



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Prevalencia de prescripción de fármacos anticolinérgicos en pacientes mayores con VIH

Prevalence of the consumption of anticholinergic drugs in HIV patients

Andrea Casajús-Navasal, Raquel Marín-Gorricho, Jara Gallardo-Anciano, María José Nebot-Villacampa, Ricardo Zafra-Morales, Yared González-Pérez

Servicio de Farmacia, Hospital San Pedro, Logroño. España.

Autor para correspondencia

Andrea Casajús Navasal
Hospital San Pedro, Piqueras, 98.
28006 Logroño. España.

Correo electrónico:
casajusina1919@hotmail.com

Recibido el 8 de julio de 2017;
aceptado el 20 de septiembre de 2017.

DOI: 10.7399/fh.10842

Resumen

Objetivo: Analizar el consumo de fármacos con efecto anticolinérgico en pacientes con VIH ≥ 50 años. Determinar el riesgo anticolinérgico mediante las escalas *Anticholinergic Cognitive Burden Scale* (ACB) y *Anticholinergic Risk Scale* (ARS). Determinar si consumen alguna benzodiazepina.

Método: Estudio observacional descriptivo de 256 pacientes con VIH cuya edad era ≥ 50 años.

Resultados: El 73,1% eran hombres. La media de edad fue de $56 \pm 5,9$ años. El 55,9% de los pacientes estaban coinfectados por el VHC. El consumo medio de fármacos por paciente, sin incluir los fármacos para el VIH, fue de $2,9 \pm 2,9$. Según la escala ACB y ARS, el 26,2% y el 17,2% de los pacientes, respectivamente, tomaba un fármaco con efecto anticolinérgico. El 43,3% presentaba alto riesgo anticolinérgico con la escala ACB y el 36,4% alto riesgo según la escala ARS. El 30,5% de los pacientes consumía alguna benzodiazepina.

Conclusiones: El porcentaje de pacientes con VIH ≥ 50 años que toma fármacos con efecto anticolinérgico es mayor utilizando la escala ACB que utilizando la escala ARS, obteniendo una diferencia estadísticamente significativa. No hay estudios disponibles en población con VIH con los que comparar nuestros resultados, pero sí una evidencia de que este grupo de fármacos puede afectar a la población anciana.

Abstract

Objective: To analyse anticholinergic agent consumption in HIV patients 50 years or older; to determine anticholinergic risk using the *Anticholinergic Cognitive Burden Scale* (ACB) and *Anticholinergic Risk Scale* (ARS); and to determine if these patients use any type of benzodiazepine.

Method: A descriptive observational study of 256 HIV patients 50 years or older.

Results: 73.1% were men. Mean age was 56 ± 5.9 years. 55.9% of the patients were coinfecting with HCV. Excluding HIV drugs, mean drug consumption was 2.9 ± 2.9 drugs per patient. The ACB and ARS scales showed that 26.2% and 17.2% of the patients took an anticholinergic agent, and that 43.3% and 36.4% presented high anticholinergic risk, respectively. 30.5% of patients consumed benzodiazepines.

Conclusions: The percentage of HIV patients aged 50 years or older who were taking anticholinergic agents was statistically significantly higher on the ACB scale than on the ARS scale. No studies are available on the HIV population with which to compare our results, but there is evidence that this group of drugs can affect older adults.

PALABRAS CLAVE

VIH; Anciano; *Anticholinergic Cognitive Burden Scale* (ACB); *Anticholinergic Risk Scale* (ARS); Benzodiazepina.

KEY WORDS

HIV; Elderly; *Anticholinergic Cognitive Burden Scale* (ACB); *Anticholinergic Risk Scale* (ARS); Benzodiazepine.



Introducción

El incremento de la infección por VIH en la población mayor o igual a 50 años responde a varias razones: al aumento global de la incidencia de casos nuevos, a una mayor y mejor comunicación de los casos en la población de edad avanzada que al inicio de la epidemia y, fundamentalmente, al aumento de la supervivencia de estos pacientes gracias a la eficacia del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TAR). En el caso de la infección por VIH o SIDA la edad adoptada como punto de corte para definir a los pacientes mayores es la de 50 años^{1,2}.

El aumento en la esperanza de vida lleva consigo, de un modo paralelo, un incremento en las comorbilidades no relacionadas con el sida como son las cardiovasculares, neurocognitivas, o tumorales, entre otras, incluso en aquellos pacientes en los que el TAR es efectivo³.

La combinación del VIH y del envejecimiento puede amplificar los efectos adversos en la estructura y la función cerebral⁴. Los trastornos cognitivos asociados al VIH son altamente frecuentes durante el proceso de envejecimiento, aunque desde la introducción del TAR se ha observado una reducción en la incidencia de la mayor parte de las formas severas del deterioro cognitivo⁵. Las habilidades cognitivas deterioradas por el VIH afectan a varios dominios, como el aprendizaje, la memoria, la velocidad de procesamiento de la información, las funciones ejecutivas y las habilidades motoras⁶.

Por otro lado, el envejecimiento se asocia con una mayor susceptibilidad a los efectos tóxicos de los fármacos y a las interacciones medicamentosas, en parte, agravado por la polifarmacia característica de este grupo de edad⁴. Los fármacos con acción anticolinérgica son ampliamente utilizados en la práctica clínica actual, empleándose en el tratamiento de entidades tan dispares como la incontinencia urinaria, la úlcera péptica, el colon irritable, la depresión, el temblor o la sedación. A pesar de su uso frecuente, sus efectos adversos no son insignificantes⁷. Así, a nivel periférico, los efectos adversos más frecuentes son: la disminución de secreciones, el entumecimiento de la motilidad intestinal, la visión borrosa, el aumento de la frecuencia cardíaca, y la retención urinaria, entre otros⁸. A nivel del sistema nervioso central, dado que los receptores muscarínicos median mecanismos de atención, aprendizaje y memoria a corto plazo, el empleo de los agentes anticolinérgicos puede producir un deterioro de la función cognitiva e, incluso, precipitar la aparición de delirium⁹. Todas estas circunstancias, además de provocar un deterioro neurológico, pueden limitar la adherencia al TAR.

Los efectos adversos cognitivos de los fármacos anticolinérgicos en estos pacientes dependen de la carga total anticolinérgica, de la función cognitiva de base y de la variabilidad individual farmacocinética y farmacodinámica. El metabolismo y la excreción de estos fármacos decrecen con la edad. Asimismo, el cerebro, según envejece, tiene una menor actividad colinérgica, por lo que es más fácil que se rebase el umbral sintomático por efecto anticolinérgico a esta edad. Los síntomas que se relacionan con el efecto anticolinérgico son falta de concentración y pérdida de memoria y, en personas con déficit cognitivo, exacerbación de los síntomas cognitivos y deterioro funcional originando falsos diagnósticos de demencia o deterioro cognitivo leve¹⁰.

Por tanto, el uso de anticolinérgicos se considera inadecuado incluso en ancianos sanos. Se estima que del 2 al 12% de los pacientes con sospecha de demencia no presentan un síndrome demencial y padecen, en realidad, efectos secundarios de los medicamentos que consumen. Esta situación es más común si hay polifarmacia⁷.

A la hora de cuantificar este efecto anticolinérgico, existen diferentes escalas para medir su carga. Algunas de ellas son la *Anticholinergic Cognitive Burden Scale* (ACB)¹¹ y la *Anticholinergic Risk Scale* (ARS)¹². Se dividen los fármacos en 3 categorías: categoría 1, fármacos de efecto moderado; categoría 2, de efecto fuerte; y categoría 3 de efecto muy fuerte. Estas escalas están determinadas por decisiones de los autores lo que hace que haya diferencias entre ellas.

Otra escala, *The Drug Burden Index* (DBI), incluye la dosis de los principios activos por lo que es una buena escala para medir la carga anticolinérgica¹³.

Los principales objetivos de este trabajo son dar a conocer la prevalencia del consumo de fármacos con efecto anticolinérgico en los pacientes con VIH y edad mayor o igual a 50 años. De igual forma, determinar el riesgo anticolinérgico de cada paciente mediante las escalas ACB y ARS. Finalmente se trata de concretar si, además, consumen algún tipo de benzodiacepina.

Métodos

Estudio observacional descriptivo en el que se revisaron los tratamientos de todos los pacientes con VIH mayor o igual a 50 años proporcionados por la Sección de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades Transmisibles de la Comunidad Autónoma de La Rioja. Se excluyeron los pacientes con una expectativa de vida menor a 3 meses y pacientes sin información en la historia clínica de atención primaria y especializada.

Las variables estudiadas fueron edad, sexo, año de diagnóstico, vía de transmisión del VIH, coinfección con el VHC, número de fármacos prescritos de manera crónica, número de fármacos anticolinérgicos, puntuación con la escala ACB, puntuación con la escala ARS y consumo de benzodiacepinas.

Para la recogida de datos se utilizó el programa de historia clínica electrónica Selene-Siemens® en Atención Primaria y especializada y el programa de dispensación farmacéutica AthosPrisma®.

Se utilizaron dos de las escalas validadas más utilizadas. La ACB¹¹ y la ARS¹². Los fármacos recogidos en estas escalas se clasifican en función de su efecto anticolinérgico. Cada fármaco tiene un valor de 1 a 3 puntos basándose en su probabilidad de causar efectos anticolinérgicos, como sequedad de boca, sequedad de ojos, mareo, confusión estreñimiento y caídas. Un efecto moderado es 1; un efecto fuerte es 2; y un efecto muy fuerte es 3. La suma de puntos da como resultado mayor o menor riesgo de sufrir efectos adversos anticolinérgicos. Hay que tener en cuenta que el consumo de varios fármacos anticolinérgicos conlleva más riesgos de que se produzcan acontecimientos adversos. Un riesgo bajo es 1, un riesgo moderado es 2 y un riesgo alto es mayor o igual a 3.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS versión 21.0. La descripción de los datos cualitativos se realizó en forma de frecuencias absolutas y porcentajes. Los datos cuantitativos se expresaron como media más menos desviación estándar.

El estudio se llevó a cabo de acuerdo con las recomendaciones que figuran en la declaración de Helsinki. Toda la información recogida para el mismo fue considerada confidencial y se utilizó exclusivamente en el ámbito profesional, garantizándose que los datos personales que permitieran la identificación de los pacientes se realizara de acuerdo a lo exigido por la ley de protección de datos. En todos los informes y análisis de los datos de los pacientes del estudio se identificaron únicamente con un código.

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación de La Rioja (CEICLAR) el 2 de enero de 2017 con el nombre P.I. 235.

Resultados

Se revisaron las historias farmacoterapéuticas de 296 pacientes. Cuarenta pacientes fueron excluidos por no disponer de datos en la historia clínica electrónica. De los 256 pacientes, el 73,1% eran hombres. La media de edad fue de $56 \pm 5,9$ años (50-81). El 55,9% de los pacientes estaban coinfectados por el VHC.

La vía de transmisión del VIH, en orden decreciente, fue: el 58,9% por ADVP, el 31,6% por relaciones sexuales de riesgo y el 9,8% debido a otras causas (dentro de ellas el 1,2% documentado como transfusión sanguínea).

De los 256 pacientes, el 73,8% tenía prescrito algún medicamento crónico. El consumo medio de fármacos por paciente para otras patologías sin incluir los fármacos para el VIH, fue de $2,9 \pm 2,9$.

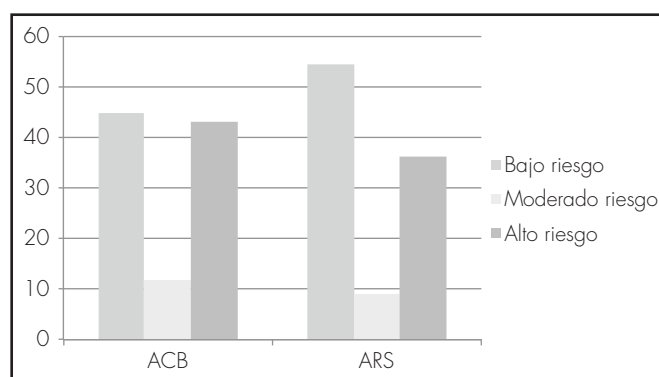


Figura 1. Riesgo anticolinérgico en los pacientes. Escala ACB. Escala ARS.

Tabla 1. Porcentaje de casos en los que aparecen los principales fármacos. Escala ACB. Escala ARS.

ACB	ARS
Antidepresivos (18,6%)	Antidepresivos (38,4%)
Amitriptilina 6,2%	Amitriptilina 10%
Paroxetina 7,2%	Mirtazapina 16,7%
Venlafaxina 5,2%	Paroxetina 11,7%
Antipsicóticos (11,4%)	Antipsicóticos (35%)
Olanzapina 5,2%	Olanzapina 8,3%
Quetiapina 3,1%	Perfenazina 15%
Risperidona 3,1%	Quetiapina 6,7%
	Risperidona 5%
Benzodiacepinas (26,8%)	Antihistamínicos(8,3%)
Alprazolam 14,4%	Cetirizina 3,3%
Clorazepato dipotásico 8,3%	Hidroxizina 5%
Diazepam 4,1%	

Según la escala ACB, el 26,2% de los pacientes tomaba al menos un fármaco con efecto anticolinérgico. El 70,1% de los fármacos corresponde a un efecto moderado y el resto a un efecto muy fuerte.

El riesgo anticolinérgico fue de bajo riesgo en el 44,8% de los pacientes, de moderado riesgo en el 11,8% de los pacientes y de alto riesgo en un 43,3% de los pacientes (Figura 1).

Según la escala ARS, el 17,2% de los pacientes tomaba al menos un fármaco con efecto anticolinérgico, $p = 0,014$ comparado con el porcentaje de la escala ACB. El 53,3% de los fármacos corresponde a un efecto moderado, el 35% a un efecto muy fuerte y el resto a un efecto fuerte.

El riesgo anticolinérgico fue de bajo riesgo en el 54,6% de los pacientes, de moderado riesgo en el 9,1% de los pacientes y de alto riesgo en un 36,4% de los pacientes (Figura 1).

Los principales fármacos implicados según la escala ACB y ARS se recogen en la tabla 1.

Se observó que el 30,5% de los pacientes consumía algún tipo de benzodiacepina. El lorazepam y lormetazepam fueron las benzodiacepinas más frecuentes.

Discusión

Los resultados obtenidos en el estudio indican que el porcentaje de pacientes con VIH mayor o igual a 50 años que toma fármacos con efecto anticolinérgico es mayor utilizando la escala ACB (26,2%) que utilizando la escala ARS (17,2%), obteniendo una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,014$). Nuestro estudio tiene resultados similares al estudio italiano realizado en ancianos hospitalizados en la diferencia de utilizar una escala u otra¹⁴.

Estas escalas presentan diferencias en cuanto al número de fármacos incluidos y en la "carga anticolinérgica" que se atribuye a cada uno de los fármacos. La escala ACB incluye un total de 70 fármacos mientras que la escala ARS incluye únicamente 38. Un ejemplo de fármaco incluido en una escala, pero no en otra, sería la mirtazapina, la cual está incluida en la escala ARS, pero no en la escala ACB.

El no haber realizado una entrevista con el paciente podría suponer una limitación en nuestro estudio. Los resultados obtenidos corresponden a los detallados en la base de datos que pueden no corresponder con lo que toma diariamente el paciente. Otra de las limitaciones es que no obtenemos resultados en salud.

En el caso del paciente con VIH mayor o igual a 50 años, no hay estudios disponibles con los que comparar sobre el uso de fármacos con efecto anticolinérgico. Los estudios publicados hablan del riesgo en ancianos^{13,15}. Una revisión publicada estableció alternativas a los anticolinérgicos más comúnmente utilizados para evitar su uso¹⁶ y los criterios Beers en ancianos recomiendan evitar el inicio de un nuevo fármaco con riesgo anticolinérgico¹⁷. En el Documento de Consenso 2015 sobre *Edad avanzada e infección por el VIH* se recomienda evitar los fármacos potencialmente

peligrosos para pacientes de mayor edad como los anticolinérgicos, benzodiacepinas y antidepresivos¹⁸.

Según la escala ACB, el 43,3% de los pacientes presentaba un riesgo anticolinérgico alto. Sin embargo, según la escala ARS, el 36,4% de los pacientes presentaba un riesgo anticolinérgico alto. Se puede observar que la escala ACB da porcentajes más elevados en relación al consumo de fármacos con riesgo anticolinérgico y a una mayor carga anticolinérgica para el paciente. Estos resultados podrían suponer una limitación a la hora de escoger una escala u otra.

En la escala ACB, los principios activos más frecuentes corresponden al grupo de benzodiacepinas, antidepresivos y antipsicóticos. En la escala ARS corresponden principalmente al grupo de antidepresivos seguido de los antipsicóticos y en menor medida de los antihistamínicos. La escala ARS a diferencia de la ACB no incluye las benzodiacepinas de tipo ansiolítico como alprazolam, clorazepato dipotásico o diazepam.

Se sabe que un paciente sin afectación cognitiva al inicio de un tratamiento, con fármacos anticolinérgicos, puede llegar a presentar alteraciones cognitivas con el consumo a largo plazo¹⁹. En el caso de los pacientes VIH, las complicaciones psiquiátricas requieren tratamientos farmacológicos, y los efectos anticolinérgicos de los neurolepticos y los antidepresivos tricíclicos, utilizados en el tratamiento de problemas psiquiátricos, pueden causar dificultades neuropsicológicas, como déficit de memoria o confusión²⁰. Otras medicaciones como las benzodiacepinas, utilizadas para combatir los síntomas de ansiedad, también causan problemas de concentración, confusión o sintomatología depresiva²¹.

En nuestro estudio, el 30,5% de los pacientes consumía benzodiacepinas. Numerosos estudios²², como el estudio prospectivo francés²³ hablan del riesgo de deterioro cognitivo y riesgo de caídas con el consumo de estos fármacos en ancianos. En España las benzodiacepinas las usan más del 40% de los ancianos que acuden por caídas a un servicio de urgencias hospitalarias. Se utilizan dosis más elevadas de las recomendadas en muchos de los pacientes, sobre todo en los varones. Es importante tener presente que es mejor evitar en la medida de lo posible la prescripción de benzodiacepinas en los ancianos²⁴.

Las principales benzodiacepinas consumidas por los pacientes del estudio (lorazepam y lormetazepam), son las recomendadas en los pacientes VIH a la hora de evitar interacciones²⁵.

Aunque no disponemos de estudios sobre prescripción de fármacos con riesgo anticolinérgico en pacientes VIH mayor o igual a 50 años, en una revisión sistemática y meta-análisis realizada en 2015 en pacientes ancianos²⁶ se encontró evidencia sobre los efectos negativos de los fármacos con efecto anticolinérgico en deterioro cognitivo, caídas y mortalidad. Una última revisión en 2017²⁷ concluyó que un gran número de estudios, principalmente realizados en ancianos, encontró asociación entre valores elevados con la escala DBI y alteraciones en las actividades de la vida diaria.

Dada la evidencia, sería interesante que el clínico tuviera en cuenta el riesgo de alteraciones cognitivas y de caídas que producen este grupo de fármacos en una población que cada vez se hace más mayor como es el paciente con VIH. Además, la prescripción de estos fármacos junto con fármacos hipnóticos como las benzodiacepinas podría aumentar todavía más el deterioro cognitivo y las caídas.

Conflicto de intereses

Los autores de este estudio declaramos no tener conflicto de intereses.

Aportación a la literatura científica

El aumento en la esperanza de vida de los pacientes con VIH conduce a un aumento de las comorbilidades relacionadas con el SIDA. Uno de los problemas asociados con la cronicidad es la polimedición. La prescripción de fármacos con efectos no deseados, tales como fármacos con efecto anticolinérgico, podría suponer un riesgo para este tipo de pacientes cuyo estado neurológico también puede verse afectado por la propia infección.

La prevalencia del uso de estos fármacos en este grupo de pacientes usando algunas de las escalas disponibles como la Anticholinergic Cognitive Burden Scale (ACB) y la Anticholinergic Risk Scale (ARS) no ha sido publicada todavía.

Bibliografía

- Blanco JR, Jarrín I, Vallejo M, Berenguer J, Solera C, Rubio R, *et al.* Definition of Advanced Age in HIV Infection: Looking for an Age Cut-Off. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2012;28(9):800-6.
- Brañas F, Serra JA. Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en el anciano. *Rev Esp Geriatria Gerontol*. 2009;44(3):149-54.
- Nasi M, Pinti M, De Biasi S, Gibellini L, Ferraro D, Mussini C, *et al.* Aging with HIV infection: a journey to the center of inflamm AIDS, immunosenescence and neuroHIV. *Immunol Lett*. 2014;162(1 Pt B):329-33.
- Vizcaíno Cela L. Abordaje de la infección por VIH en personas mayores: efectos, causas y estrategia terapéutica. 16 de enero de 2015. [Citado 25/10/2016]. Disponible en: <http://ruc.udc.es/dspace/handle/2183/14593>
- Iudicello JE, Woods SP, Deutsch R, Grant I. Combined Effects of Aging and HIV Infection on Semantic Verbal Fluency: A View of the Cortical Hypothesis Through the Lens of Clustering and Switching. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2012;34(5):476-88.
- Wendelken LA, Valcour V. Impact of HIV and aging on neuropsychological function. *J Neurovirol*. 2012;18(4):256-63.
- López-Álvarez J, Sevilla Z, Ascensión M, Agüera Ortiz L, Blázquez F, Ángel M, *et al.* Efecto de los fármacos anticolinérgicos en el rendimiento cognitivo de las personas mayores. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2015;8(1):35-43.
- Tune LE. Anticholinergic Effects of Medication in Elderly Patients. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(suppl 21):11-4.
- Lechevallier-Michel N, Molimard M, Dartigues J-F, Fabrigoule C, Fourrier-Réglat A. Drugs with anticholinergic properties and cognitive performance in the elderly: results from the PAQUID Study. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;59(2):143-51.
- Bottiggi KA, Salazar JC, Yu L, Caban-Holt AM, Ryan M, Mendiondo MS, *et al.* Long-term cognitive impact of anticholinergic medications in older adults. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry*. 2006;14(11):980-4.
- Boustani M, Campbell N, Munger S, Maidment I, Fox C. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. *Aging Health*. 2008;4:311-20.
- Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, McGlinchey RE. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Arch Intern Med*. 2008;168:508-13.
- Kouladjian L, Gnjidic D, Reeve E, Chen TF, Hilmer SN. Health Care Practitioners' Perspectives on Deprescribing Anticholinergic and Sedative Medications in Older Adults. *Ann Pharmacother*. 2016;50(8):625-36.
- Asociación entre el uso de fármacos anticolinérgicos, el estado cognitivo y el estado funcional en ancianos hospitalizados. [Citado 20/03/2017]. Disponible en: <http://www.ics.gencat.cat/3clics/main.php?page=ArticlePage&id=732&lang=CAS>
- Gray SL, Hanlon JT. Anticholinergic medication use and dementia: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Drug Saf*. 2016;7(5):217-24.
- Hanlon JT, Semla TP, Schmadre KE. 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(12):e8-18.
- American Geriatrics Society. Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(11):2227-46.
- DocEdadAvanzadaVIH.pdf [Internet]. [Citado 22/03/2017]. Disponible en: <https://www.mssi.gob.es/ciudadanos/enflesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/docEdadAvanzadaVIH.pdf>
- Han L, Agostini JV, Allore HG. Cumulative anticholinergic exposure is associated with poor memory and executive function in older men. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56:2203-10.
- Schmitt FA, Dickson LR, Browwers P. Neuropsychological response to antiretroviral therapy in HIV infection. In Grant I, Martin A, eds. *Neuropsychology of HIV Infection*. New York: Oxford University Press; 1994. p. 2764.
- Drugs that cause psychiatric symptoms. *Med Lett*. 1989;31:1138.
- Hoffmann F. Benefits and risks of benzodiazepines and Z-drugs: comparison of perceptions of GPs and community pharmacists in Germany. *Ger Med Sci*. 2013;11:Doc10.
- Gage SB de, Bégaud B, Bazin F, Verdoux H, Dartigues J-F, Pérès K, *et al.* Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ*. 2012;345:e6231.
- Martínez-Cengoltabengoa M, Díaz-Gutiérrez MJ, Besga A, Bermúdez-Ampudia C, López P, Rondon MB, *et al.* Prescripción de benzodiazepinas y caídas en mujeres y hombres ancianos. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2017;9891(17):30024-1
- Serrano López de las Hazas JL. Interacciones farmacológicas de los nuevos antirretrovirales. *Farm Hosp*. 2011;35:36-43.
- 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(2):209-20.
- Wouters H, Meer H van der, Taxis K. Quantification of anticholinergic and sedative drug load with the Drug Burden Index: a review of outcomes and methodological quality of studies. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(3):257.



ORIGINALS

Bilingual edition english/spanish

Prevalence of the consumption of anticholinergic drugs in HIV patients

Prevalencia de prescripción de fármacos anticolinérgicos en pacientes mayores con VIH

Andrea Casajús-Navasal, Raquel Marín-Gorricho, Jara Gallardo-Anciano, María José Nebot-Villacampa, Ricardo Zafra-Morales, Yared González-Pérez

Servicio de Farmacia, Hospital San Pedro, Logroño. Spain.

Author of correspondence

Andrea Casajús Navasal
Hospital San Pedro, Piqueras, 98.
28006 Logroño. España.

Correo electrónico:
casajusina1919@hotmail.com

Recibido el 8 de julio de 2017;
aceptado el 20 de septiembre de 2017.
DOI: 10.7399/fh.10842

Abstract

Objective: To analyse anticholinergic agent consumption in HIV patients 50 years or older; to determine anticholinergic risk using the Anticholinergic Cognitive Burden Scale (ACB) and Anticholinergic Risk Scale (ARS); and to determine if these patients use any type of benzodiazepine.

Method: A descriptive observational study of 256 HIV patients 50 years or older.

Results: 73.1% were men. Mean age was 56 ± 5.9 years. 55.9% of the patients were coinfectad with HCV. Excluding HIV drugs, mean drug consumption was 2.9 ± 2.9 drugs per patient. The ACB and ARS scales showed that 26.2% and 17.2% of the patients took an anticholinergic agent, and that 43.3% and 36.4% presented high anticholinergic risk, respectively. 30.5% of patients consumed benzodiazepines.

Conclusions: The percentage of HIV patients aged 50 years or older who were taking anticholinergic agents was statistically significantly higher on the ACB scale than on the ARS scale. No studies are available on the HIV population with which to compare our results, but there is evidence that this group of drugs can affect older adults.

Resumen

Objetivo: Analizar el consumo de fármacos con efecto anticolinérgico en pacientes con VIH ≥ 50 años. Determinar el riesgo anticolinérgico mediante las escalas *Anticholinergic Cognitive Burden Scale* (ACB) y *Anticholinergic Risk Scale* (ARS). Determinar si consumen alguna benzodiazepina.

Método: Estudio observacional descriptivo de 256 pacientes con VIH cuya edad era ≥ 50 años.

Resultados: El 73,1% eran hombres. La media de edad fue de $56 \pm 5,9$ años. El 55,9% de los pacientes estaban coinfectados por el VHC. El consumo medio de fármacos por paciente, sin incluir los fármacos para el VIH, fue de $2,9 \pm 2,9$. Según la escala ACB y ARS, el 26,2% y el 17,2% de los pacientes, respectivamente, tomaba un fármaco con efecto anticolinérgico. El 43,3% presentaba alto riesgo anticolinérgico con la escala ACB y el 36,4% alto riesgo según la escala ARS. El 30,5% de los pacientes consumía alguna benzodiazepina.

Conclusiones: El porcentaje de pacientes con VIH ≥ 50 años que toma fármacos con efecto anticolinérgico es mayor utilizando la escala ACB que utilizando la escala ARS, obteniendo una diferencia estadísticamente significativa. No hay estudios disponibles en población con VIH con los que comparar nuestros resultados, pero sí una evidencia de que este grupo de fármacos puede afectar a la población anciana.

KEY WORDS

HIV; Elderly; *Anticholinergic Cognitive Burden Scale* (ACB); *Anticholinergic Risk Scale* (ARS); Benzodiazepine.

PALABRAS CLAVE

VIH; Anciano; *Anticholinergic Cognitive Burden Scale* (ACB); *Anticholinergic Risk Scale* (ARS); Benzodiazepina.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution 4.0
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

Introduction

Several factors underlie the increase in HIV infection rates in individuals 50 years or older: the global increase in the incidence of new cases; the increased and improved communication of HIV cases in older adults compared to that at the beginning of the epidemic; and most importantly, the improved survival rate of these patients due to the effectiveness of highly active antiretroviral therapy (HAART). In the setting of HIV or AIDS infection, 50 years is considered to be the cut-off point to define advanced age^{1,2}.

Even in patients in whom HAART is effective, the increase in life expectancy entails a parallel increase in non-AIDS-related comorbidities including cardiovascular, neurocognitive, and neoplastic disease³ a significant improvement in life expectancy of HIV+ patients has been observed in Western countries. The parallel increase in the mean age of these patients causes a parallel increase in the frequency of non-AIDS related complications (i.e., neurocognitive, cardiovascular, liver and kidney diseases, metabolic syndrome, osteoporosis, non-HIV associated cancers, among others).

HIV and ageing may mutually reinforce their adverse effects on brain structure and function⁴. Cognitive disorders associated with HIV are very common during the ageing process, although since the introduction of HAART there has been a reduction in the incidence of most of the more severe forms of cognitive impairment⁵. The cognitive skills impaired by HIV include several domains, such as learning, memory, information processing speed, executive functions, and motor skills⁶.

Ageing is also associated with a greater susceptibility to the toxic effects of drugs and to drug-drug interactions. This risk is partly aggravated by the polypharmacy characteristic of this age group⁴. Anticholinergic agents are widely used in current clinical practice for the treatment of such disparate entities as urinary incontinence, peptic ulcer, irritable bowel syndrome, depression, and tremor, or for sedation. Despite their widespread use, adverse effects are relatively common⁷. Thus, at the peripheral level, the most common adverse effects include decreased secretions, decreased intestinal motility, blurred vision, increased heart rate, and urinary retention⁸. At the level of the central nervous system, due to the involvement of muscarinic receptors in mediating attention, learning, and short-term memory mechanisms, the use of anticholinergic agents can lead to a deterioration of cognitive function and even precipitate delirium⁹. In addition to causing neurological deterioration, all these aspects can limit adherence to HAART.

The adverse effects of anticholinergic agents on the cognitive functions of these patients depend on total anticholinergic burden, baseline cognitive function, and individual pharmacokinetic and pharmacodynamic variability. The metabolism and excretion of these agents decrease with age. The ageing-associated reduction in brain cholinergic activity is another mechanism that increases the risk of exceeding the symptomatic threshold for the anticholinergic effect. Symptoms related to the anticholinergic effect are lack of concentration and memory loss and, in the case of people with cognitive deficits, the exacerbation of cognitive symptoms and functional deterioration, which leads to false diagnoses of dementia or mild cognitive impairment¹⁰.

Therefore, the use of anticholinergic agents is considered inappropriate even in healthy older adults. Of the patients with suspected dementia, an estimated 2% to 12% do not have dementia syndrome; in reality they are experiencing the adverse effects of their medication. This situation is even more common in the setting of polypharmacy⁷.

Different scales are available to quantify the burden of the anticholinergic effect. Two of these are the Anticholinergic Cognitive Burden (ACB) scale¹¹ and the Anticholinergic Risk Scale (ARS)¹². These scales rank anticholinergic agents into 3 categories: category 1, agents with a moderate effect; category 2, those with a strong effect; and category 3, those with a very strong effect. However, there are differences between the 2 scales in the medications they include and in the way the medications are ranked.

The Drug Burden Index (DBI) includes the dose of active ingredients, and is thus a good scale to measure anticholinergic burden¹³.

The study objectives were: To determine the prevalence of anticholinergic agent consumption in HIV patients 50 years or older; to determine the anticholinergic risk of each patient using the ACB scale and the ARS; and to determine if these patients also use any type of benzodiazepine (BZD).

Methods

A descriptive observational study reviewing all the treatments administered to HIV patients 50 years or older recorded by the Department of Epidemiological Surveillance and Control of Communicable Diseases of the Autonomous Community of La Rioja. The exclusion criteria were: Patients with a life expectancy of less than 3 months; or patients with no available primary and specialized care history.

The study variables were: age, sex, year of diagnosis, HIV transmission, HCV coinfection, number of agents prescribed as chronic medication, number of anticholinergic agents, ACB scale score, ARS score, and BZD consumption.

Data collection was conducted using the Selene-Siemens[®] electronic medical record software package for primary and specialized care and the Athos Prisma[®] electronic assisted prescribing software package.

This study applied 2 of the most commonly used validated scales: the ACB scale¹¹ and the ARS¹². Drugs included in these scales are classified according to their anticholinergic effect. Each drug has a value of 1 to 3 based on its risk of causing anticholinergic effects, such as dry mouth, dry eyes, dizziness, confusion, constipation, or falls. 1 represents a moderate effect, 2 represents a strong effect, and 3 represents a very strong effect. The sum of the scores shows whether there is a decreased or increased risk of experiencing adverse anticholinergic effects. It must be noted that the consumption of several anticholinergic agents increases the risk of adverse events. An overall score of 1 represents a low level of risk, 2 represents a moderate risk, and 3 or more represents a high level of risk.

Statistical analysis was performed with the SPSS(R) software package version 21.0. Qualitative data are expressed as absolute frequencies and percentages. Quantitative data are expressed as mean \pm standard deviation.

The study was conducted according to the recommendations of the Helsinki Declaration. All information was treated as confidential and exclusively used in a professional setting. Any personal data that allowed identification of the patient was managed according to data protection legislation. The study participants were identified only by a code in all reports and data analyses.

The study protocol was approved by the Research Ethics Committee of La Rioja (CEICLAR) on January 2, 2017 with the identifier P.I 235.

Results

We reviewed the pharmacotherapeutic records of 296 patients. 40 patients were excluded because of a lack of data in the electronic medical record. Of the 256 patients, 73.1% were men. The mean age was 56 ± 5.9 years (50-81). 55.9% of the patients were coinfecting with HCV.

In descending order, the HIV transmission route was: intravenous drug use (58.9% of patients), high-risk sexual practices (31.6%), and other causes (9.8%, of which 1.2% were documented as blood transfusion).

Of the 256 patients, 73.8% had been prescribed chronic medication. Mean drug consumption for conditions other than HIV was 2.9 ± 2.9 drugs per patient.

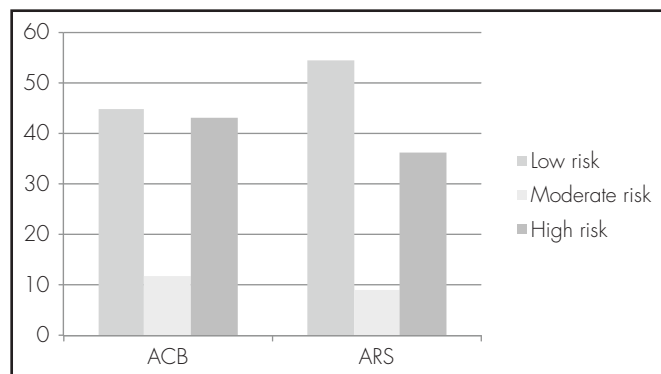


Figure 1. Anticholinergic risk in the study patients according to the ACB scale and the ARS.

Table 1. Percentage of patients taking anticholinergic agents according to the ACB scale and the ARS.

ACB	ARS
Antidepressants (18.6%)	Antidepressants (38.4%)
Amitriptyline 6.2%	Amitriptyline 10%
Paroxetine 7.2%	Mirtazapine 16.7%
Venlafaxine 5.2%	Paroxetine 11.7%
Antipsychotics (11.4%)	Antipsychotics (35%)
Olanzapine 5.2%	Olanzapine 8.3%
Quetiapine 3.1%	Perphenazine 15%
Risperidone 3.1%	Quetiapine 6.7%
	Risperidone 5%
Benzodiazepines (26.8%)	Antihistamines (8.3%)
Alprazolam 14.4%	Cetirizine 3.3%
Chlorazepate dipotassium 8.3%	Hydroxyzine 5%
Diazepam 4.1%	

According to the ACB scale, 26.2% of the patients took at least 1 anticholinergic agent. 70.1% of the agents were classified as having a moderate anticholinergic effect and the remainder were classified as having a very strong effect.

Anticholinergic risk was low (44.8% of patients), moderate (11.8%), and high (43.3%) (Figure 1).

According to the ARS, 17.2% of the patients took at least 1 anticholinergic agent ($P = 0.014$) vs 26.2% on the ACB scale. 53.3% of the agents were classified as having moderate anticholinergic effect, 35% a very strong effect, and the remainder a strong effect.

Anticholinergic risk was low (54.6% of patients), moderate (9.1%), and high (36.4%) (Figure 1).

Table 1 shows the percentage of patients taking an anticholinergic effect according to the ACB scale and the ARS.

It was found that 30.5% of the patients consumed some type of BZD. The most commonly used BZDs were lorazepam and lormetazepam.

Discussion

The results show that the percentage of HIV patients 50 years or older taking anticholinergic agents was statistically significantly higher ($P = 0.014$) on the ACB scale (26.2%) than on the ARS (17.2%). The difference between scales was similar to that obtained in an Italian study that used the ARB scale and ARS in elderly inpatients¹⁴.

These scales differ in the number of drugs they include and in the "anticholinergic burden" attributed to each drug. The ACB scale includes 70 drugs, whereas the ARS only includes 38. Mirtazapine is an example of a drug included in the ARS but not in the ACB scale.

One of the limitations of this study may be the lack of interviews with the patients. Information on the prescribed medications was obtained from the medical record database used and may not correspond to what the patient actually takes each day. A further limitation is that no data on health outcomes were collected.

No studies are available on HIV patients 50 years or older with which to compare the results on the use of anticholinergic agents. Published studies simply refer to risk in older adults^{13,15}. A published review established alternatives to the most commonly used anticholinergic agents to avoid their use¹⁶, and the Beers List recommended avoiding the use of a new drug with anticholinergic risk in older adults¹⁷. The 2015 Consensus Do-

References

- Blanco JR, Jarrín I, Vallejo M, Berenguer J, Solera C, Rubio R, *et al.* Definition of Advanced Age in HIV Infection: Looking for an Age Cut-Off. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2012;28(9):800-6.
- Brañas F, Serra JA. Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en el anciano. *Rev Esp Geriatria Gerontol*. 2009;44(3):149-54.

document on HIV and Aging recommended avoiding the use of potentially dangerous drugs such as anticholinergics, BZDs, and antidepressants in older patients¹⁸.

According to the ACB scale and the ARS, 43.3% and 36.4% of the patients had a high anticholinergic risk, respectively. The consumption of agents with higher anticholinergic risk and greater anticholinergic burden was greater on the ACB scale than on the ARS. Given these differences, the choice of using 1 scale over the other may present a challenge.

On the ACB scale, the most commonly used agents with an anticholinergic effect were BZDs, antidepressants, and antipsychotics, whereas on the ARS, they were antidepressants followed by antipsychotics and, to a lesser extent, antihistamines. Unlike the ACB scale, the ARS does not include anxiolytic-type BZDs such as alprazolam, dipotassium chlorazepate, or diazepam.

It is known that patients without cognitive impairment at the start of treatment with anticholinergic agents may develop cognitive impairment associated with long-term consumption¹⁹. Psychiatric complications in HIV patients may require pharmacological treatment. The neuroleptics and tricyclic antidepressants used to treat these complications have anticholinergic effects which may cause neuropsychological problems, such as memory deficit or confusion²⁰. Benzodiazepines, which are used to treat anxiety symptoms, are among other medications which may also cause concentration problems, confusion, or depressive symptoms²¹.

The results showed that 30.5% of patients consumed BZDs. A German study²² and a French prospective study²³ have referred to the risk of cognitive impairment and falls with the use of these agents in older adults. In Spain, BZDs are used by more than 40% of older adults admitted to hospital emergency units due to a fall. Many patients, especially men, use higher doses than those recommended. As far as possible, the prescription of BZDs for older patients should be avoided²⁴.

The main BZDs consumed by the participants in the study were lorazepam and lormetazepam; these BZDs are recommended for use in HIV patients to avoid interactions²⁵.

Although no studies are available on the prescription of agents with anticholinergic risk in HIV patients 50 years or older, a systematic review and meta-analysis performed in 2015 in older patients²⁶ found that anticholinergic agents were associated with cognitive deterioration, falls, and death. The most recent review was conducted in 2017²⁷, and concluded that a large number of studies, most of which included older adults, found an association between high values on the DBI and adverse changes in daily life activities.

Given the evidence, clinicians should take into account the risk of cognitive deterioration and falls that this group of drugs causes in an ageing population, such as HIV patients. The prescription of these agents with hypnotic drugs, such as BZDs, could further increase cognitive impairment and falls.

Conflicts of interest

The authors of this study declare no conflicts of interest.

Contribution to scientific literature

The increased life expectancy of patients with HIV entails an increase in AIDS-related comorbidities. Polypharmacy is one of the problems associated with chronicity. The prescription of drugs with adverse effects, such as anticholinergic agents, could pose a risk in these types of patients whose neurological status may also be affected by the infection itself.

This study is the first to use the Anticholinergic Cognitive Burden (ACB) scale and the Anticholinergic Risk Scale (ARS) to investigate the prevalence of use of anticholinergic agents in this group of patients.

- Nasi M, Pinti M, De Biasi S, Gibellini L, Ferraro D, Mussini C, *et al.* Aging with HIV infection: a journey to the center of inflamm AIDS, immunosenescence and neuroHIV. *Immunol Lett*. 2014;162(1 Pt B):329-33.
- Vizcaino Cela L. Abordaje de la infección por VIH en personas mayores: efectos, causas y estrategia terapéutica. 16 de enero de 2015. [Citado 25/10/2016]. Disponible en: <http://ruc.udc.es/dspace/handle/2183/14593>

5. Iudicello JE, Woods SP, Deutsch R, Grant I. Combined Effects of Aging and HIV Infection on Semantic Verbal Fluency: A View of the Cortical Hypothesis Through the Lens of Clustering and Switching. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2012;34(5):476-88.
6. Wendelken LA, Valcour V. Impact of HIV and aging on neuropsychological function. *J Neurovirol*. 2012;18(4):256-63.
7. López-Álvarez J, Sevilla Z, Ascensión M, Agüera Ortiz L, Blázquez F, Ángel M, et al. Efecto de los fármacos anticolinérgicos en el rendimiento cognitivo de las personas mayores. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2015;8(1):35-43.
8. Tune LE. Anticholinergic Effects of Medication in Elderly Patients. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(suppl 21):11-4.
9. Lechevallier-Michel N, Molimard M, Dartigues J-F, Fabrigoule C, Fourrier-Réglat A. Drugs with anticholinergic properties and cognitive performance in the elderly: results from the PAQUID Study. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;59(2):143-51.
10. Bottiggi KA, Salazar JC, Yu L, Caban-Holt AM, Ryan M, Mendiondo MS, et al. Long-term cognitive impact of anticholinergic medications in older adults. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry*. 2006;14(11):980-4.
11. Boustani M, Campbell N, Munger S, Maidment I, Fox C. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. *Aging Health*. 2008;4:311-20.
12. Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, McGlinchey RE. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Arch Intern Med*. 2008;168:508-13.
13. Kouladjian L, Gnjidic D, Reeve E, Chen TF, Hilmer SN. Health Care Practitioners' Perspectives on Deprescribing Anticholinergic and Sedative Medications in Older Adults. *Ann Pharmacother*. 2016;50(8):625-36.
14. Asociación entre el uso de fármacos anticolinérgicos, el estado cognitivo y el estado funcional en ancianos hospitalizados. [Citado 20/03/2017]. Disponible en: <http://www.ics.gencat.cat/3clics/main.php?page=ArticlePage&id=732&lang=CAS>
15. Gray SL, Hanlon JT. Anticholinergic medication use and dementia: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Drug Saf*. 2016;7(5):217-24.
16. Hanlon JT, Semla TP, Schmadre KE. 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(12):e8-18.
17. American Geriatrics Society. Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(11):2227-46.
18. DocEdadAvanzadaVIH.pdf [Internet]. [Citado 22/03/2017]. Disponible en: <https://www.mssi.gob.es/ciudadanos/enflesiones/enftransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/docEdadAvanzadaVIH.pdf>
19. Han L, Agostini JV, Allore HG. Cumulative anticholinergic exposure is associated with poor memory and executive function in older men. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56:2203-10.
20. Schmitt FA, Dickson LR, Browwers P. Neuropsychological response to antiretroviral therapy in HIV infection. In Grant I, Martin A, eds. *Neuropsychology of HIV Infection*. New York: Oxford University Press; 1994. p. 276-4.
21. Drugs that cause psychiatric symptoms. *Med Lett*. 1989;31:1138.
22. Hoffmann F. Benefits and risks of benzodiazepines and Zdrugs: comparison of perceptions of GPs and community pharmacists in Germany. *Ger Med Sci*. 2013;11:Doc10.
23. Gage SB de, Bégaud B, Bazin F, Verdoux H, Dartigues J-F, Pérès K, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ*. 2012;345:e6231.
24. Martínez-Cengotitabengoa M, Díaz-Gutiérrez MJ, Besga A, Bermúdez-Ampudia C, López P, Rondon MB, et al. Prescripción de benzodiazepinas y caídas en mujeres y hombres ancianos. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2017;9891(17):30024-1
25. Serrano López de las Hazas JL. Interacciones farmacológicas de los nuevos antirretrovirales. *Farm Hosp*. 2011;35:36-43.
26. 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(2):209-20.
27. Wouters H, Meer H van der, Taxis K. Quantification of anticholinergic and sedative drug load with the Drug Burden Index: a review of outcomes and methodological quality of studies. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(3):257.