

# Manifestación de una interacción farmacológica entre rivastigmina y tolterodina en un paciente geriátrico con diagnósticos de Parkinson y vejiga hiperactiva: reporte de caso

BARRANCO CASTAÑEDA G, POSADA GALARZA MER, OROPEZA CORNEJO R

Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. Sección de Bioquímica y Farmacología Humana. Docentes de la Especialización en Farmacia Hospitalaria y Clínica. Cuautitlán Izcalli. Estado de México (México)

Fecha de recepción: 27/08/2019 - Fecha de aceptación: 11/11/2019

## RESUMEN

El uso conjunto de medicamentos anticolinérgicos e inhibidores de la colinesterasa no es recomendado por los fabricantes de los productos, ya que pueden afectar la función cognitiva de los pacientes, esto se ve acentuado en la población geriátrica polimedicada. Uno de los problemas relacionados a la medicación, en los que los farmacéuticos realizan con frecuencia intervenciones, es el número de interacciones farmacológicas potenciales que pueden expresarse con los distintos medicamentos que emplean los pacientes. Presentamos el caso de un paciente con diagnóstico de Parkinson y vejiga neurogénica que presentó pérdida de la concentración y memoria asociada a una interacción

farmacológica entre un inhibidor directo de la colinesterasa (rivastigmina) y un anticolinérgico (tolterodina). El mecanismo descrito para la interacción es la disminución del efecto esperado de rivastigmina por efecto de inhibición de la tolterodina en los receptores colinérgicos, impidiendo la liberación de acetilcolina y quitando así el blanco terapéutico de la enzima que se inhibe por efecto de la tolterodina. La intervención oportuna y el manejo adecuado de las interacciones farmacológicas durante la atención sanitaria es de suma importancia para evitar daños en los pacientes, incluido la exacerbación de enfermedades que se encuentran controladas, debido a la adición de otros medicamentos a la farmacoterapia.

Palabras clave: **Parkinson, tolterodina, rivastigmina, interacción farmacológica.**

## *Management of the drug interaction between rivastigmine and tolterodine in one elderly patient with Parkinson and overactive bladder*

### SUMMARY

The use of anticholinergic and cholinesterase inhibitors set is not recommended by drug laboratory producers, because the use of the drugs can affect the cognitive function of the patients, this is more common in the elderly and polymedicated population. For the

pharmacist is a challenge to have control of the number of potential drug interactions that can express with the different drugs that the patient has in a prescription. We present a case of an expression of drug-drug interaction between anticholinergic (tolterodine) and direct cholinesterase inhibitor (rivastig-

mine) in a patient with Parkinson disease and overactive bladder, the outcome of this interaction is the decrease the effect of rivastigmine by inhibition of cholinergic receptors, keep the inhibition of release acetylcholine and remove the target of the enzyme that rivastigmine inhibit, the expression of the interaction in the patient is expressed in loss of concentration and memory, the management and report of this interaction is very important for the patient with control of the disease.

Key Words: **Parkinson, tolterodine, rivastigmine, interaction, inhibition, anticholinergic.**

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson (EP) y Alzheimer (A), son enfermedades que actualmente afectan alrededor de 20 millones de personas a nivel mundial, se presenta del 1 al 2% del total de la población y es más prevalente en personas mayores a 60 años<sup>1</sup>. En México se estima que 800.000 personas padecen de demencia como afección ligada a las dos enfermedades ya mencionadas, desgraciadamente no se cuenta con estudios más específicos sobre EP y A por parte del gobierno mexicano<sup>1</sup>. De acuerdo con la Guía de Práctica Clínica, Diagnóstico y Tratamiento del Deterioro Cognoscitivo en el Adulto Mayor, se recomienda el uso de rivastigmina para mejorar la función cognoscitiva en pacientes con enfermedades degenerativas donde la demencia forma parte del cuadro clínico como lo es en el Parkinson<sup>2</sup>. Al igual que todo medicamento, la rivastigmina no está exenta de tener la potencialidad de presentar interacciones farmacológicas (IF), dentro de las cuales y por su mecanismo de acción, son las que pueden llegar a presentarse con los medicamentos anticolinérgicos como lo es la tolterodina, medicamento aprobado para el tratamiento de vejiga hiperactiva<sup>3</sup>, el resultado de esta interacción es la disminución del efecto farmacológico de rivastigmina lo cual puede agravar la demencia de un paciente con los diagnósticos ya mencionados.

## CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 68 años de raza blanca, peso 83,2 kilogramos, editor de profesión, el paciente acude a consulta farmacéutica (5 agosto 2018), refiere que se le olvidan las cosas con mayor frecuencia, se encuentra confundido, con falta de concentración y dicha situación ya impacta en su persona como en su profesión. Durante la entrevista se detecta un punto crítico en la medicación que él consume y es que, desde la inclusión de tolterodina a su medicación, se ha acentuado más el problema, con signos claros de demencia, confusión, desorientación. El paciente tiene un historial de hipertensión arterial sistémica, vejiga neurogénica, Parkinson, cáncer de colon recurrente metastásico a peritoneo, alérgico a sulfas, las enfermedades son tratadas con Micardis (telmisartán) 80 mg cada 24 horas Boehringer Ingelheim® (fecha de inicio: octubre 2015 y hasta la actualidad), Co-Plavix (ácido acetilsalicílico-clopidogrel 100 mg/75 mg) cada 24 horas Sanofi® (fecha de inicio: octubre 2015 y hasta la actualidad), Exelon (rivastigmina) parche 9 mg cada 24 horas Novartis® (fecha de inicio: 6 septiembre 2015), Madopar (levodopa-benserazida) 100/25 mg Hoffmann-La Roche® (fecha de inicio: 6 septiembre 2015), Urotrol (tolterodina) 2 mg cada 24 horas por 1 mes (fecha de inicio: 1 julio 2018, posteriormente 2 mg cada 12 horas Siegfried Rhein® (fecha de aumento: 1 agosto 2018) todos los medicamentos ya mencionados fueron administrados por vía oral, esquema de quimioterapia FOLFIRI + cetuximab cada 15 días (fecha de inicio: 25/04/2018) administrado por vía intravenosa, no refiere ingesta de alcohol desde hace 5 años, tabaquismo negado, sin uso de drogas recreativas, sin historial familiar de enfermedades demenciales, sin uso de terapias alternativas o uso de hierbas medicinales.

Al momento de la consulta con el farmacéutico el paciente se encuentra clínicamente estable con escala de coma de Glasgow de 15 puntos, afebril, normotenso, sin alteraciones en ritmo cardíaco, los laboratorios con los que cuenta el paciente son los siguientes, biometría hemática (leucocitos

7.1 (VR 4.8-10 x 10<sup>3</sup>/mcl; eritrocitos 4.5 (VR 4.4-5.6 10<sup>6</sup>/L); hemoglobina 14.4 (VR 14.5-18.5 g/dL); plaquetas 288 (VR 150-450 10<sup>3</sup>/L); neutrófilos 5 (VR 1.5-6.6 x 10<sup>3</sup>/mcl), electrolitos séricos (potasio 3.5 (VR 3.5-5.6 meq/L); magnesio 1.9 (VR 1.9-2.5 mg/dL); calcio 9.2 (VR 8.5-10.5 mg/dL); sodio 138 (VR 137-145 meq/L); fósforo 2.6 (VR 2.4-4.7 mg/dL); cloro 107 (VR 100-112 meq/L) se destaca que estos valores no representan en algún momento algo que pudiera afectar el adecuado funcionamiento del sistema nervioso central (SNC) por alteración de los mismos, esta situación no ha causado ingreso hospitalario al paciente. Se destaca a referencia del paciente que él considera que su problema inició 2 semanas después del inicio de tolterodina y se incrementó la severidad al momento de aumentar la dosis a 4 miligramos al día.

Se realiza la validación del tratamiento farmacológico de manera integral verificando dosificación de medicamentos, frecuencia en la toma de los medicamentos, apego al tratamiento e interacciones farmacológicas, reacciones adversas en SNC. Los resultados de la validación mostraron una interacción farmacológica (IF) clasificada de importancia moderada/monitoreo de la terapia de acuerdo con los Sistemas de soporte a las decisiones clínicas (CDSS por sus siglas en inglés) Micromedex® Drug Interactions y Lexicomp® Drug Interactions y en el libro Stockley & Drug Interactions<sup>4,6</sup> el resultado de la IF es que el uso conjunto de rivastigmina y tolterodina puede disminuir la eficacia de la rivastigmina por antagonismo farmacológico. Se utilizó la escala de probabilidad de IF de Horn y Hansten<sup>7</sup>, que da un valor de 5 y de acuerdo con el mismo se tendría una IF en la clasificación de probable.

Tras el análisis se envía un comunicado al urólogo, así como recomendaciones de mejora en la terapia farmacológica, mencionando la expresión de la potencial IF, esto se fundamenta en la temporalidad de las manifestaciones, considerando la fecha de inclusión de tolterodina 2 miligramos cada 24 horas (fecha de inicio: 1 julio 2018) y el aumento de la dosis del mismo medicamento a 4 miligramos cada 24 horas (fecha de aumento: 1 agosto 2018), se adjunta el instrumento de Horn y Hansten y la información revisada en los CDSS (Micromedex® Drug Interactions y Lexicomp® Drug Interactions). La recomendación inicial fue suspender tolterodina y valorar incluir tamsulosina la cual es empleada para el apoyo en el tratamiento de la vejiga neurogénica como agente único<sup>8</sup>, con la condicionante de que el paciente es alérgico a sulfas, dicha restricción se comunica al médico y al paciente quienes acuerdan iniciar el tratamiento bajo el riesgo de volver a presentar una reacción alérgica cruzada por grupo funcional. Es importante mencionar que el paciente ya había consumido tamsulosina antes de tolterodina sin expresión de alguna reacción alérgica.

Se acepta la recomendación (06/08/2018) y después de tres semanas de la suspensión de tolterodina (27/08/2018) el paciente refiere que se siente con mayor concentración en sus actividades diarias, refiere no olvidar las cosas constantemente, con menos irritabilidad, con mayor seguridad de volver a hacer su vida cotidiana, al momento de la nueva valoración el paciente se encuentra con escala de coma de Glasgow de 15 puntos, afebril, normotenso, sin alteraciones en ritmo cardíaco, en cuanto al control de la vejiga neurogénica, el paciente no refiere tener problemas por el momento, con ello podemos fundamentar que se recuperó sin secuelas.

Tabla 1. Escala de probabilidad de interacción farmacológica (EPIF)

Preguntas	Sí	No	Des o NA	Puntuación	Manifestación de IF
1.- ¿Existen informes previos creíbles de esta IF en humanos?	Sí			1	
2.- ¿La IF observada es consistente con las propiedades interactivas conocidas del fármaco precipitante?	Sí			1	
3.- ¿La IF observada es consistente con las propiedades interactivas conocidas del fármaco objeto?	Sí			1	
4.- ¿El evento es consistente con el curso temporal conocido o razonable de la IF (inicio y/o termino)?	Sí			1	
5.- ¿Remitió la IF al suspender/retirar el medicamento precipitante sin cambio alguno en el fármaco objeto?	Sí			1	
6.- ¿Reapareció la interacción cuando el fármaco precipitante fue readministrado en presencia del uso continuado del fármaco objeto?			Des	0	
7.- ¿Hay causas alternativas razonables para el evento? (manifestación de una enfermedad) <sup>a</sup>	Sí			-1	
8.- ¿Se detectó el fármaco objeto en la sangre u otros fluidos en concentraciones consistentes con la IF propuesta?		No		-1	
9.- ¿Se confirmó la IF del fármaco con alguna evidencia objetiva consistente con los efectos sobre el fármaco objeto (aparte de las concentraciones de fármaco de la pregunta anterior)?	Sí			1	
10.- ¿La IF fue mayor cuando la dosis de fármaco precipitante aumentó o disminuyó cuando disminuyó la dosis de fármaco precipitante?	Sí			1	
<b>Puntuación total</b>				<b>5</b>	<b>Probable IF</b>

IF: interacción farmacológica; Des: desconocido, NA: no aplica; <sup>a</sup>: considerar las condiciones clínicas, otras interacciones farmacológicas, falta de adherencia, factores de riesgo (edad, dosis inapropiadas de los medicamentos).

Ponderación: altamente posible > a 8 puntos; probable 5-8 puntos; posible 2-4 puntos; dudosa < 2 puntos.

## DISCUSIÓN

Aunque el valor de probabilidad de IF en este caso sea de 5 (probable) y una clasificación moderada de acuerdo con los CDSS empleados, es importante dar atención en este caso debido a las manifestaciones presentadas por el paciente. El mecanismo de la IF está sustentado en que los anticolinérgicos como la tolterodina disminuyen la actividad de la acetilcolina en el SNC por bloqueo de los receptores colinérgicos, haciendo notar que los pacientes geriátricos son aun más susceptibles a los medicamentos que inducen disminución cognitiva, por lo que la disminución de la acetilcolina puede provocar delirio, confusión, desorientación, disminución de la memoria, el empleo conjunto de un inhibidor de la acetilcolina como la rivastigmina para tratar la demencia y la inclusión de un anticolinérgico puede provocar la disminución del efecto de la rivastigmina al disminuir las reservas de la acetilcolina por lo cual se considera que el mecanismo es plenamente farmacodinámico. El paciente usa rivastigmina (2 años 10 meses) para la prevención de la demencia causada por la enfermedad de Parkinson y esta había sido efectiva hasta la inclusión de tolterodina en su farmacoterapia, la cual a las 2 semanas de iniciar el trata-

miento, el paciente inició con el cuadro ya descrito, esto concuerda con lo descrito por Keith R. Edwards *et al.* quien publica una serie de casos donde los anticolinérgicos pueden causar en los pacientes desorientación, delirio, disminución de la memoria, cuando son utilizados de manera concomitante con los inhibidores de la colinesterasa. Por otro lado, Sink KM y col. demostraron que los pacientes que solo tomaban un inhibidor de la acetilcolinesterasa presentaban una afectación significativa en sus actividades de la vida diaria comparado con los que toman el inhibidor de la acetilcolinesterasa combinado con un agente anticolinérgico<sup>9,10</sup>. Alan R. *et al.* estudiaron la relación que existe entre la edad, enfermedad y los cambios relacionados en la neuroquímica de los pacientes ancianos y los medicamentos que inducen demencia, en dicho estudio se menciona la relación directa entre los medicamentos anticolinérgicos y el deterioro de la demencia<sup>11</sup>. Nuestro paciente tras haber sido analizado en cuanto a su medicación y hecho las recomendaciones pertinentes a su médico (suspensión del medicamento tolterodina), se considera que se recuperó sin secuelas y continúa siendo una persona totalmente funcional y autónoma.

## CONCLUSIÓN

A pesar de la similitudes encontradas en los casos ya citados y la información recabada para el presente caso, se valoró la relación que existe entre el uso de tolterodina y rivastigmina para expresar una IF de este tipo. Es un hecho ya que el paciente tenía un control adecuado de la prevención de demencia por Parkinson con rivastigmina y a las dos semanas de incluir tolterodina comienza la IF. Posteriormente a la retirada de tolterodina en la terapia del paciente comienza a mejorar significativamente, esto impacta en la calidad de vida y su experiencia farmacoterapéutica.

*El presente caso se reportó ante las autoridades mexicanas con la referencia: <https://primaryreporting.who-umc.org/Reporting/ViewReport?reportID=23327b00-4731-4b01-8e61-99d88f3545c6>.*

*Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.*

## BIBLIOGRAFÍA

1. Prince, Martin, Comas-Herrera, Adelina, Knapp, Martin, Guerchet, Maëllenn and Karagiannidou, Maria (2016). World Alzheimer report 2016: improving healthcare for people living with dementia: coverage, quality and costs now and in the future. Alzheimer's Disease International (ADI), London, UK.
2. Guía de práctica clínica, Diagnóstico y Tratamiento del Deterioro cognosci-

tivo en el Adulto Mayor en el Primer Nivel de Atención, Instituto Mexicano del Seguro Social, 2012.

3. Monografía DETRUSITOL SR (Tolterodina) capsulas de liberación prolongada <http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=11189> [Consulta: jueves, 08 de agosto de 2019].
4. IBM Micromedex® Drug Interaction Checking (electronic version). IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <https://www-micromedexsolutions-com.pbidi.unam.mx:2443/> (Consulta:08/08/2019). <https://www-micromedexsolutions-com.pbidi.unam.mx:2443/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidenceexpert.ShowDrugInteractionsResults>.
5. Wolters Kluwer Clinical Drug Information, Inc. (Lexi-Drugs). Wolters Kluwer Clinical Drug Information. (Consulta: 08/08/2019). [https://www-uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/drug-interactions/?search=tolterodina&topicid=10292&source=responsive\\_topic#di-document](https://www-uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/drug-interactions/?search=tolterodina&topicid=10292&source=responsive_topic#di-document).
6. Baxter, Karen, and Ivan H. Stockley. Stockley's Drug Interactions: A Source Book of Interactions, Their Mechanisms, Clinical Importance and Management. London: Pharmaceutical Press. 2008. (355-356).
7. Horn JR, Hansten PD, Chan LN. Proposal for a new tool to evaluate drug interaction cases. *Ann Pharmacother*. 2007;41(4):674-80. PMID: 17389673.
8. Chen JL, Chen SF, Jiang YH, Kuo HC. Practical points in the medical treatment of overactive bladder and nocturia in the elderly. *Ci Ji Yi Xue Za Zhi*. 2016;28(1):1-5. doi:10.1016/j.tcmj.2015.12.003.
9. Edwards KR: Risk of delirium with concomitant use of tolterodine and acetylcholinesterase inhibitors. *J Am Geriatr Soc Jun*. 2002;50(6):1165-1166.
10. Sink KM, Thomas J, Xu H et al: Dual use of bladder anticholinergics and cholinesterase inhibitors: long-term functional and cognitive outcomes. *J Am Geriatr Soc May*. 2008;56(5):847-853.
11. Alan R. Moore, et al. Drug-Induced Cognitive Impairment in the Elderly *Drugs & Aging*. 1999 Jul;15(1):15-28.