



REVISIÓN

Prescripciones inconvenientes en el tratamiento del paciente con deterioro cognitivo

A. Robles Bayón^{a,*} y F. Gude Sampedro^b

^a Unidad de Neurología Cognitiva, Hospital La Rosaleda, Santiago de Compostela, España

^b Unidad de Epidemiología Clínica, Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela, España

Recibido el 4 de mayo de 2012; aceptado el 28 de mayo de 2012

Accesible en línea el 9 de octubre de 2012

PALABRAS CLAVE

Anticolinérgicos;
Anticolinesterasas;
Benzodiazepinas;
Memantina;
Opioides;
Polifarmacia

Resumen

Introducción: Algunos fármacos resultan inconvenientes en pacientes con deterioro cognitivo. Se analiza su uso en 500 pacientes y se revisa la bibliografía.

Desarrollo: Las benzodiazepinas producen dependencia y reducen la atención, memoria y agilidad motora. Pueden inducir desinhibición o agresividad, facilitan los episodios confusionales e incrementan los accidentes y la mortalidad en mayores de 60 años. En mayores de 65, la presión sistólica baja se asocia a deterioro cognitivo. Es recomendable mantenerla en 130-140 mmHg (145 en ≥ 80 años). La colesterolemia < 160 mg/dl se asocia a mayor morbimortalidad, agresividad y suicidio, y el colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) < 40 mg/dl empeora la memoria y aumenta el riesgo vascular y la mortalidad. La edad avanzada predispone para que los opioides produzcan alteración cognitiva y confusión. En demencias no Alzheimer y no asociadas a Parkinson, deterioro cognitivo ligero y enfermedades psiquiátricas, los efectos adversos de anticolinesterásicos y memantina probablemente superan al beneficio. La alteración cognitiva por anticolinérgicos de acción preferentemente periférica también es posible. Hay que conocer la demencia o psicosis por corticoides, y saber que la polifarmacia facilita el síndrome confusional. El 70,4% de 500 pacientes con disfunción cognitiva analizados recibía polifarmacia y el 42%, benzodiazepinas. Los que compartían ambas situaciones representaron el 74,3% de los casos en los que se sospechó iatrogenia.

Conclusiones: En personas con edad avanzada o deterioro cognitivo, es necesario evitar la polifarmacia innecesaria y tener presente que las benzodiazepinas, los opioides y los anticolinérgicos producen frecuentemente alteraciones cognitivas y conductuales. Además, deben evitarse la presión sistólica < 130 mmHg, el colesterol < 160 mg/dl y el colesterol HDL < 40 mg/dl. © 2012 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alfredorobles@hospitalrosaleda.com (A. Robles Bayón).

KEYWORDS

Anticholinergics;
 Anticholinesterases;
 Benzodiazepines;
 Memantine;
 Opioids;
 Polypharmacy

Inappropriate treatments for patients with cognitive decline**Abstract**

Introduction: Some treatments are inappropriate for patients with cognitive decline. We analyse their use in 500 patients and present a literature review.

Development: Benzodiazepines produce dependence, and reduce attention, memory, and motor ability. They can cause disinhibition or aggressive behaviour, facilitate the appearance of delirium, and increase accident and mortality rates in people older than 60. In subjects over 65, low systolic blood pressure is associated with cognitive decline. Maintaining this figure between 130 and 140 mm Hg (145 in patients older than 80) is recommended. Hypocholesterolaemia < 160 mg/dl is associated with increased morbidity and mortality, aggressiveness, and suicide; HDL-cholesterol < 40 mg/dl is associated with memory loss and increased vascular and mortality risks. Old age is a predisposing factor for developing cognitive disorders or delirium when taking opioids. The risks of prescribing anticholinesterases and memantine to patients with non-Alzheimer dementia that is not associated with Parkinson disease, mild cognitive impairment, or psychiatric disorders probably outweigh the benefits. Anticholinergic drugs acting preferentially on the peripheral system can also induce cognitive side effects. Practitioners should be aware of steroid-induced dementia and steroid-induced psychosis, and know that risk of delirium increases with polypharmacy. Of 500 patients with cognitive impairment, 70.4% were on multiple medications and 42% were taking benzodiazepines. Both conditions were present in 74.3% of all suspected iatrogenic cases.

Conclusions: Polypharmacy should be avoided, if it is not essential, especially in elderly patients and those with cognitive impairment. Benzodiazepines, opioids and anticholinergics often elicit cognitive and behavioural disorders. Moreover, systolic blood pressure must be kept above 130 mm Hg, total cholesterol levels over 160 mg/dl, and HDL-cholesterol over 40 mg/dl in this population.

© 2012 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Existen pautas de tratamiento que resultan aparentemente lógicas y, aplicadas a una persona de edad avanzada, o con enfermedad vascular cerebral, o con deterioro cognitivo ligero o demencia, tienen efectos nocivos. En este artículo se revisan los inconvenientes de tratar a determinados pacientes con benzodiazepinas (BZD), analgésicos opioides (AOP) o fármacos anticolinérgicos (AC), y los riesgos de ser muy estrictos con el tratamiento hipolipemiante o hipotensor.

Desarrollo**¿Son las benzodiazepinas la mejor elección para tratar la ansiedad, la agitación o el insomnio?**

En muchas situaciones clínicas, las BZD y los hipnóticos análogos representan el paradigma terapéutico de primera elección para combatir la ansiedad, el insomnio y otros síntomas relacionados. Existen principios activos de esta categoría con acción breve, intermedia o prolongada, algunos con propiedades miorrelajantes o anticonvulsivantes destacadas, y con diversa potencia sedativa o hipnótica (tabla 1). A partir de este abanico de propiedades, con un poco de destreza se controlan los síntomas diana. El *feedback* a corto plazo del enfermo y de sus convivientes, generalmente expresa satisfacción, lo cual incrementa la

confianza del médico en esta prescripción. Eso contribuye a explicar por qué el consumo de BZD se ha incrementado paulatinamente. Atendiendo a una publicación de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios¹, en 1992 se consumieron 30,25 DDD/1.000 habitantes (DDD = dosis diaria definida, o dosis teóricamente óptima de mantenimiento para una indicación determinada), mientras que en 2006 la cifra alcanzó las 62,14 DDD/1.000 habitantes (aumento del 105%). Los hipnóticos análogos a las BZD (zaleplon, zolpidem, zopiclona) pasaron de 1,64 a 6,71 DDD/1.000 habitantes (aumento del 309%).

Es necesario conocer los inconvenientes que acarrea el uso indiscriminado de estos productos. Actúan sobre los receptores GABA_A, con acción inhibitoria sobre múltiples funciones cerebrales. Reducen la atención, algunos aspectos de la memoria, la velocidad de procesamiento mental y la agilidad motora^{2,3}. Desde los primeros días de tratamiento⁴ incrementan la incidencia de caídas y fracturas óseas⁴⁻⁶, tanto más cuanto mayor sea la edad, la dosis y la vida media del fármaco^{4,6}. Además, elevan la incidencia de accidentes (de tráfico, en el hogar, deportivos y laborales)^{3,7}. También pueden inducir efectos paradójicos, como conductas desinhibidas o agresivas⁸. Por otra parte, las BZD (y los hipnóticos análogos) producen un efecto amnésico anterógrado, agravan el deterioro mnésico en las personas que ya lo tienen⁹ y facilitan los episodios confusionales¹⁰. Diversos expertos concluyen que, en la población mayor de 60 años, los efectos adversos de los hipnóticos superan al beneficio que consiguen, además

Tabla 1 Principales benzodiazepinas e hipnóticos análogos

<i>Vida media</i> ≤ 6 h ^a	
Benzazepam	
Brotizolam	H
Midazolam	AE, H
Triazolam	H
Zaleplon ^c	H
Zolpidem ^c	H
Zopiclona ^c	H
<i>Vida media</i> 6-24 h ^a	
Alprazolam	
Bromazepam	
Camazepam	
Clotiazepam	
Estazolam	H
Eszopiclona ^c	H
Loprazolam	H
Temazepam	H
Tetrazepam	M
Lorazepam	AE
Lormetazepam	H
Oxazepam ^b	
Pinazepam	
<i>Vida media</i> > 24 h ^a	
Clobazam	AE
Clonazepam	AE
Cloracepato dipotásico	
Cloxazolam	
Diazepam	AE, M
Flunitrazepam	H
Flurazepam	H
Halazepam	
Ketazolam	
Medazepam	
Nitrazepam	H
Oxazolam	H
Prazepam	
Quazepam	H

AE: anticonvulsivante y antiépiléptica; H: acción hipnótica destacada; M: acción miorrelajante destacada.

^a Vida media del fármaco o de su metabolito activo, cuando existe.

^b La vida media en jóvenes suele ser ligeramente inferior a 6 h, y en la edad avanzada ligeramente superior a esa duración.

^c Hipnótico análogo a las benzodiazepinas.

de incrementarse la mortalidad^{11,12}. En las personas con edad avanzada y en cualquiera con deterioro cognitivo, la prescripción de BZD puede resultar conveniente para tratar un episodio de agitación. No obstante, si el tratamiento se prolonga 3 semanas o más, el paciente podría desarrollar dependencia (fenómenos de tolerancia farmacológica y síntomas de abstinencia por la supresión)¹³, y algunos efectos colaterales aparecen en un plazo inferior⁴. Así pues, cuando el trastorno conductual es continuado o muy frecuente, sería preferible establecer otros tratamientos de mantenimiento. Entre estos cabe mencionar los anticonvulsivantes estabilizadores del ánimo, como por ejemplo la pregabalina, una de cuyas indicaciones es el trastorno

de ansiedad generalizada^{14,15}; o antidepresivos con acción ansiolítica o sedante, como el escitalopram¹⁶, venlafaxina¹⁷, duloxetina¹⁸, trazodona^{19,20} o mirtazapina²¹, especialmente si hubiera síntomas depresivos asociados; o la melatonina, para combatir alteraciones de la conducta relacionadas con cambios en el ritmo circadiano²²; o neurolépticos atípicos con experiencia en este tipo de enfermos, como la quetiapina en dosis baja (12,5 a 200 mg/día, o.d. o b.i.d.)²³; estos últimos serían más efectivos si el paciente mostrara también ideación delirante o alucinaciones. Estos neurolépticos deben seleccionarse adecuadamente y su uso no debe prolongarse mucho tiempo, debido a los efectos adversos previsibles para cada uno de ellos y el posible incremento de la mortalidad asociado²⁴⁻²⁶. Sea cual sea el tratamiento, es necesario revisar frecuentemente al enfermo, para reducir la dosis o suprimir el fármaco en cuanto sea posible. También son útiles tratamientos de apoyo no farmacológicos²⁷.

En un fichero reciente de 500 pacientes (19 a 104 años [media 75,2, mediana 77]), correspondiente a una consulta de neurología cognitiva (todos con disfunción cognitiva, 141 con criterios de demencia), se ha realizado un recuento de los que tomaban alguna BZD o hipnótico análogo cuando fueron atendidos por primera vez. En las tablas 2-5 figuran los resultados. Un porcentaje elevado de pacientes tomaba esta medicación (42%), de forma más frecuente en las mujeres y en todos los grupos de diagnóstico (tabla 4). En el 74,2% de los enfermos con este tratamiento, el facultativo estimó que intervenía en la etiología de los síntomas cognitivos, y en el 86,7% de todos los pacientes en quienes los síntomas fueron considerados total o parcialmente iatrogenos, intervenían las BZD (tabla 4).

¿Es conveniente el tratamiento enérgico de la hipertensión arterial?

La hipertensión arterial en la edad media de la vida aumenta el riesgo de presentar demencia en la edad avanzada²⁸, y es probable que su tratamiento reduzca ese riesgo²⁹. No obstante, el rango óptimo en el que deberían mantenerse las presiones sistólica y diastólica se ha ido modificando a lo largo del tiempo y aún es objeto de debate³⁰.

Existe una asociación entre la presión arterial baja, sistólica o diastólica, y el deterioro cognitivo, especialmente en la edad avanzada³¹⁻³³. La presión sistólica tiene mayor relevancia en este aspecto^{28,31}. La atención y las funciones ejecutivas resultan más sensibles a las alteraciones de la presión arterial que otras funciones cognitivas, como el lenguaje o la memoria³⁴.

Los pacientes con fracción de eyección cardíaca deficiente muestran alteración cognitiva y reducción de la agilidad motora, por hipoperfusión cerebral. Estas deficiencias son más acusadas cuando además tienen hipertensión sistólica³⁵.

En un documento de consenso de expertos de academias de Cardiología, Neurología, Geriátrica, Hipertensión y Nefrología, se considera deseable que la presión arterial sistólica no supere los 140 mmHg en las personas de 65 a 79 años, y mantenerla entre 140 y 145 si la edad es ≥ 80 años³⁶. La mayoría de los autores que revisan este tema recomiendan que la presión sistólica en estas personas no sea inferior

Tabla 2 Edad, sexo y grupos de diagnóstico de los 500 pacientes seleccionados

M	S	DEGEN	VASC	IATR	OTRO_DX
318 (63,6)	430 (86)	64 (12,8)	338 (67,6)	180 (36)	143 (28,6)

Entre paréntesis figura el porcentaje.

DEGEN: diagnóstico clínico de enfermedad degenerativa; IATR: se considera que en la causa de los síntomas cognitivos interviene un efecto adverso de la medicación; M: mujer; OTRO_DX: cualquier diagnóstico etiológico del deterioro cognitivo no degenerativo, vascular ni iatrogénico; S: 65 años o más; VASC: diagnóstico clínico de enfermedad vascular cerebral.

a 130 mm Hg, salvo si el paciente tiene simultáneamente insuficiencia cardíaca y coronaria.

¿Debemos reducir la colesterolemia todo lo posible para aminorar el riesgo cardiovascular?

La hipercolesterolemia prolongada incrementa el riesgo de desarrollar enfermedad coronaria e ictus cerebral³⁷. Su tratamiento resulta claramente beneficioso en la prevención secundaria de los eventos relacionados con la enfermedad coronaria. En la prevención primaria de los accidentes vasculares coronarios o cerebrales la eficacia es menos evidente, especialmente en las personas mayores de 75 años, y el tratamiento debe establecerse de forma más selectiva, en función del grado de riesgo^{38,39}.

Por otra parte, la hipocolesterolemia (< 160 mg/dl) resulta nociva para la salud mental y tiene relación con una mayor morbimortalidad^{40,41}. Se ha observado su asociación con agresividad y mayor incidencia de suicidio⁴². En algunos estudios se ha notado que reducir el colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) por debajo de 120 mg/dl no reduce el riesgo cardiovascular⁴³. Por otra parte, el decremento excesivo del colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL < 40 mg/dl) empeora la memoria⁴⁴ y aumenta el riesgo de ictus cerebral y de enfermedad coronaria, sobre todo en diabéticos, así como la mortalidad^{45,46}. Por tanto, en pacientes con dislipidemia debe ajustarse el tratamiento con una estatina para mantener la colesterolemia entre 160 y 200 mg/dl y, si hay deficiencia de c-HDL, deben añadirse niacina o fibratos³⁹.

¿Debemos ser radicales en el tratamiento del dolor crónico?

El dolor crónico es frecuente en las personas de edad avanzada y reduce la calidad de vida⁴⁷. Además de intentar corregir la causa, el tratamiento sintomático incluye consejos adecuados y medicación, que puede ser oral,

tópica o aplicada mediante infiltraciones en el tejido doloroso⁴⁸. El tratamiento farmacológico engloba analgésicos simples (como paracetamol o metamizol), AOP (mayores - morfina, hidromorfona, buprenorfina, metadona, fentanilo, oxicodona, meperidona, tapentadol- y menores - tramadol, codeína, dihidrocodeína, dextropropoxifeno-), antiinflamatorios y otros medicamentos adyuvantes. Estos incluyen fármacos coanalgésicos y coadyuvantes. Los primeros mejoran determinado tipo de dolor, como algunos anticonvulsivantes (pregabalina, gabapentina, lamotrigina, carbamazepina, oxcarbazepina, clonazepam, topiramato), algunos antidepressivos (especialmente los tricíclicos -sobre todo la amitriptilina-, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina -duloxetina, venlafaxina- y la mirtazapina) y algunos miorrelajantes (baclofeno, tizanidina). Los fármacos coadyuvantes mejoran de forma indirecta el dolor o su repercusión (ansiolíticos y antidepressivos no analgésicos cuando hay un componente de ansiedad o depresión, miorrelajantes si hay contractura muscular, antibióticos si hay infección, laxantes si hay estreñimiento, etc.). Al prescribir medicación adyuvante, debemos recordar los inconvenientes ya referidos del tratamiento con BZD, y tener en cuenta que los antidepressivos tricíclicos tienen un efecto AC, que puede empeorar el estado cognitivo de las personas de edad avanzada o con cualquier proceso nosológico que curse con deficiencia colinérgica, además de facilitar la hipotensión ortostática o complicaciones graves en pacientes con arritmia o bloqueo cardíaco. Además, combinaciones como tramadol y antidepressivos pueden provocar en algún caso un síndrome serotoninérgico⁴⁹.

El uso correcto de los fármacos analgésicos, incluidos los AOP, en enfermos con dolor prolongado, puede mejorar la capacidad funcional y de relación social de las personas mayores⁵⁰. En el último cuarto de siglo han llegado al mercado AOP de fácil uso y con una tolerabilidad gradualmente mejor, desde la hidromorfona (morfina oral de liberación sostenida), pasando por el tramadol oral y el fentanilo en parche transdérmico, hasta el tapentadol. Este último, por

Tabla 3 Distribución de los diagnósticos especificando los casos de origen combinado (entre paréntesis figura el porcentaje)

	D-noV	V-noD	D + V	NoD-noV
I-noO	3 (0,6)	133 (26,6)	0 (0)	24 (4,8)
O-nol	1 (0,2)	48 (9,6)	0 (0)	74 (14,8)
I + O	0 (0)	9 (1,8)	0 (0)	11 (2,2)
Nol-noO	49 (9,8)	137 (27,4)	11 (2,2)	0 (0)

D: diagnóstico clínico de enfermedad degenerativa; I: se considera que en la causa de los síntomas cognitivos interviene un efecto adverso de la medicación; O: cualquier diagnóstico etiológico del deterioro cognitivo no degenerativo, vascular ni iatrogénico; V: diagnóstico clínico de enfermedad vascular cerebral.

Tabla 4 Distribución en los 500 pacientes de los tipos de tratamiento observados (los datos corresponden a porcentaje)

	Total	S/J	M/V	DEGEN	VASC	IATR	OTR-DX
BZD	42,0	43,4/32,8 ^a	49,0/29,6 ^b	25,0 ^c	46,2 ^c	86,7 ^d	21,7 ^d
AOP	6,0	6,5/2,8 ^a	7,8/2,7 ^e	4,7 ^a	4,7 ^a	12,7 ^d	3,5 ^a
PF	70,4	74,1/45,7 ^b	72,6/66,4 ^a	71,9 ^a	74,6 ^c	85,6 ^d	55,9 ^d

DEGEN: diagnóstico clínico de enfermedad degenerativa; IATR: se considera que en la causa de los síntomas cognitivos interviene un efecto adverso de la medicación; J: menor de 65 años; M: mujer; OTR-DX: cualquier diagnóstico etiológico del deterioro cognitivo no degenerativo, vascular ni iatrogénico; PF: polifarmacia; S: mayor de 64 años; V: varón; VASC: diagnóstico clínico de enfermedad vascular cerebral.

Prueba χ^2 : ^ano significativo; ^b $p < 0,001$ (S frente a J y M frente a V); ^c $p < 0,05$; ^d $p < 0,001$ (del porcentaje expresado frente al complementario de pacientes con ese mismo diagnóstico que no toman el tratamiento); ^e $p < 0,05$ (M frente a V).

Tabla 5 Combinaciones de los aspectos del tratamiento observados en los 500 pacientes

	Polifarmacia		No polifarmacia	
	AOP sí	AOP no	AOP sí	AOP no
BZD sí	21 (4,2%)	156 (31,2%)	0 (0%)	33 (6,6%)
BZD no	8 (1,6%)	166 (33,2%)	1 (0,2%)	115 (23%)

su doble mecanismo opioide e inhibidor de la recaptación de noradrenalina, logra ser efectivo con menos efectos colaterales. Esta evolución de la farmacopea antiálgica opioide supuso que de 1992 a 2006 se incrementase el uso de estos fármacos en España un 1.284% (de 0,32 a 4,43 DDD/1.000 habitantes)⁵¹.

En las personas de edad avanzada, los AOP pueden alterar la cognición y la percepción, sobre todo si tienen insuficiencia renal o deshidratación⁵². También pueden resultar peligrosos en pacientes con una alteración respiratoria de base y en los que reciben tratamientos que producen depresión respiratoria⁵². Los posibles efectos adversos y la capacidad de generar dependencia de los AOP inducen a reservarlos para tratar el dolor (agudo o crónico) que no se controla con otros procedimientos antiálgicos.

En revisiones sobre el síndrome confusional agudo iatrogénico, se ha observado que los AOP incrementan el riesgo de desarrollarlo (entre doble y triple) en pacientes susceptibles¹⁰. Se consideran factores de susceptibilidad tener más de 65 años, deterioro cognitivo, enfermedad grave, una fractura de cadera en fase aguda, desnutrición o deshidratación, adicción a bebidas alcohólicas u otras drogas, deficiencia sensorial (visual o auditiva), privación de sueño e inactividad prolongada⁵³. Los factores precipitantes incluyen el dolor intenso, las infecciones, la privación

de alcohol o de drogas adictivas, el estrés, diversos procedimientos médicos y las alteraciones electrolíticas. Además, Solomon et al.⁵⁴ han detectado que el tratamiento con AOP en las personas de edad avanzada se acompaña de un mayor riesgo de sufrir accidentes cardiovasculares o fracturas óseas, y de mayor mortalidad, si se compara con el uso de antiinflamatorios no esteroideos.

Por tanto, los AOP deben evitarse siempre que otros recursos alternativos obtengan una eficacia razonable para controlar el dolor, sobre todo en pacientes de edad avanzada y en los que tienen deterioro de funciones cognitivas. Si las alternativas disponibles no son eficaces, teniendo en cuenta que el propio dolor es un desencadenante de *delirium*, se puede recurrir a este tipo de analgésicos. En este caso, se debe tener en cuenta que dosis bajas o moderadas (equivalentes a menos de 40 mg/día de morfina) mejoran más la calidad de vida que las dosis elevadas⁵⁵. Además, muchas personas mayores requerirán un ajuste a la baja de la dosis, debido a la comorbilidad y a la interacción con otros medicamentos⁴⁸. En todo caso, los pacientes deberán ser revisados con frecuencia, para detectar sin dilación la aparición de efectos adversos.

En el grupo de 500 enfermos aquí analizados, 30 tomaban AOP (6%), con mayor frecuencia mujeres (tabla 4). En 23 de ellos (todos en un marco de polifarmacia) se consideró que el

Tabla 6 Distribución de los tipos de tratamiento observados en los 180 pacientes en los que se consideró que la medicación intervenía en la causa de los síntomas cognitivos

	Polifarmacia		No polifarmacia	
	AOP sí	AOP no	AOP sí	AOP no
BZD sí	20 (4; 11,1)	116 (23,2; 64,4)	0 (0; 0)	20 (4; 11,1)
BZD no	3 (0,6; 1,6)	15 (3; 8,3)	0 (0; 0)	6 (1,2; 3,3)

X (y; z): X = número de pacientes; y = porcentaje sobre los 500 pacientes de la muestra; z = porcentaje sobre los 180 pacientes en los que figura la iatrogenia entre los diagnósticos.

tratamiento tenía parte de responsabilidad en la génesis de los síntomas cognitivos (12,7% de los casos con componente iatrógeno) (tablas 4–6).

¿Debemos ensayar el tratamiento anticolinesterásico en el paciente con deterioro cognitivo ligero de «perfil Alzheimer» o con demencia no Alzheimer?

Cuando una persona cumple criterios clínicos de enfermedad de Alzheimer (EA), debe iniciar tratamiento con un inhibidor de colinesterasas (IC), salvo que concurren circunstancias que lo contraindiquen. La memantina se prescribe cuando la demencia alcanza la fase intermedia. El diagnóstico clínico de una EA típica se basa en comprobar que el paciente sufre una «amnesia hipocámpica» (dificultad para el registro de nueva información), y en las pruebas complementarias se detecta un marcador de la fisiopatología de la enfermedad (reducción del β -amiloide 42 e incremento de fosfo-tau en el líquido cefalorraquídeo, hipoactividad temporoparietal en neuroimagen funcional, atrofia de la región hipocámpica en neuroimagen estructural). En la práctica asistencial actual, y quizá mientras no exista en el mercado un fármaco modificador del curso de la enfermedad, lo más habitual es comprobar la alteración referida de la memoria episódica y, en una resonancia magnética, objetivar el adelgazamiento de los hipocampos y la ausencia de otras lesiones cerebrales que justifiquen todos los síntomas.

La EA no es la única causa de «amnesia hipocámpica». Los hipocampos y sus circuitos límbicos pueden alterarse, produciendo los síntomas amnésicos correspondientes, en pacientes con anoxia, isquemia, encefalitis herpética, traumatismo, cirugía, enfermedades autoinmunes (por ejemplo, neurolupus o encefalitis límbica autoinmune), neoplasia e hipotiroidismo^{56–59}. Por tanto, el diagnóstico de EA no puede fundamentarse únicamente en la exploración neuropsicológica. Por otra parte, el hallazgo en la resonancia magnética de una atrofia de los hipocampos no significa que exista necesariamente una EA subyacente. La alteración puede corresponder a una esclerosis de los hipocampos de otra etiología (vascular, anóxica, por taupatía inespecífica o idiopática)⁶⁰, a la edad avanzada⁶¹, enfermedad de Cushing u otro exceso crónico de actividad glucocorticoide (como en la depresión mayor recurrente y algunas situaciones de trastorno por estrés postraumático prolongado)^{62,63}, pérdida crónica de la función vestibular⁶⁴, tratamiento prolongado con ácido valproico⁶⁵, antecedente de evento hipóxico o isquémico perinatal⁶⁶, o a causa desconocida⁶⁷. En la demencia vascular subcortical isquémica también se produce atrofia de los hipocampos⁶⁸.

Los ensayos con IC en pacientes con deterioro cognitivo ligero han revelado que no reducen la progresión a demencia y sí producen más efectos adversos que el placebo⁶⁹. En particular, cuadruplican el riesgo de síncope⁷⁰. En pacientes con demencia vascular pura, donepecilo y galantamina mejoran la cognición, pero no todos los aspectos examinados de la capacidad funcional^{71,72}. La rivastigmina tampoco resulta eficaz, y los efectos adversos vasculares y la mortalidad se incrementan⁷³. La *British Association for Psychopharmacology* desaconsejó en 2011 el uso de estos fármacos en la demencia frontotemporal⁷⁴. Los IC

solo han conseguido indicación oficial, o recomendación en guías terapéuticas, para tratar la EA, la demencia asociada a enfermedad de Parkinson y la demencia con cuerpos de Lewy. La prescripción a enfermos con otras entidades como el síndrome de Down, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, epilepsia, síndrome confusional agudo, daño cerebral traumático, trastornos del sueño, esquizofrenia o trastorno bipolar, no cuenta con un soporte científico suficiente que la respalde⁷⁵. Antes de decidir la prescripción fuera de indicación, debería sopesarse el riesgo de efectos adversos a los que se expone el paciente. La estimulación colinérgica del córtex cerebral, estriado y tronco del encéfalo, así como el incremento de la actividad colinérgica periférica, pueden dar lugar a síntomas cognitivo-conductuales (confusión, agitación, ansiedad), extrapiramidales (temblor), del sueño (somnolencia, insomnio, pesadillas), cardiorrespiratorios (bradicardia, síncope, exacerbación de síntomas asmáticos o de enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y digestivos (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, anorexia, pérdida de peso), además de debilidad y calambres musculares o incontinencia urinaria, entre otros^{70,76,77}. Las personas de edad avanzada y las que toman un antipsicótico (clásico o atípico) son más proclives a desarrollar efectos adversos graves⁷⁸.

En muchos estados patológicos del sistema nervioso, la excitotoxicidad contribuye al daño funcional y estructural. Por esa razón, la memantina ha mostrado efectos neuroprotectores, experimentalmente, en situaciones como la isquemia cerebral, hemorragia cerebral intraparenquimatosa, demencia asociada al VIH, traumatismo craneoencefálico, intoxicaciones por insecticidas de carbamato, glaucoma, enfermedad de la neurona motora, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson y EA. Por el momento, solo en esta última enfermedad se ha acumulado evidencia clínico-terapéutica suficiente para alcanzar oficialmente la indicación para este tratamiento. En los pacientes con EA de grado ligero, los ensayos realizados con memantina no mostraron efectos beneficiosos significativos⁷⁹. En pacientes con enfermedad de Parkinson y demencia o demencia con cuerpos de Lewy mejoró significativamente la impresión clínica global, pero no la cognición o la autonomía funcional^{80,81}. Por el contrario, en la demencia vascular incipiente o moderada se ha observado un efecto positivo de la memantina sobre la cognición, pero no se traduce en una mejoría significativa de la impresión clínica global o de la autonomía funcional^{82,83}. En un ensayo piloto con pacientes que padecían enfermedad de Huntington, la memantina produjo mejoría de los movimientos coreicos, pero no de la cognición, la conducta o la capacidad funcional⁸⁴. En un ensayo de fase II, la memantina no produjo mejoría de funciones neuropsicológicas en pacientes con deterioro cognitivo asociado al VIH⁸⁵. En otro ensayo con pacientes que presentaban esclerosis lateral amiotrófica, no se apreció eficacia del tratamiento con memantina⁸⁶. Debido a que existe un desequilibrio glutamatérgico en la esquizofrenia y en trastornos del estado de ánimo, de ansiedad y obsesivo-compulsivos, se ha estudiado (y a veces se prescribe fuera de indicación) el tratamiento con memantina en pacientes con depresión, trastorno bipolar, esquizofrenia, trastorno generalizado del desarrollo, trastorno obsesivo-compulsivo, bulimia y adicción a sustancias. Algunos resultados

muestran posible beneficio del tratamiento, por ejemplo en pacientes alcohólicos o con esquizofrenia catatónica. Sin embargo, el grado de evidencia es insuficiente, ya que hay pocos estudios amplios y los resultados son frecuentemente contradictorios⁸⁷. Antes de decidir la prescripción fuera de indicación, debe valorarse que, aunque la memantina se tolera bien generalmente, puede producir síntomas como cefalea y estreñimiento⁷⁶, y es posible que incremente ligeramente el riesgo de convulsiones.

Miscelánea

Resulta lógico que los AC de acción preferentemente cerebral, como los antiparkinsonianos (orfenadrina, biperideno, trihexifenidilo, benzotropina, prociclidina, tetrabenacina), sean perjudiciales para la cognición de pacientes con enfermedades que provocan deficiencia colinérgica (EA, demencia con cuerpos de Lewy y algunos casos de demencia vascular, entre otras). También pueden alterar la cognición o la conducta de cualquier persona de edad avanzada, por tener una deficiencia colinérgica debida a la reducción fisiológica de la celularidad en los núcleos colinérgicos y de la densidad de receptores muscarínicos. Es menos conocido que algunos AC con acción periférica más selectiva pueden atravesar la barrera hematoencefálica y producir un efecto de ese tipo, y aún resulta más insospechado cuando se administran por vía inhalatoria o tópica⁸⁸. Tal es el caso de fármacos contra la vejiga hiperactiva, y entre ellos existen diferencias. El abanico va de la oxibutinina, que atraviesa más fácilmente la barrera y se tolera peor que los demás, hasta el cloruro de trospio, que apenas penetra al sistema nervioso central⁸⁹. Los colirios AC⁹⁰, la atropina sublingual para reducir la sialorrea de la enfermedad de Parkinson y del enfermo terminal^{91,92}, o la escopolamina para reducir secreciones bronquiales en este último o para prevenir la cinetosis^{92,93}, son tratamientos poco frecuentes con posibles efectos AC centrales y periféricos. Se conocen casos de *delirium* por broncodilatadores AC inhalados, pero son excepcionales, porque la absorción a la sangre es muy reducida. Se ha detectado algo de acción AC en fármacos que pertenecen a otros grupos farmacológicos (AOP, antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos, antipsicóticos, BZD, algunos antibióticos e inmunosupresores, captopril, ciproheptadina, clortalidona, codeína, corticosteroides, furosemida, digoxina, diltiazem, dinitrato de isosorbida, dipiridamol, disopiramida, hidroclorotiacida, metoclopramida, nifedipino, paroxetina, quinidina, ranitidina, teofilina, triamtereno, warfarina). Estos fármacos pueden ejercer una acción AC coadyuvante si se asocian entre sí o a otros AC más potentes^{89,94}.

Merece mención que el tratamiento con esteroides (incluso con budesónida), a veces durante períodos poco prolongados, puede producir demencia (demencia esteroidea) o/y síntomas psicóticos (psicosis esteroidea)^{95,96}.

A veces, el efecto adverso cognitivo o conductual no proviene de la falta de idoneidad del fármaco, sino de haber prescrito una dosis que resulta excesiva para el enfermo (como sucede con frecuencia en la edad avanzada) o de haber establecido una prescripción demasiado prolongada (mayor riesgo si el fármaco es sedativo y/o adictivo).

Según la OMS, polifarmacia significa consumir más de 3 fármacos simultáneamente. En ocasiones es necesaria,

porque el paciente presenta varias enfermedades. En otros casos, ese grupo de fármacos contiene alguno no indicado, o que no muestra eficacia, o cuya acción se superpone o es incompatible con la de otro, o que está contraindicado en ese paciente. En polifarmacia, las interacciones son a veces imprevisibles, debido precisamente a la multiplicidad de las fórmulas químicas que se combinan. Esto ocurre con mayor frecuencia en las personas de edad avanzada, que frecuentemente no metabolizan y eliminan la medicación de forma óptima. En particular, la polifarmacia predispone al desarrollo de síndrome confusional y, a veces, el tratamiento que induce este trastorno conduce, directa o indirectamente, a prolongar el estado confusional⁹⁷.

Los 500 pacientes examinados consumían de 0 a 19 fármacos (media 5,5). Se registró polifarmacia en el 70,4% de ellos, con mayor frecuencia en las personas con 65 años o más y en los que no fueron diagnosticados de enfermedad degenerativa (tabla 4). Tanto las BZD como los AOP se tomaban con mayor frecuencia en régimen de polifarmacia (ambos con $p < 0,001$) (tabla 5), aunque solo en el caso de los AOP la frecuencia de los que tenían polifarmacia se asociaba significativamente a la consideración de ser partícipes en la causa de los síntomas cognitivos ($p < 0,05$) (tabla 6).

Conclusiones

En la práctica asistencial conviene tener presente que, en las personas de edad avanzada, con deterioro de las funciones cognitivas, con enfermedad vascular cerebral o con enfermedades graves o que interfieren en el metabolismo sistémico o en la integridad de la barrera hematoencefálica, deben seleccionarse los tratamientos, sus dosis y su duración con gran cuidado, y evitar la polifarmacia innecesaria o inapropiada. En particular, las BZD y otros fármacos con acción sedativa, los AOP y cualquier fármaco con acción AC, producen con frecuencia alteraciones cognitivas y conductuales, agudas o crónicas, en esos enfermos vulnerables. También resulta prudente evitar la presión arterial sistólica inferior a 130 mmHg, en los pacientes que tienen ateromatosis y pérdida de elasticidad en las arterias que se dirigen al cerebro, y la reducción inadecuada de la colesterolemia (colesterol total < 160 mg/dl, c-HDL < 40 mg/dl).

En un grupo de 500 pacientes con alteración de funciones cognitivas, fue notable el número de casos de tratamiento con BZD (42%, más frecuente en mujeres) y con polifarmacia (70,4%, más frecuente en los mayores de 64 años). Los que tomaban BZD en régimen de polifarmacia representaron el 74,3% de los casos en los que se sospechó un componente iatrogénico en la etiología de los síntomas cognitivos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Sanz Álvarez EJ, De las Cuevas Castresana C, García del Pozo J. Ministerio de sanidad y política social. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Uso de benzodiazepinas en España (1992-2006). [consultado 3 may 2012]. Disponible

- en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/ansioliticos.hipnoticos.pdf>
2. Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M, Crowe SF. Cognitive effects of long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. *CNS Drugs*. 2004;18:37–48.
 3. Verster JC, Volkerts ER, Verbaten MN. Effects of alprazolam on driving ability, memory functioning and psychomotor performance: A randomized, placebo-controlled study. *Neuropsychopharmacology*. 2002;27:260–9.
 4. Ray WA, Thapa PB, Gideon P. Benzodiazepines and the risk of falls in nursing home residents. *J Am Geriatr Soc*. 2000;48:682–5.
 5. Woolcott JC, Richardson KJ, Wiens MO, Patel B, Marin J, Khan KM, et al. Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. *Arch Intern Med*. 2009;169:1952–60.
 6. Pariente A, Dartigues JF, Benichou J, Letenneur L, Moore N, Fourrier-Réglat A. Benzodiazepines and injurious falls in community dwelling elders. *Drugs Aging*. 2008;25:61–70.
 7. Kurzthaler I, Wambacher M, Golsner K, Sperner G, Sperner-Unterweger B, Haidekker A, et al. Alcohol and/or benzodiazepine use: different accidents-different impacts. *Hum Psychopharmacol*. 2005;20:583–9.
 8. Saïas T, Gallarda T. Réactions d'agressivité sous benzodiazépines: une revue de la littérature. *Encephale*. 2008;34:330–6.
 9. Quevillon F, Bédard MA. Benzodiazépines: conséquences sur le fonctionnement mnésique des personnes âgées. *Sante Ment Que*. 2003;28:23–41.
 10. Clegg A, Young JB. Which medications to avoid in people at risk of delirium: a systematic review. *Age Ageing*. 2011;40:23–9.
 11. Glass J, Lanctôt KL, Herrmann N, Sproule BA, Busto UE. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ*. 2005;331:1169–73.
 12. Kripke DF, Langer RD, Kline LE. Hypnotics' association with mortality or cancer: a matched cohort study. *BMJ Open*. 2012;2:e000850.
 13. Lalive AL, Rudolph U, Lüscher C, Tan KR. Is there a way to curb benzodiazepine addiction? *Swiss Med Wkly*. 2011;141:w13277.
 14. Montgomery S, Chatamra K, Pauer L, Whalen E, Baldinetti F. Efficacy and safety of pregabalin in elderly people with generalised anxiety disorder. *Br J Psychiatry*. 2008;193:389–94.
 15. Lydiard RB, Rickels K, Herman B, Feltner DE. Comparative efficacy of pregabalin and benzodiazepines in treating the psychic and somatic symptoms of generalized anxiety disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2010;13:229–41.
 16. Lenze EJ, Rollman BL, Shear MK, Dew MA, Pollock BG, Ciliberti C, et al. Escitalopram for older adults with generalized anxiety disorder: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;301:295–303.
 17. Katz IR, Reynolds 3rd CF, Alexopoulos GS, Hackett D. Venlafaxine ER as a treatment for generalized anxiety disorder in older adults: pooled analysis of five randomized placebo-controlled clinical trials. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50:18–25.
 18. Wright A, Vandenberg C. Duloxetine in the treatment of generalized anxiety disorder. *Int J Gen Med*. 2009;2:153–62.
 19. Camargos EF, Pandolfi MB, Freitas MPD, Quintas JL, Lima JO, Miranda LC, et al. Trazodone for the treatment of sleep disorders in dementia. An open-label, observational and review study. *Arq Neuropsiquiatr*. 2011;69:44–9.
 20. Lebert F, Stekke W, Hasenbroekx C, Pasquier F. Frontotemporal dementia: a randomised, controlled trial with trazodone. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2004;17:355–9.
 21. Gambi F, De Berardis D, Campanella D, Carano A, Sepede G, Salini G, et al. Mirtazapine treatment of generalized anxiety disorder: a fixed dose, open label study. *J Psychopharmacol*. 2005;19:483–7.
 22. de Jonghe A, Korevaar JC, van Munster BC, de Rooij SE. Effectiveness of melatonin treatment on circadian rhythm disturbances in dementia. Are there implications for delirium? A systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2010;25:1201–8.
 23. Cheung G, Stapelberg J. Quetiapine for the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia (BPSD): a meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *N Z Med J*. 2011;124:39–50.
 24. Kales HC, Kim HM, Zivin K, Valenstein M, Seyfried LS, Chiang C, et al. Risk of mortality among individual antipsychotics in patients with dementia. *Am J Psychiatry*. 2012;169:71–9.
 25. Gareri P, De Fazio P, De Fazio S, Marigliano N, Ferreri Ibbadu G, De Sarro G. Adverse effects of atypical antipsychotics in the elderly: a review. *Drugs Aging*. 2006;23:937–56.
 26. Martínez Martínez L, Olivera Fernández MR, Piñero Corrales G. Mortalidad en pacientes con demencia tratados con antipsicóticos atípicos (olanzapina, quetiapina y ziprasidona). *Farm Hosp*. 2009;33:224–8.
 27. Gonçalves DC, Byrne GJ. Interventions for generalized anxiety disorder in older adults: Systematic review and meta-analysis. *J Anxiety Disord*. 2012;26:1–11.
 28. Stewart R, Xue Q, Masaki K, Petrovitch H, Ross GW, White LR, et al. Change in blood pressure and incident dementia: a 32-year prospective study. *Hypertension*. 2009;54:233–40.
 29. Launer LJ, Hughes T, Yu B, Masaki K, Petrovitch H, Ross GW, et al. Lowering mid-life levels of systolic blood pressure as a public health strategy to reduce late-life dementia: Perspective from the Honolulu Heart Program/Honolulu Asia Aging Study. *Hypertension*. 2010;55:1352–9.
 30. Castilla Guerra L, Carmona González M, Álvarez Suero J, Fernández Moreno M, del C. ¿Cuándo y hasta cuánto debemos bajar la presión arterial sistólica en los ancianos? El debate continúa. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2011;46:172.
 31. Molander L, Gustafson Y, Lövheim H. Low blood pressure is associated with cognitive impairment in very old people. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010;29:335–41.
 32. Axelsson J, Reinprecht F, Siennicki-Lantz A, Elmståhl S. Low ambulatory blood pressure is associated with lower cognitive function in healthy elderly men. *Blood Press Monit*. 2008;13:269–75.
 33. Nilsson SE, Read S, Berg S, Johansson B, Melander A, Lindblad U. Low systolic blood pressure is associated with impaired cognitive function in the oldest old: longitudinal observations in a population-based sample 80 years and older. *Aging Clin Exp Res*. 2007;19:41–7.
 34. Novak V, Hajjar I. The relationship between blood pressure and cognitive function. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7:686–98.
 35. Gottesman RF, Grega MA, Bailey MM, Zeger SL, Baumgartner WA, McKhann GM, et al. Association between hypotension, low ejection fraction and cognitive performance in cardiac patients. *Behav Neurol*. 2010;22:63–71.
 36. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, Artinian NT, Bakris G, Brown AS, et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus documents developed in collaboration with the American Academy of Neurology, American Geriatrics Society, American Society for Preventive Cardiology, American Society of Hypertension, American Society of Nephrology, Association of Black Cardiologists, and European Society of Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:2037–114.
 37. Zhang X, Patel A, Horibe H, Wu Z, Barzi F, Rodgers A, et al. Cholesterol, coronary heart disease, and stroke in the Asia Pacific region. *Int J Epidemiol*. 2003;32:563–72.
 38. Taylor F, Ward K, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, Casas JP, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;1. CD004816.
 39. McPherson R, Frohlich J, Fodor G, Genest J. Canadian Cardiovascular Society. Canadian Cardiovascular Society position

- statement-recommendations for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Can J Cardiol.* 2006;22:913–27.
40. García Mayo EJ. Hipocolosterolemia: riesgo de mortalidad y su papel en la depresión, el deterioro cognoscitivo, el suicidio y la disminución de la funcionalidad. *Nutr Clin.* 2003;6:80–3.
41. Cui R, Iso H, Toyoshima H, Date C, Yamamoto A, Kikuchi S, et al. Serum total cholesterol levels and risk of mortality from stroke and coronary heart disease in Japanese: the JACC study. *Atherosclerosis.* 2007;194:415–20.
42. Martínez-Carpio PA, Barba J, Bedoya-Del Campillo A. Relación entre los niveles circulatorios de colesterol y los trastornos neuropsiquiátricos. *Rev Neurol.* 2009;48:261–4.
43. Teramoto T, Nakaya N, Yokoyama S, Ohashi Y, Mizuno K, Nakamura H, MEGA Study Group. Association between lowering low-density lipoprotein cholesterol with pravastatin and primary prevention of cardiovascular disease in mild to moderate hypercholesterolemic Japanese. *J Atheroscler Thromb.* 2010;17:879–87.
44. Singh-Manoux A, Gimeno D, Kivimaki M, Brunner E, Marmot MG. Low HDL cholesterol is a risk factor for deficit and decline in memory in midlife: the Whitehall II study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28:1556–62.
45. Hayashi T, Kawashima S, Itoh H, Yamada N, Sone H, Watanabe H, et al. Low HDL cholesterol is associated with the risk of stroke in elderly diabetic individuals: changes in the risk for atherosclerotic diseases at various ages. *Diabetes Care.* 2009;32:1221–3.
46. Wevering-Rijnsburger AW, Jonkers IJ, van Exel E, Gussekloo J, Westendorp RG. High-density vs low-density lipoprotein cholesterol as the risk factor for coronary artery disease and stroke in old age. *Arch Intern Med.* 2003;163:1549–54.
47. Miró J, Paredes S, Rull M, Queral R, Miralles R, Nieto R, et al. Pain in older adults: a prevalence study in the Mediterranean region of Catalonia. *Eur J Pain.* 2007;11:83–92.
48. Fitzcharles MA, Lussier D, Shir Y. Management of chronic arthritis pain in the elderly. *Drugs Aging.* 2010;27:471–90.
49. Haanpää ML, Gourlay GK, Kent JL, Miaskowski C, Raja SN, Schmader KE, et al. Treatment considerations for patients with neuropathic pain and other medical comorbidities. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(Suppl. 3):S15–25.
50. Won A, Lapane KL, Vallow S, Schein J, Morris JN, Lipsitz LA. Long-term effects of analgesics in a population of elderly nursing home residents with persistent nonmalignant pain. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006;61:165–9.
51. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Utilización de opioides en España (1992-2006). [consultado 3 may 2012]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/opioides.pdf>
52. Pergolizzi J, Böger RH, Budd K, Dahan A, Erdine S, Hans G, et al. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an international expert panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydro-morphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Pract.* 2008;8:287–313.
53. Greer N, Rossom R, Anderson P, MacDonald R, Tacklind J, Rutks I, et al. Delirium: Screening, prevention, and diagnosis. A systematic review of the evidence. 2011. Internet <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK82554/pdf/TOC.pdf>
54. Solomon DH, Rassen JA, Glynn RJ, Lee J, Levin R, Schneeweiss S. The comparative safety of analgesics in older adults with arthritis. *Arch Intern Med.* 2010;170:1968–78.
55. Dillie KS, Fleming MF, Mundt MP, French MT. Quality of life associated with daily opioid therapy in a primary care chronic pain sample. *J Am Board Fam Med.* 2008;21:108–17.
56. Spiers HJ, Maguire EA, Burgess N. Hippocampal amnesia. *Neurocase.* 2001;7:357–82.
57. Förster A, Griebel M, Gass A, Kern R, Hennerici MG, Szabo K. Diffusion-weighted imaging for the differential diagnosis of disorders affecting the hippocampus. *Cerebrovasc Dis.* 2012;33:104–15.
58. Kozora E, Brown MS, Filley CM, Zhang L, Miller DE, West SG, et al. Memory impairment associated with neurometabolic abnormalities of the hippocampus in patients with non-neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2011;20:598–606.
59. Correia N, Mullally S, Cooke G, Tun TK, Phelan N, Feeney J, et al. Evidence for a specific defect in hippocampal memory in overt and subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:3789–97.
60. Attems J, Jellinger KA. Hippocampal sclerosis in Alzheimer and other dementias. *Neurology.* 2006;66:775.
61. Du AT, Schuff N, Chao LL, Kornak J, Jagust WJ, Kramer JH, et al. Age effects on atrophy rates of entorhinal cortex and hippocampus. *Neurobiol Aging.* 2006;27:733–40.
62. Zhang L, Zhou R, Li X, Ursano RJ, Li H. Stress-induced change of mitochondria membrane potential regulated by genomic and non-genomic GR signaling: a possible mechanism for hippocampus atrophy in PTSD. *Med Hypotheses.* 2006;66:1205–8.
63. Sapolsky RM. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry.* 2000;57:925–35.
64. Brandt T, Schautzer F, Hamilton DA, Brüning R, Markowitsch HJ, Kalla R, et al. Vestibular loss causes hippocampal atrophy and impaired spatial memory in humans. *Brain.* 2005;128:2732–41.
65. Fleisher AS, Truran D, Mai JT, Langbaum JB, Aisen PS, Cummings JL, et al. Chronic divalproex sodium use and brain atrophy in Alzheimer disease. *Neurology.* 2011;77:1263–71.
66. Sans A, Colomé R, López-Sala A, Boix C, Muchart J, Rebollo M, et al. Amnesia del desarrollo como secuela cognitiva focal de patología neonatal. *Rev Neurol.* 2011;52(Suppl. 1):S29–38.
67. Richard-Mornas A, Foyatier-Michel N, Thomas-Antérion C. Amnésie pure progressive isolée pendant 16 ans et atrophie focalisée de l'hippocampe. *Rev Neurol (Paris).* 2011;167:622–5.
68. Du AT, Schuff N, Laakso MP, Zhu XP, Jagust WJ, Yaffe K, et al. Effects of subcortical ischemic vascular dementia and AD on entorhinal cortex and hippocampus. *Neurology.* 2002;58:1635–41.
69. Raschetti R, Albanese E, Vanacore N, Maggini M. Cholinesterase inhibitors in mild cognitive impairment: a systematic review of randomised trials. *PLoS Med.* 2007;4:1818–28, e338.
70. Kim DH, Brown RT, Ding EL, Kiel DP, Berry SD. Dementia medications and risk of falls, syncope, and related adverse events: Meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59:1019–31.
71. Román GC, Salloway S, Black SE, Royall DR, DeCarli C, Weiner MW, et al. Randomized, placebo-controlled, clinical trial of donepezil in vascular dementia: differential effects by hippocampal size. *Stroke.* 2010;41:1213–21.
72. Auchus AP, Brashear HR, Salloway S, Korczyn AD, De Deyn PP, Gassmann-Mayer C, GAL-INT-26 Study Group. Galantamine treatment of vascular dementia: a randomized trial. *Neurology.* 2007;69:448–58.
73. Ballard C, Sauter M, Scheltens P, He Y, Barkhof F, van Straaten EC, et al. Efficacy, safety and tolerability of rivastigmine capsules in patients with probable vascular dementia: the VantagE study. *Curr Med Res Opin.* 2008;24:2561–74.
74. O'Brien JT, Burns A, BAP Dementia Consensus Group. Clinical practice with anti-dementia drugs: a revised (second) consensus statement from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol.* 2011;25:997–1019.
75. Larner AJ. Cholinesterase inhibitors: beyond Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurother.* 2010;10:1699–705.

76. Alva G, Cummings JL. Relative tolerability of Alzheimer's disease treatments. *Psychiatry (Edgemont)*. 2008;5:27–36.
77. Anónimo. Bradycardia due to cholinesterase inhibitors: identify adverse effects and take them into account. *Prescrire Int*. 2011;20:95.
78. Pariente A, Sanctussy DJ, Miremont-Salamé G, Moore N, Haramburu F, Fourrier-Réglat A. Factors associated with serious adverse reactions to cholinesterase inhibitors: a study of spontaneous reporting. *CNS Drugs*. 2010;24:55–63.
79. Schneider LS, Dagerman KS, Higgins JP, McShane R. Lack of evidence for the efficacy of memantine in mild Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2011;68:991–8.
80. Emre M, Tzolaki M, Bonuccelli U, Destée A, Tolosa E, Kutzelnigg A, et al. Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2010;9:969–77.
81. Aarsland D, Ballard C, Walker Z, Bostrom F, Alves G, Kosakowski K, et al. Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Neurol*. 2009;8:613–8.
82. Orgogozo JM, Rigaud AS, Stöfler A, Möbius HJ, Forette F. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia. A randomized, placebo-controlled trial (MM300). *Stroke*. 2002;33:1834–9.
83. Wilcock G, Möbius HJ, Stöfler A, MM500 group. A double-blind placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia. (MM500). *Int Clin Psychopharmacol*. 2002;17:297–305.
84. Ondo WG, Mejia NI, Hunter CB. A pilot study of the clinical efficacy and safety of memantine for Huntington's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2007;13:453–4.
85. Schifitto G, Navia BA, Yiannoutsos CT, Marra CM, Chang L, Ernst T, et al. Memantine and HIV-associated cognitive impairment: a neuropsychological and proton magnetic resonance spectroscopy study. *AIDS*. 2007;21:1877–86.
86. de Carvalho M, Pinto S, Costa J, Evangelista T, Ohana B, Pinto A. A randomized, placebo-controlled trial of memantine for functional disability in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler*. 2010;11:456–60.
87. Zdanyk K, Tampi RR. A systematic review of off-label uses of memantine for psychiatric disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32:1362–74.
88. Bell JS, Mezrani C, Blacker N, LeBlanc T, Frank O, Alderman CP, et al. Anticholinergic and sedative medicines. Prescribing considerations for people with dementia. *Aust Fam Physician*. 2012;41:45–9.
89. Scheife R, Takeda M. Central nervous system safety of anticholinergic drugs for the treatment of overactive bladder in the elderly. *Clin Ther*. 2005;27:144–53.
90. Anton E, Marti J. Delirium in older persons. *N Engl J Med*. 2006;354:2509–11.
91. Hyson HC, Johnson AM, Jog MS. Sublingual atropine for sialorrhea secondary to parkinsonism: a pilot study. *Mov Disord*. 2002;17:1318–20.
92. Gray MY. The use of anticholinergics for the management of terminal secretions. *Evidence Matters*. 2007;1.
93. Seo SW, Suh MK, Chin J, Na DL. Mental confusion associated with scopolamine patch in elderly with mild cognitive impairment (MCI). *Arch Gerontol Geriatr*. 2009;49:204–7.
94. Luukkanen MJ, Uusvaara J, Laurila JV, Strandberg TE, Raivio MM, Tilvis RS, et al. Anticholinergic drugs and their effects on delirium and mortality in the elderly. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2011;1:43–50.
95. Wolkowitz OM, Lupien SJ, Bigler E, Levin RB, Canick J. The steroid dementia syndrome: an unrecognized complication of glucocorticoid treatment. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1032:191–4.
96. Prodan CI, Monnot M, Ross ED, Coleman AE. Reversible dementia with parkinsonian features associated with budesonide use. *Neurology*. 2006;67:723.
97. Hogan DB. Revisiting the O complex: urinary incontinence, delirium and polypharmacy in elderly patients. *CMAJ*. 1997;157:1071–7.