
EMEDASTINA				1				
EMEPRONIO								
ENTACAPONA		1	1	0	0	1		
ERGOTAMINA								
ESCITALOPRAM	1	1	1	1				
ESCOPOLAMINA		3		3		3		
ESCOPOLAMINA BUTILBROMURO				3				
ESCOPOLAMINA TÓPICA								
ESCOPOLIA EXTRACTO				3				
ESTAZOLAM				1				
ETORICOXIB		1						
FAMOTIDINA		1	1	0		1		
FENZINA						1		
FENILTOLOXAMINA								
FENINDAMINA								
FENIRAMINA				3				
FENIRAMINA OFTÁLMICA								

FENITOINA				0				
FENOBARBITAL		1	1	0				
FENTANILO	1	1	1	1	1	1	1,99	
FENTANILO SISTEMA TRANSDÉRMICO								
FESOTERODINA		3		3				
FEXOFENADINA		1	1	0	0	2		
FLAVOXATO		3		3		3		
FLUFENAZINA		1	3		1	3		
FLUNITRAZEPAM = FLUNIZEPAM		1		1				
FLUOXETINA	1	1	1	1	1	1		
FLUPENTIXOL				1				
FLURAZEPAM		1		1				
FLUTICASONA-SALMETEROL								
FLUVOXAMINA		1	1	1	0	1		
FUROSEMIDA		1	1	1	0			2
GABAPENTINA				0	0			
GENTAMICINA		1	1	0		1		
GLICOPIRROLATO				2				
GLICOPIRRONIO		1						
GUAIFENESINA		1		1				
HALOPERIDOL	1	2	1	1	0	1	3,78	
HIDRALAZINA		1	1	1				
HIDROCODONA				1				
HIDROCORTISONA		1	1	1		1		
HIDROMORFONA								
HIDROXIZINA	2	3	3	3	1	3		
HIOSCIAMINA			3	3				5

HIOSCINA HIDROBROMURO					3			
HOMATROPINA			3					
HOMATROPINA OFTÁLMICA								
HOMOCLORCICLIZINA				3				
ILOPERIDONA					1			
IMIDAFENACINA				3				
IMIPRAMINA	2	3	3	3	3	3	5	
IPRATROPIO	2	1	3			3		2
ISOSORBIDA			1	0		1		
ISOSORBIDA DINITRATO		1						2
ISOSORBIDA MONONITRATO		1						
KETAMINA								
KETOROLACO		1		0	0			
KETOTIFENO				1				
KETOTIFENO OFTÁLMICO								
LAMOTRIGINA				0	0			
LANSOPRAZOL		1		0				
LEVETIRACETAM				0				
LEVOCETIRIZINA	1	1	1	1				
LEVODOPA		1			0	1		
LEVODOPA + CARBIDOPA			1	0				
LEVOFLOXACINO				0				
LEVOMEPRMAZINA = METOTRIMEPRAZINA	2	3	2	2	2	2		
LITIO		1	1	0	1	1		
LOFEPRAMINA					3			
LOPERAMIDA	1	2	1	1	0	2	2,45	
LORATADINA		1	1	1	0	2		

LORAZEPAM		1	1	1	0	1		
LOXAPINA		2		2		2		
LUMIRACOXIB								
MAPROTILINA		2	3			3		
MEBEVERINA				1				
MECLIZINA			3	3				
MEPERIDINA								
MEQUITAZINA				3		3		
MESORIDAZINA								
METADONA		2	2			2		
METESCOPOLAMINA								
METFORMINA		1		0				
METILDOPA				0				
METILPREDNISOLONA		1	1	0		1		
METOCARBAMOL		1		1		1		
METOCLOPRAMIDA		1	1	0	0	1		
METOPROLOL		1	1	0	0	1		
METOTREXATO		1		0				
MIDAZOLAM		1	1	1		1		
MIRTAZAPINA	1	1	1	1	1	1		
MOLINDONA				2				
MORFINA	1	1	1	1	0	1		
MORFINA INTRAVENOSA								
MORFINA ORAL								
NABILONA								
NALBUFINA								
NARATRIPTÁN		1		0				

NEFAZODONA								
NEFOPAM				2				
NEOMICINA								
NIFEDIPINO		1	1	0		1		2
NITRAZEPAM				0				
NIZATIDINA				0		1		
NORTRIPTILINA	2	3	3	3	3	3		
OLANZAPINA	1	2	3	3	2	2		2
OPIPRAMOL		2						
ORFENADRINA		3	3	3	3		5	
OTILONIO BROMURO				3				
OXAPIO YODURO = CICLONIO				3				
OXAZEPAM		1				1		
OXCARBAZEPINA		2	2	2		2		
OXIBUTININA	2	3	3	3	3	3		3
OXICODONA	1	1	1	1		1		
OXITROPIO BROMURO								2
PALIPERIDONA		1		1				
PANCURONIO		1						
PAROXETINA	1	2	3	2	2	2		
PENTAZOCINA				0				
PERICIAZINA								
PERFENAZINA		1		2	1	3	3,9	3
PETIDINA		2	2	2	2	2		
PIMOZIDA		2	2	2	2	2		
PIPERACILINA		1	1	0		1		
PIPOTIAZINA						1		

PIPRINHIDRINATO (DIFENILPIRALINA)				3				
PIRILAMINA				3				
PRAMIPEXOL		1	1	0		1		
PRAZOSINA				0				
PREDNISOLONA		1	1	1	1	1		
PREDNISONA		1	1			1		
PREGABALINA								
PRIDINOL				3				
PRIMIDONA				0				
PROCAINAMIDA								
PROCICLIDINA		3		3	3			
PROCLORPERAZINA					2	2		
PROMAZINA					2			3
PROMETAZINA	2	1	3		3	3	5	
PROPANTELINA					2			
PROPERICIAZINA						1		
PROPIVERINA		3		3				
PROPOXIFENO								
PROPRANOLOL				0	0			
PROTRIPTILINA								
PSEUDOEFEDRINA		1	2	0		2		
PSEUDOEFEDRINA / TRIPROLIDINA								
QUETIAPINA	1	2	2	2	2	2		
QUINIDINA		1			1	1		
RANITIDINA	1	2	1	1	0	1	1,3	
RISPERIDONA	1	1	1	1	0	1	5	

ROPINIROL				0				
ROTIGOTINA PARCHE		1						
SELEGILINA ORAL		1	1	0		1		
SERTINDOL					1			
SERTRALINA		1	1	0	1	1		
SILODOSINA								
SODIO DIVALPROEX / VALPROMIDA						1		
SOLIFENACINA		3	3	3	1	3		
SUMATRIPTÁN		1		0				
TAMSULOSINA				0				
TEMAZEPAM		1		1	1	1		
TEOFILINA	1	2	1	1	0	1		3
TERAZOSINA				0				
TIAGABINA								
TIEMONIO				3				
TIMEPIDIO				3				
TIORIDAZINA		3	3	3			5	
TIOTIXENO				1				
TIOTROPIO		1	3					
TIQUIZIO				3				
TIZANIDINA	2	3	3	2		3		
TOBRAMICINA								
TOLTERODINA	2	3	3	3	2	3		
TOPIRAMATO				0				
TRAMADOL	1	2	1	2	0	1		
TRANDOLAPRIL		1						
TRANILCIPROMINA								

TRAZODONA	1	1	1	1	0	1		
TRIAMCINOLONA		1	1	0		1		
TRIAMTERENO		1	1	0		1		
TRIAZOLAM	1	1		1				
TRIFLUOPERAZINA			3		2		3,83	
TRIFLUPROMAZINA								
TRIHEXIFENIDILO	2	3	3	3	3	3	5	
TRIMEBUTINA				1				
TRIMETOBENZAMIDA								
TRIMIPRAMINA		3			3	3		
TRIPROLIDINA			3	2		2		
TROPATEPINA						3		
TROSPPIO		3		3	0	3		
VALETAMATO BROMURO				3				
VANCOMICINA		1	1	0		1		
VENLAFAXINA		1	1	1	0			
WARFARINA		1	1	0	0	1		2
ZALEPLÓN								
ZIPRASIDONA		1		1	0			
ZOLMITRIPTÁN		1		0				
ZOLPIDEM				0	0			
ZOTEPINA				2				
ZUCLOPENTIXOL				2				

ANEXO II: GLOSARIO DE ABREVIATURAS

ABC	Anticholinergic Burden Calculator
ACB	Anticholinergic Cognitive Burden
AEC	Anticholinergic Effect on Cognition
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AIS	Anticholinergic Impregnation Scale
ARS	Anticholinergic Risk Scale
ATS	Anticholinergic Toxicity Score
BAADS	Brazilian Anticholinergic Activity Drug Scale
CABS	Cancelli's ACH Burden Scale
D	Dosis
DBI	Drug Burden Index
DDM	Dosis Diaria Mínima
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
GABS	German Anticholinergic Burden Scale
GI	Gastrointestinal
KABS	Korean Anticholinergic Burden Scale
MARANTE	Muscarinic Acetylcholinergic Receptor Antagonist Exposure Scale
MeSH	Medical Subject Headings
mg	Miligramos
OMS	Organización Mundial de la Salud
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
SNC	Sistema Nervioso Central
UK	United Kingdom
USA	United States of America
Vd	Volumen de distribución
VFG	Velocidad de filtración Glomerular

ANEXO III: ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: *Diagrama de flujo*

ANEXO IV: ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: *Grupos farmacológicos con mayor riesgo de presentar efectos anticolinérgicos.*

Tabla 2: *Principales modificaciones farmacocinéticas asociadas al envejecimiento.*

Tabla 3: *Primera estrategia de búsqueda utilizada en PubMed.*

Tabla 4: *Segunda estrategia de búsqueda.*

Tabla 5: *Variables recogidas de las diferentes escalas.*

Tabla 6: *Escala de riesgo anticolinérgico española a partir de las escalas existentes.*