

REVISIÓN/Área Clínica

## Recomendaciones en la prevención de reacciones adversas a medicamentos en personas mayores con demencia

Javier Gómez-Pavón <sup>a,\*</sup>, Paloma González García <sup>b</sup>, Inés Francés Román <sup>c</sup>, Maite Vidán Astiz <sup>d</sup>, José Gutiérrez Rodríguez <sup>e</sup>, Gregorio Jiménez Díaz <sup>f</sup>, Nuria Pilar Montero Fernández <sup>d</sup>, Baldomero Álvarez Fernández <sup>g</sup>, José María Jiménez Páez <sup>h</sup> en representación de Grupo de Trabajo Fármacos e Iatrogenia y del Grupo de Demencias de la Sociedad Española de Geriatria y Gerontología

<sup>a</sup> Servicio de Geriatria, Hospital Central de la Cruz Roja, Madrid, España

<sup>b</sup> Unidad de Geriatria, Hospital San José de Teruel, Teruel, España

<sup>c</sup> Clínica Psicogeriatrica Josefina Arregui, Alsasua, Pamplona, España

<sup>d</sup> Servicio de Geriatria, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

<sup>e</sup> Ovida Asistencial, Oviedo, España

<sup>f</sup> Servicio de Urgencias, Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid, España

<sup>g</sup> Unidad de Geriatria, Hospital Carlos Haya, Málaga, España

<sup>h</sup> Clínica Geriatrica, Córdoba, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 27 de septiembre de 2009

Aceptado el 8 de octubre de 2009

On-line el 26 de febrero de 2010

#### Palabras clave:

Reacción adversa a medicamentos

Demencia

Personas mayores

Prevención

### RESUMEN

Las personas mayores son uno de los grupos poblacionales de mayor riesgo de reacción adversa a medicamentos (RAM). Su prevalencia media en el anciano es del 30%. La demencia no es un factor de riesgo independiente de RAM pero, sin embargo, es la principal situación que favorece y multiplica todos los factores de riesgo (polifarmacia, comorbilidad, prescripción inadecuada, interacción medicamentosa, edad avanzada y adherencia terapéutica). Se exponen recomendaciones revisadas y consensuadas para prevenir las RAM en las personas mayores, a la vez que las propias de las personas con demencia en relación con el manejo de la comorbilidad y de los síntomas cognitivos, psicológicos y conductuales.

© 2009 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Recommendations for the prevention of adverse drug reactions in older adults with dementia

### ABSTRACT

The elderly are one of the groups at greatest risk for adverse drugs reactions (ADR). The mean prevalence of these reactions in this population is 30%. Dementia is not an independent risk factor of ADR, but is the main condition that increases all risk factors (polypharmacy, comorbidity, inappropriate prescribing, drug–drug interactions, advanced age, and treatment adherence). The present article discusses revised and consensual recommendations for the prevention of ADR in the elderly, as well as recommendations specifically for dementia patients in relation to the management of comorbidity and cognitive, behavioral and psychological symptoms.

© 2009 SEGG. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

El de los ancianos es uno de los grupos poblacionales con mayor riesgo de reacción adversa a medicamentos (RAM). Su prevalencia media es del 30%, aunque los diferentes estudios<sup>1–5</sup> presentan un amplio abanico tanto en el medio comunitario (prevalencia del 2 al

30%, con riesgo de hospitalización 4 veces superior) como en el medio hospitalario (del 1,5–35% de los pacientes mayores hospitalizados). Las RAM suponen la cuarta causa de muerte en el anciano tras la cardiopatía isquémica, el cáncer y el ictus<sup>5</sup>, y constituyen una fuente importante de dependencia en su mayor parte reversible<sup>6</sup>.

Los principales factores asociados a riesgo de producir RAM en el anciano son<sup>7–15</sup> la polifarmacia excesiva (el factor que más se repite

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: javiergomezpavon@ya.com (J. Gómez-Pavón).

y que a la vez es causado por los otros factores), la prescripción inadecuada, la comorbilidad, la edad avanzada, las interacciones medicamentosas y la falta de adherencia al tratamiento.

La gravedad de las RAM es mayor cuanto más edad y cuanta mayor sea la comorbilidad<sup>16</sup>. Una revisión sistemática de 14 estudios prospectivos<sup>17</sup> muestra que los fármacos responsables del 51% de las RAM que motivan hospitalización pertenecen básicamente a cuatro grupos farmacológicos: antiagregantes (16%), diuréticos (16%), AINE (11%) y anticoagulantes (8%). Los fármacos que suelen provocar las RAM más graves también pueden agruparse en cuatro categorías<sup>16</sup>: los cardiovasculares (diuréticos y digoxina, principalmente), AINE, antiagregantes y anticoagulantes y fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central (neurolepticos, antidepresivos, ansiolíticos y anticomociales).

En los diferentes estudios, incluidos los realizados en el medio geriátrico, la demencia no es un factor de riesgo independiente de RAM pero, sin embargo, favorece los factores de riesgo anteriormente descritos<sup>7–15</sup>. Las RAM en mayores con demencia suelen manifestarse con sintomatología del sistema nervioso central. Esta especial susceptibilidad, sobre todo a fármacos anticolinérgicos y a psicotropos, se debe a<sup>18–31</sup>:

- Alteraciones farmacocinéticas (en la absorción por problemas de deglución, sonda nasogástrica o gastrostomía y en la distribución por la desnutrición frecuente en pacientes con demencia, sobre todo en estadios avanzados)<sup>18,19</sup>.
- Alteraciones farmacodinámicas, con alteraciones estructurales histológicas y metabólicas e inflamatorias que producen disfunción de neurotransmisores, con disminución global de la actividad sináptica neuronal<sup>19,20</sup>.
- Menor reserva cognitiva, es decir, reducción de los recursos cerebrales disponibles para compensar factores estresantes, como en este caso la acción de un medicamento<sup>21,22</sup>.

- Polifarmacia<sup>23,24</sup>, con alto riesgo de la cascada farmacológica, con uso frecuente de fármacos anticolinérgicos<sup>25</sup> (su uso prolongado produce efectos deletéreos de la función ejecutiva y de la memoria verbal) y de fármacos psicotropos<sup>26</sup> (en muchas ocasiones potencialmente inapropiados)<sup>27,28</sup>.
- Comorbilidad similar a la de los ancianos sin demencia, pero con peor estado nutricional y funcional que facilita las RAM<sup>29,30</sup>.
- Dificultad diagnóstica por presentación clínica más compleja de las RAM, confundiéndolas (síntomas de sedación, confusión, delirium, alteraciones de la marcha, caídas, deterioro funcional) con el progreso inherente de la demencia<sup>31</sup>.
- Peor adherencia terapéutica con pobre soporte social<sup>18</sup> (el principal factor asociado a mala adherencia al tratamiento en el deterioro cognitivo).

El coste debido a la morbilidad asociada a RAM es de aproximadamente 177.400 millones de dólares al año en pacientes ambulatorios con necesidad de hospitalización, y alrededor de 4.000 millones de dólares al año en pacientes institucionalizados<sup>32,33</sup>. Por todo lo anteriormente expuesto, las RAM en la población geriátrica y especialmente en los pacientes con demencia están consideradas como una cuestión de salud pública, relacionada con la morbilidad, la mortalidad y el uso de recursos sanitarios, aún más cuando dichas RAM podrían ser prevenibles desde un 13 hasta un 80% de los casos<sup>7</sup>.

### Recomendaciones para prevenir reacciones adversas a medicamentos en las personas mayores con demencia

#### Medidas generales

La mejora de la prescripción y la disminución de la prescripción inadecuada (prescripción que no está de acuerdo con los estándares médicos aceptados, incluyendo fármacos contraindicados

**Tabla 1**

Medidas generales en la prevención de reacción adversa a medicamentos en las personas mayores con demencia<sup>36–39</sup>

<b>Enfermedad por tratar:</b>	
I.	Imprescindible obtener la colaboración de un familiar/cuidador para asegurar el correcto cumplimiento terapéutico
II.	Realizar una valoración geriátrica integral: el anciano frágil es especialmente susceptible de sufrir RAM, y una evaluación exhaustiva permite anticiparlos
III.	Intentar utilizar la forma farmacéutica de administración más sencilla. Prescribir únicamente los fármacos necesarios con el mínimo número posible de tomas. Evitar la automedicación y si lo hacen, que nos mantengan informados
IV.	Cuando se inicie un tratamiento no utilizar nunca la frase «este medicamento es para toda la vida»
V.	En cada visita (y como mínimo con periodicidad anual) reconsiderar el tratamiento completo del paciente, suspendiendo fármacos innecesarios y prescribiendo aquéllos de beneficio demostrado que el paciente necesite y que no esté tomando. Se debe proporcionar al paciente y/o cuidador un listado actualizado de su medicación, con dosis y horarios de administración. Este listado debe incluir los medicamentos de uso esporádico y los productos de herbolario en caso de que el paciente los tome
VI.	El tratamiento completo del paciente debe constar en la historia clínica (que preferentemente debiera estar informatizada) para garantizar la continuidad entre los diferentes niveles de asistencia sanitaria
<b>Presencia de otras enfermedades:</b>	
I.	La comorbilidad poco sintomática o de menor importancia no necesita tratarse con fármacos
II.	Cuando se introduce un fármaco para el tratamiento de una patología crónica se debe documentar la respuesta a la terapia en el período de tiempo adecuado, que puede variar desde un día a varios meses. En cualquier caso, se considera como criterio de calidad realizar esta valoración en un período inferior a 6 meses
III.	Un síntoma nuevo puede ser debido a una RAM: en ocasiones el mejor tratamiento es suspender un fármaco y no pautar uno nuevo, evitando así la cascada farmacológica de la polifarmacia
<b>Función renal:</b>	
I.	La fórmula MDRD es el método actualmente recomendado para evaluar el aclaramiento de creatinina, aunque pueda sobrestimarlos, especialmente en los mayores de 75 años <sup>38</sup>
II.	Determinar la concentración plasmática del fármaco. Si no está disponible, evitar la nefrotoxicidad: <ul style="list-style-type: none"> <li>a. disminuyendo dosis y manteniendo los intervalos en el caso de fármacos que requieran una concentración mínima constante;</li> <li>b. manteniendo dosis, pero alargando los intervalos en el caso de fármacos que requieran de una concentración pico,</li> <li>c. y combinando ambos métodos</li> </ul>
<b>Objetivo terapéutico:</b>	
I.	La consideración del tratamiento debe ser global y coherente con las expectativas del paciente y con su esperanza de vida.

o no indicados, fármacos innecesarios, instrucciones incorrectas y poco prácticas, uso de fármacos caros y dosificación incorrecta) es, sin duda, el pilar fundamental en la prevención de las RAM en el anciano. A este respecto, las principales recomendaciones para las personas mayores son las recientemente publicadas como criterios STOPP-START (*Screening Tool of Older Person's potential inappropriate Prescriptions/Screening Tool to Alert doctors to the Right*, i.e. *appropriate, indicated Treatment*)<sup>34,35</sup>, cuyo desarrollo clínico ha sido asumido por la European Union Geriatric Medicine Society. Las principales medidas para tener en cuenta para prevenir las RAM en el anciano se resumen en la [tabla 1](#)<sup>36–39</sup>.

### Tratamiento de la comorbilidad

En estadios leves y moderados el perfil de comorbilidad asociado a demencia es similar al de la población de la misma edad sin demencia, y la principal causa de muerte es la enfermedad cardiovascular, incluyendo la cerebrovascular. Sin embargo, a medida que progresa el deterioro de las funciones superiores aumenta la comorbilidad, varía su perfil y se objetiva repercusión sobre la tasa de mortalidad, siendo mayor que la de pacientes sin demencia<sup>40</sup>; en la enfermedad de Alzheimer avanzada la mayoría de las muertes son consecuencia de una neumonía, favorecida por los trastornos deglutorios y alimentarios<sup>41</sup>.

En todo paciente con demencia es necesario *controlar los factores de riesgo cardiovascular*, especialmente hipertensión y diabetes, por ser un factor de riesgo independiente de muerte en cualquier estadio<sup>42</sup>, y asociarse en la enfermedad de Alzheimer a un empeoramiento cognitivo y a deterioro funcional<sup>43</sup>. Pero, *sin olvidar en todo momento que la consideración del tratamiento debe ser global y coherente con las expectativas del paciente y con su esperanza de vida*. Hay que tratar la comorbilidad susceptible de mejoría siempre que tenga repercusión clínica.

En fases avanzadas de la demencia merecen especial consideración algunas enfermedades comórbidas especialmente prevalentes:

- **Malnutrición y trastornos de la alimentación y la deglución:** la alimentación artificial mediante sonda nasogástrica o gastrostomía percutánea no ha demostrado resolver la malnutrición, mejorar las úlceras por presión, reducir el riesgo de broncoaspiración ni tampoco aumentar la supervivencia<sup>44</sup>.
- **Trastorno de la marcha y caídas:** en los pacientes con demencia el riesgo de caídas y, por tanto, de fracturas está aumentado<sup>45</sup>. La utilización de psicofármacos, frecuente en los pacientes con demencia, aumenta el riesgo de alteraciones de la marcha y caídas. Asimismo, habrá que ser especialmente cauteloso en la utilización de fármacos hipotensores en pacientes con demencia que presentan alteraciones de la marcha.
- **Una vez que se produce la fractura,** el tratamiento quirúrgico de ésta es básicamente similar al del paciente sin demencia, teniendo en cuenta cuál es la expectativa de vida a la hora de pautar el tratamiento médico para la prevención secundaria, calcio y vitamina D, y especialmente el uso de bifosfonatos<sup>46</sup>, cuya forma de administración debe ser entendida por el paciente y cuyo beneficio se produce a largo plazo. En caso de que se produzca una fractura de la cadera subcapital y el paciente previamente no deambulaba, puede no recomendarse su intervención. Sin embargo, en el caso de que la fractura sea de localización subtrocantérea, es más conveniente intervenirla a pesar de su inmovilidad previa, ya que la cirugía se asocia a una reducción del dolor y, por ende, a una mejoría en la calidad de vida<sup>47</sup>.
- **Dolor-disconfort:** aunque suele subestimarse en los pacientes con demencia debido a las dificultades de comunicación, la utilización de herramientas de valoración adecuadas ha demostrado

que las personas con demencia sufren dolor con una prevalencia bastante similar a la de las personas cognitivamente intactas<sup>48</sup>. El dolor en el paciente con demencia se asocia, además, a trastornos del comportamiento y del estado de ánimo. Debe identificarse la causa del dolor, y éste debe ser tratado y controlado como en cualquier otro paciente, con especial atención a la monitorización de los efectos secundarios de los fármacos analgésicos, especialmente opioides.

### Manejo de los síntomas de la demencia

*Reducción de la reacción adversa a medicamentos en el manejo de los síntomas cognitivos de la demencia*<sup>56</sup>

- I. Los efectos secundarios de los inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACE) por identificar y conocer incluyen:
  - Intolerancia digestiva (anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, etc.). Es el efecto secundario más frecuente. Para evitarlo conviene ir titulando el fármaco lentamente. En caso de que aparezcan, disminuir la dosis, tomar el fármaco con alimentos, cambiar de vía de administración o de fármaco. No se recomienda el uso de antieméticos como norma por sus efectos anticolinérgicos.
  - Aparición/empeoramiento de incontinencia urinaria.
  - Pérdida de peso.
  - Sensación de inestabilidad/mareo, raramente síncope.
  - Alteraciones del sueño, incluyendo insomnio, sueños vívidos y alucinaciones hipnopómpicas (alucinaciones visuales al despertarse, generalmente una persona a su lado, cerca de él, etc.) (donepezilo).
- II. En cuanto a la tolerancia a los diversos fármacos, para minimizar la RAM es necesario tener en cuenta:
  - Los IACE están contraindicados en pacientes con alteraciones de la conducción cardíaca (salvo bloqueo de rama derecha) o síncope de origen no aclarado.
  - Los IACE deben utilizarse con precaución en pacientes con riesgo de sangrado digestivo, con antecedentes de crisis comiciales, con asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
  - Todos los IACE pueden aumentar los efectos de los relajantes musculares de tipo succinilcolínico, por lo que ante una cirugía debe informarse de su uso al anestesta.
  - Donepezilo no es de elección en pacientes con bajo peso, aunque con todos los IACE debe vigilarse el peso del paciente.
  - Galantamina está contraindicada en pacientes con deterioro severo de la función renal o hepática.
  - Rivastigmina está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática severa.
  - En el caso de la memantina, está contraindicada en caso de insuficiencia renal severa, debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular o historia de crisis comiciales, no debe asociarse a fármacos relacionados, como el dextrometorfano, la amantadina o la ketamina, y los pacientes que la toman deben seguir una revisión oftalmológica periódica.
- III. Cuando se inicie tratamiento con cualquier fármaco para los síntomas cognitivos de la demencia se recomienda *revaluar* al paciente en un período de tiempo máximo de 3 a 6 meses. Si existen problemas de tolerancia o falta de efectividad, puede cambiarse de fármaco o combinarse un IACE con memantina. Se considera que el fármaco es eficaz cuando se evidencie la estabilización o la mejoría de los síntomas que hayamos elegido como diana, que pueden ser cognitivos, conductuales o funcionales. En caso de respuesta favorable libre de efectos

colaterales, el tratamiento se mantendrá, efectuando las revisiones cada 6–12 meses.

- IV. Se recomienda *suspender el tratamiento* en caso de que el paciente/cuidador lo decida, en caso de rechazo a la toma de fármacos, falta de adherencia terapéutica, ineficacia del fármaco, efectos secundarios intolerables, presencia de comorbilidad severa que invierta la relación riesgo/beneficio y progreso de la enfermedad hasta un estadio en el que no haya beneficio significativo derivado del tratamiento. Siempre que se suspenda el fármaco se recomienda seguir al paciente, ya que en ocasiones se observa un empeoramiento significativo y debe valorarse reiniciar el tratamiento.
- V. No existe evidencia científica que permita recomendar el uso de nicergolina<sup>57</sup>, nimodipino<sup>58</sup>, piracetam<sup>59</sup>, ginkgo biloba<sup>60</sup>, selegilina<sup>61</sup>, vitamina E<sup>62</sup>, estrógenos<sup>63</sup>, antiinflamatorios o estatinas<sup>64</sup> para el tratamiento o la prevención de la enfermedad de Alzheimer.
- VI. No existe evidencia científica que permita recomendar el uso de ginkgo biloba<sup>60</sup>, nimodipino<sup>65</sup> o pentoxifilina<sup>66</sup> en el tratamiento de la demencia vascular.
- VII. Hay evidencia muy limitada de que la aspirina sea eficaz en pacientes con un diagnóstico de demencia vascular<sup>67</sup>, por lo que las recomendaciones actuales para el uso de AAS en el paciente con demencia son, en general, las mismas de la prevención cardiovascular, asociadas al control del resto de los factores de riesgo cardiovascular.

#### *Reducción de la reacción adversa a medicamentos en el manejo de los síntomas psicológicos y conductuales de la demencia*

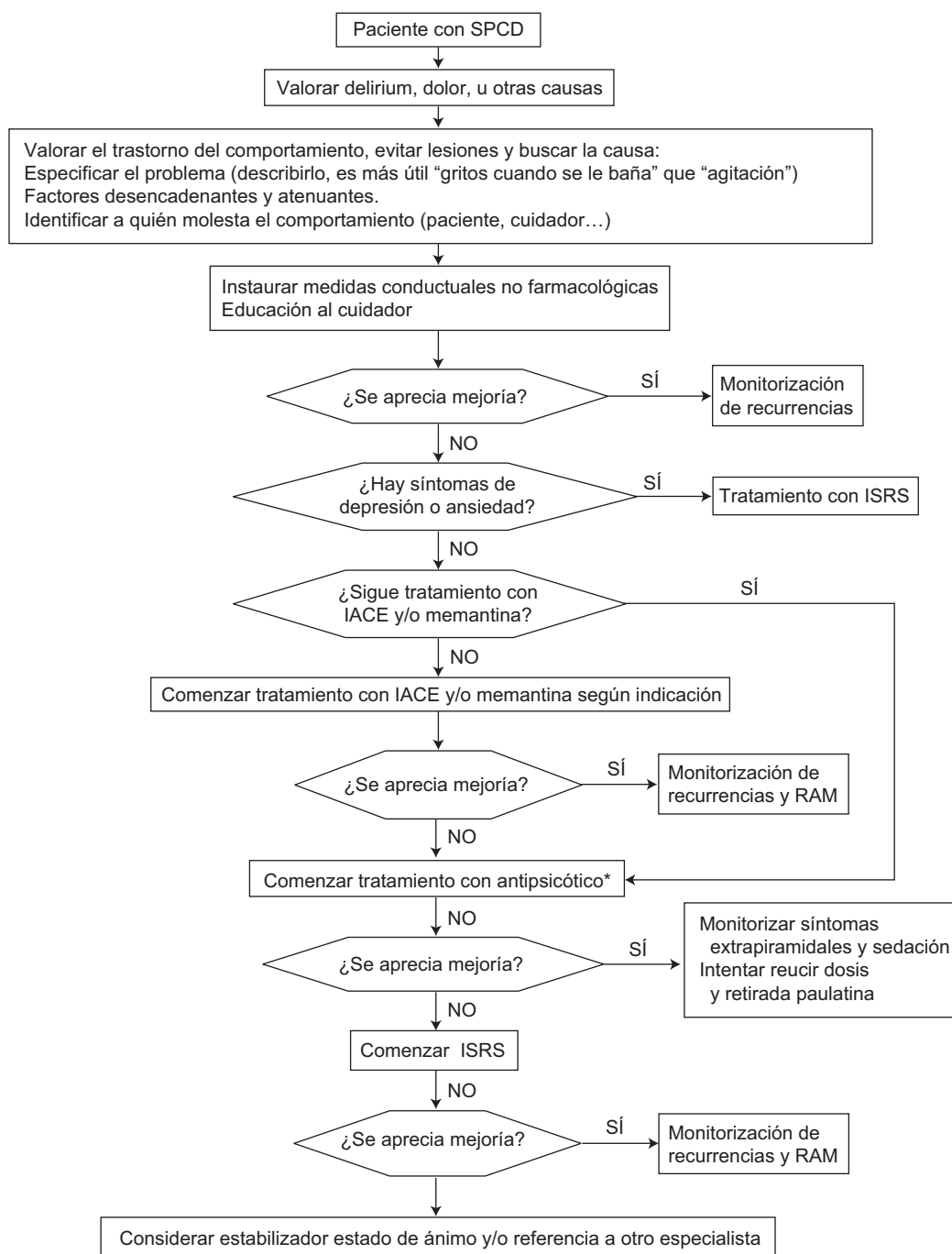
Los síntomas psicológicos y conductuales de la demencia (SPCD) pueden agruparse según la clasificación sintomática del inventario neuropsiquiátrico de Cummings<sup>68</sup> en anímicos (ansiedad y depresión), psicóticos (agitación, alucinaciones, delirios e irritabilidad) y de conducta frontal (apatía, euforia y desinhibición). Los SPCD psicóticos son los más estudiados por su gran prevalencia y por ser los grandes responsables de la claudicación familiar y de la institucionalización. En ausencia de fármacos más efectivos, más seguros y mejor tolerados, los *neurolepticos* siguen utilizándose para el tratamiento de estos síntomas en la demencia<sup>69–79</sup>, a pesar de no tener tal indicación en ficha técnica y de las advertencias en relación con su seguridad, con un aumento de mortalidad tanto con el uso de neurolepticos atípicos como con los convencionales<sup>73–77</sup>, e incluso en algunos estudios con mayor riesgo en estos últimos<sup>77</sup>.

Sin duda, los resultados más controvertidos han sido los del estudio CATIE-AD<sup>71,72</sup>, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado frente a placebo, que engloba a 421 pacientes con Alzheimer y síntomas psicóticos, residentes en la comunidad, a los que se les asignó tratamiento con risperidona (dosis media: 1 mg/día), quetiapina (dosis media: 56,5 mg/día), olanzapina (dosis media: 5,5 mg/día) o placebo. Los resultados muestran utilidad en el control de síntomas no cognitivos, como las ideas paranoides o la agresividad, con un aumento considerable en abandonos y efectos secundarios, pero sin mejoría en funcionalidad, necesidad de cuidados o calidad de vida<sup>72</sup>. Los autores<sup>71</sup> destacan que “aunque los antipsicóticos atípicos son más efectivos que el placebo, los efectos adversos limitan su efectividad global y su uso debe restringirse a aquellos pacientes que tienen escasos o nulos efectos secundarios o a los que se puede encontrar un beneficio, siendo los clínicos, pacientes y familiares quienes deben considerar tanto el riesgo como el beneficio para optimizar el cuidado del paciente”.

Lo anteriormente expuesto ha abierto nuevas líneas de investigación. Así, diversos estudios, incluyendo revisiones sistemáticas recientes<sup>80</sup>, muestran un efecto favorable del tratamiento con IACE y/o memantina sobre los síntomas no cognitivos de la demencia<sup>80–83</sup>, por lo que actualmente aunque su evidencia es limitada, por su perfil de seguridad, y en ausencia de otros tratamientos alternativos seguros y efectivos, su uso puede ser considerado como una opción terapéutica apropiada, especialmente en SPCD intensos, persistentes y/o recurrentes de la demencia (fig. 1)<sup>83</sup>.

*Las actuales recomendaciones ante SPCD para disminuir las RAM en pacientes mayores con demencia son*<sup>78,79,83–86</sup>:

- I. Como primera opción debe intentarse el manejo no farmacológico de los SPCD del paciente con demencia, aunque los beneficios demostrados son modestos.
- II. Es prioritario descartar causas orgánicas que puedan contribuir a la aparición o el empeoramiento de los SPCD en el paciente con demencia previamente bien controlado: dolor-disconfort, infecciones, estreñimiento, disnea, prurito, soledad, estresantes ambientales, depresión, etc.
- III. Iniciar simultáneamente tratamiento farmacológico en presencia de agitación asociada a psicosis, a delirio, a comportamientos auto/heteroagresivos o a depresión severa, intentado optimizar el tratamiento de los síntomas cognitivos (tabla 2).
- IV. El uso de antipsicóticos debe iniciarse a la mínima dosis disponible con un seguimiento estrecho de los pacientes con el objetivo de mantenerlos el mínimo tiempo posible a la mínima dosis eficaz.
- V. Siempre que se prescriba un neuroleptico a un paciente con demencia debe informarse al paciente y/o a su cuidador de los posibles riesgos y beneficios del tratamiento así como de las consecuencias de no tratar los síntomas, y se debe reflejar en la historia clínica tanto el hecho de haber proporcionado la información como la conformidad del paciente/familia con el tratamiento.
- VI. Para la *agitación con ideas delirantes* la primera opción de tratamiento sería un antipsicótico<sup>84,85</sup>. Como antipsicóticos recomendados se encuentran la risperidona (0,5–2 mg/día), como primera opción, y la quetiapina (50–150 mg/día), como segunda opción. El tiempo recomendado de espera para cambio de fármaco si la respuesta es inadecuada es de 5 a 7 días, manteniéndose de 1 a 3 meses una vez logrado el control de síntomas e intentando posteriormente una retirada paulatina lo más precoz posible, según intensidad y recurrencias del síntoma<sup>84</sup>. Dicha pauta es recomendable igualmente para los puntos VII, VIII, XI y XIV.
- VII. En el caso de *agitación sin delirio* se recomienda intentar forzar el manejo no farmacológico, introduciendo un antipsicótico sólo en caso de no poder controlar el síntoma con la primera medida o si el síntoma es intenso, persistente o recurrente.
- VIII. Ante la aparición de *ideación delirante sin agitación* el antipsicótico sería la primera medida.
- IX. En pacientes con diabetes, obesidad o dislipidemia se recomienda evitar los neurolepticos típicos, la clozapina y la olanzapina debido a sus efectos orexígenos y sobre los perfiles lipídico y glucémico.
- X. Si hay insuficiencia cardíaca o prolongación del intervalo QT se deben evitar clozapina, ziprasidona y neurolepticos típicos.
- XI. En el caso de alteraciones del comportamiento en pacientes con demencia por cuerpos de Lewy o demencia-Parkinson se debe considerar rivastigmina en primera instancia<sup>87</sup>. Si es



**Figura 1.** Algoritmo del manejo de síntomas psicológicos y conductuales en la demencia psicóticos (agitación, alucinaciones, delirios e irritabilidad). Modificado de Sink et al<sup>83</sup>.

IACE: inhibidor acetilcolinesterasa; ISRS: inhibidor selectivo recaptación serotonina; RAM: reacciones adversas a medicamentos; SPCD: síntomas psicológicos y conductuales de la demencia.

\* SPCD consistentes en episodios graves de agresividad o cuadros psicóticos severos, comenzar a la vez tratamiento con antipsicóticos que con el tratamiento de síntomas cognitivos (IACE y/o memantina).

imprescindible utilizar un neuroléptico el de elección será la quetiapina, por su baja afinidad por los receptores D<sub>2</sub>.

- XII. Para el *trastorno depresivo no delirante* el tratamiento de elección recomendado es un antidepresivo. Un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo<sup>88</sup> concluye que a pesar de una muestra relativamente pequeña, los antidepresivos son eficaces en el tratamiento de la depresión en enfermos con demencia, con una buena tolerancia. Aunque debido al tamaño de los

estudios no se pueden establecer diferencias en cuanto a la eficacia del tratamiento, los antidepresivos recomendados como primera opción serían los inhibidores de la recaptación de la serotonina por su perfil menor de efectos secundarios. Les seguirían la venlafaxina o la mirtazapina. No se recomienda por sus efectos anticolinérgicos<sup>86</sup> el uso de amitriptilina, doxepina, inhibidores de la monoaminooxidasa y clomipramina, y por la falta de estudios el uso de duloxetina<sup>88</sup>. La duración del tratamiento debe extenderse



**Tabla 2**Principales recomendaciones para disminuir el riesgo de prescripción subóptima en el manejo de los síntomas cognitivos de la demencia<sup>50–55</sup>

- I. Antes de pautar un fármaco para el tratamiento sintomático de la demencia, debe informarse al paciente y a su cuidador de manera comprensible y realista acerca de los efectos beneficiosos que esperamos así como de los posibles riesgos, y la decisión de iniciar el tratamiento se basará en los deseos del paciente (o del cuidador en caso de que el paciente no esté capacitado para decidir). La elección del fármaco se basará en factores como la tolerancia, el perfil de efectos adversos, la facilidad de cumplimentación de la pauta, el coste y la familiaridad del médico prescriptor con los medicamentos y la evidencia de beneficio en el rango de edad del paciente<sup>50,51</sup>.
- II. En pacientes con demencia tipo Alzheimer en estadio leve-moderado deben controlarse HTA y DM, y pautarse un IACE (grado A)<sup>51,53–55</sup>. Si el paciente no responde de forma adecuada a la monoterapia, existe nivel de evidencia *ib* de los efectos beneficiosos de asociar memantina y *iib* de los efectos de cambiar de IACE<sup>55</sup>.
- III. En demencia mixta en estadio leve-moderado se deben controlar los FRCV y prescribir IACE (grado A)<sup>54</sup>.
- IV. En demencia de tipo Alzheimer o mixta en estadio moderado-severo deben controlarse los FRCV y prescribirse IACE y/o memantina (grado A)<sup>51–54</sup>.
- V. En demencia vascular deben controlarse la HTA y la DM (grado A)<sup>54</sup>. La recomendación sobre el tratamiento con IACE o memantina es no concluyente (grado C)<sup>53</sup>.
- VI. Existe suficiente evidencia de la efectividad de los IACE en mejorar el control de los síntomas neuropsiquiátricos del paciente con demencia-Parkinson y demencia por cuerpos de Lewy (grado A)<sup>53,55</sup>. La evidencia sobre la efectividad de la memantina en estos tipos de demencia es insuficiente (grado C)<sup>53</sup>.
- VII. Debe considerarse siempre el tratamiento no farmacológico de la demencia, que debe incluir<sup>50–52</sup>:
  - educación y atención al cuidador;
  - pauta de ejercicio físico;
  - terapia de reminiscencia para el paciente,
  - y referencia del paciente/cuidador a servicios sociales

DM: diabetes mellitus; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; HTA: hipertensión arterial; IACE: inhibidores de la acetilcolinesterasa.

Grado de recomendación<sup>49</sup>: A: extremadamente recomendable; B: recomendación favorable; C: recomendación no concluyente, y D: consenso de expertos.Niveles de evidencia<sup>49</sup>: *ia*: evidencia procedente de metaanálisis de ensayos controlados, aleatorizados, bien diseñados; *ib*: evidencia procedente de al menos un ensayo controlado aleatorizado; *ii*a: evidencia procedente de un estudio controlado bien diseñado sin aleatorizar; *iib*: evidencia procedente de un estudio cuasiexperimental bien diseñado, como los estudios de cohortes; *iii*: evidencia procedente de estudios descriptivos no experimentales bien diseñados, y *iv*: evidencia procedente de documentos u opiniones de comités de expertos o experiencias clínicas de autoridades o los estudios de series de casos.Tercera Conferencia de Consenso Canadiense sobre el Diagnóstico y Tratamiento de la Demencia<sup>50–52</sup>, Federación Europea de Sociedades Neurológicas<sup>53</sup>, Asociación Americana de Psiquiatría<sup>54</sup>, Asociación Británica de Psicofarmacología<sup>55</sup>.

al menos 9–12 semanas antes de concluir que el fármaco elegido no ha sido eficaz. En caso de que los síntomas depresivos no mejoren con el tratamiento debe considerarse la indicación de remitir al paciente al psiquiatra.

- XIII. En caso de que el paciente presente *ansiedad* importante, el fármaco indicado sería también un antidepresivo, utilizando las benzodiacepinas sólo en caso de urgencia y durante períodos cortos de tiempo. Serían de elección el loracepam o similares (vida media corta).
- XIV. Para el *trastorno depresivo delirante* estaría indicado asociar un neuroléptico al antidepresivo.
- XV. Los antidepresivos con mayor seguridad en la combinación con fármacos antipsicóticos son citalopram, sertralina, venlafaxina, mirtazapina y trazodona. Fluoxetina, fluvoxamina y paroxetina presentan más interacción fármaco-fármaco por tratarse de inhibidores potentes de las enzimas del citocromo P450.
- XVI. En pacientes con *labilidad emocional*, *risa o llanto patológicos*, debe valorarse realizar una prueba terapéutica con un antidepresivo o un estabilizador del estado de ánimo.
- XVII. De los *estabilizadores del estado de ánimo* (carbamacepina, ácido valproico, gabapentina, pregabalina, lamotrigina, topiramato, oxcarbacepina), una reciente revisión sistemática<sup>89</sup> concluye que con la pobre información acumulada hasta la fecha (2 ensayos con carbamacepina y cinco con ácido valproico), el uso rutinario de los anticomiciales en el tratamiento de los SPCD como primera opción no puede ser recomendado, con beneficios inconsistentes y efectos secundarios significativos. Así, la carbamacepina ha demostrado eficacia en el manejo de los SPCD en estudios controlados<sup>90,91</sup>, aunque su uso se ve limitado por su perfil de efectos secundarios (sedación, hiponatremia, alteraciones de la conducción cardíaca) y de interacciones con otros fármacos<sup>92</sup>. Aunque aún no se han publicado estudios al respecto, la oxcarbacepina podría ser una alternativa a la carbamacepina, puesto que su perfil terapéutico es el mismo y se tolera mucho mejor, sin olvidar que precisa monitorizar los niveles de sodio por el mayor riesgo de hiponatremia. El ácido valproico ha mostrado en un estudio

controlado, doble ciego con placebo<sup>93</sup>, y en otro abierto<sup>94</sup> tendencia a la mejoría, sin llegar a ser concluyente, mostrando en dos últimos estudios<sup>95,96</sup> ser ineficaz en el tratamiento de la agitación, con un perfil de efectos secundarios significativamente mayor que placebo. La gabapentina se tolera bien y se ha publicado un estudio abierto de serie de casos (12 pacientes)<sup>97</sup> con buenos resultados para esta indicación, especialmente a largo plazo. La pregabalina con un perfil de tolerancia mejor que la gabapentina podría ser otra alternativa, aunque hasta el momento no se dispone de información sobre su eficacia en los SPCD. Sobre la lamotrigina, sólo se han publicado casos aislados retrospectivos sin eficacia claramente contrastada<sup>98</sup>. El topiramato empeora severamente la función cognitiva<sup>99</sup>. Así, pues, aunque los estabilizadores del estado de ánimo no pueden recomendarse como tratamiento único de elección de los SPCD<sup>89</sup>, podrían ser de utilidad añadidos a los neurolépticos, atendiendo a las anteriores especificaciones<sup>92</sup>.

- XVIII. Precisa monitorización estrecha la asociación de cualquier antipsicótico a litio, a carbamacepina, a lamotrigina y a valproato, aunque parece seguro asociar valproato a risperidona, a aripiprazol o a los antipsicóticos típicos de alta potencia.
- XIX. En relación con el uso de antidepresivos y SPCD, los estudios son poco numerosos, aunque pueden abrir nuevas opciones terapéuticas, especialmente el citalopram. Así, un estudio aleatorizado, doble ciego, de 12 semanas de duración en 103 pacientes con demencia hospitalizados por SPCD que compara la eficacia del citalopram (dosis media: 31 mg/día) y la risperidona (dosis media: 2,7 mg/día) muestra que los síntomas agitación y delirios mejoraron globalmente en ambos grupos, sin diferencias significativas en cuanto a eficacia, pero sí en cuanto a los efectos secundarios, más frecuentes con risperidona<sup>100</sup>.
- XX. En los otros SPCD no psicóticos, como euforia, desinhibición, conducta motora aberrante o apatía, apenas si hay estudios y no son concluyentes, sin demostrar clara eficacia de neurolépticos, estabilizadores del ánimo, antidepresivos, IACE, memantina u otros fármacos.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, Rothschild J, Debellis K, Seger AC, et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA*. 2003;289:1107–16.
- Thomas EJ, Brennan TA. Incidence and types of drugs adverse events in elderly patients: Population based review of medical records. *BMJ*. 2000;320:741–744.
- Chrischilles EA, Segar ET, Wallace RB. Self-reported adverse drug reactions and related resource use: A study of community-dwelling persons 65 years of age and older. *Ann Intern Med*. 1992;117:634–40.
- Gurwitz JH, Field TS, Avorn J, McCormick D, Jain S, Eckler M, et al. Incidence and preventability of adverse drug events in nursing homes. *Am J Med*. 2000;109:87–94.
- Mannesse CK, Derkx FH, De Ridder MA, Man in 't Veld AJ, Van der Cammen TJ. Contribution of adverse drug reactions to hospital admission of older patients. *Age Ageing*. 2000;29:35–9.
- Beijer HJM, De Blaeij CJ. Hospitalizations caused by adverse drug reactions (ADR): A meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci*. 2002;24:46–54.
- Lazarou J, Pomeranz B, Corey P. Incidence of adverse drug reaction in hospitalized patients. A metaanalysis of prospective studies. *JAMA*. 1998;280:1200–5.
- Gómez Pavón J, Martín Lesende I, Baztán Cortés JJ, Regato P, Formiga F, Segura Benedito A, et al. (Grupo Impulsor). Grupos de trabajo de expertos de las sociedades científicas y administraciones sanitarias. Prevención de la dependencia en las personas mayores. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2007;42:15–56.
- Onder G, Pedone C, Landi F, Cesari M, Della Vedova C, Bernabei R, et al. Adverse drug reactions as cause of hospital admissions: Results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly (GIFA). *J Am Geriatr Soc*. 2002;50:1962–8.
- Laroche ML, Charnes JP, Nouaille Y, Picard N, Merle L. Is inappropriate medication use a major cause of adverse drug reactions in the elderly? *Br J Clin Pharmacol*. 2007;63:177–86.
- Davies EC, Green CF, Taylor S, Williamson PR, Mottram DR, Pirmohamed M. Adverse drug reactions in hospital in-patients: A prospective analysis of 3695 patient-episodes. *PLoS One*. 2009;4:e4439.
- Vilà A, San José A, Roure C, Armadans L, Vilardell M. Estudio multicéntrico prospectivo de reacciones adversas a medicamentos en pacientes ancianos hospitalizados. *Med Clin (Barc)*. 2003;120:613–8.
- Franceschi M, Scarselli C, Niro V, Seripa D, Paziienza AM, Pepe G, et al. Prevalence, clinical features and avoidability of adverse drug reactions as cause of admission to a geriatric unit: A prospective study of 1756 patients. *Drug Saf*. 2008;31:545–56.
- Zhang M, Holman CD, Price SD, Sanfilippo FM, Preen DB, Bulsara MK. Comorbidity and repeat admission to hospital for adverse drug reactions in older adults: Retrospective cohort study. *BMJ*. 2008;337:2752–6.
- Passarelli MC, Jacob-Filth W, Figuera A. Adverse drug reactions in an elderly hospitalised population inappropriate prescription is a leading cause. *Drugs Aging*. 2005;22:767–77.
- Juntti-Patinen L, Neuvonen PJ. Drug related deaths in a university central hospital. *Eur J Clin Pharmacol*. 2002;58:479–82.
- Howard RL, Avery AJ, Slavenburg S, Royal S, Pipe G, Lucassen P, et al. Which drugs cause preventable admissions to hospital? A systematic review *Br J Clin Pharmacol*. 2007;63:136–47.
- Arlt S, Lindner R, Rösler A, Von Rentelnkruser W. Adherence to medication in patient with dementia. Predictor and strategies for improvement. *Drugs Aging*. 2008;25:1033–47.
- Cummings J. Alzheimer's disease. *N Eng J Med*. 2004;351:56–67.
- Garton MJ, Keir G, Lakshmi MV, Thompson EJ. Age-related changes in cerebrospinal fluid protein concentrations. *J Neurol Sci*. 1991;104:74–80.
- Jackson K, Gordon S, Hart R, Hopkin R, Ely N. The association between delirium and cognitive decline: A review of the empirical literature. *Neuropsychol Rev*. 2004;12:87–98.
- Marín Carmona JM. Delirium y demencia. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2008;43:42–6.
- Formiga F, Fort I, Robles MJ, Riu S, Rodríguez D, Sabartes O. Aspectos diferenciales de comorbilidad en pacientes ancianos con demencia tipo Alzheimer o con demencia vascular. *Rev Neurol*. 2008;46:72–6.
- Schubert C, Bustani M, Callahan C. Comorbidity profile of dementia patients in Primary Care: Are they sicker? *J Am Geriatr Soc*. 2006;54:104–11.
- 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.
- Fick D, Kolanowski A, Waller J. High prevalence of central nervous system medications in community-dwelling older adults with dementia over a three-year period. *Aging Ment Health*. 2007;11:588–95.
- Sloane PD, Zimmerman S, Brown LC, Ives TJ, Walsh JF. Inappropriate medication prescribing in residential care/assisted living facilities. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50:1001–11.
- Prudent M, Dramé M, Jolly D, Trenque T, Parjoie R, Mahmoudi R, et al. Potentially inappropriate use of psychotropic medications in hospitalized elderly patients in France: Cross-sectional analysis of the prospective, multicentre SAFEs cohort. *Drugs Aging*. 2008;25:933–46.
- Lyketsos CG, Toone L, Tschanz J, Rabins PV, Steinberg M, Onyike CH, et al. Population-based study of medical comorbidity in early dementia and 'cognitive impairment, no dementia (CIND)': Association with functional and cognitive impairment: The Cache County Study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2005;13:656–64.
- Zekry D, Herrmann FR, Grandjean R, Meynet MP, Michel JP, Gold G, et al. Demented versus non-demented very old inpatients: The same comorbidities but poorer functional and nutritional status. *Age Ageing*. 2008;37:83–9.
- San José Laporte A. Optimización en el uso de los medicamentos en las personas mayores hospitalizadas. En: López A, Formiga F, Ruiz D, Duaso E, editores. *Clínicas en geriatría hospitalaria*. Madrid: Scientific Communication Management; 2006. p. 43–52.
- Ernst FD, Grizzle AJ. Drug-related morbidity and mortality: Updating the cost of illness model. *J Am Pharm Assoc*. 2001;41:192–9.
- Bootman JL, Harrison DL, Cox E. The health care cost of drug-related morbidity and mortality in nursing facilities. *Arch Intern Med*. 1997;157:2089–96.
- Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2008;46:72–83.
- Delgado E, Muñoz M, Montero B, Sánchez C, Gallaguer PF, Cruz-Jentoft AJ. Prescripción inapropiada de medicamentos en los pacientes mayores: los criterios STOPP/START. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2009;44:273–9.
- Shrank WH, Polinski JM, Avorn J. Quality indicators for medication use in vulnerable elders. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55:3373–82.
- Merle L, Laroche ML, Dantoine T, Charnes JP. Predicting and prevention adverse drug reactions in the very old. *Drugs Aging*. 2005;22:375–92.
- Gracia S, Montañes R, Bover J, Cases A, Deulofeu P, De Francisco ALM, et al. Documento de consenso: recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en adultos. *Nefrología*. 2006;26:658–65.
- Roter DL. Effectiveness of interventions to improve patient compliance: A meta-analysis. *Med Care*. 1998;36:1138–61.
- Guehne U, Riedel-Heller S, Angermeyer MC. Mortality in dementia. *Neuroepidemiology*. 2005;25:153–62.
- Kukull WA, Brenner DE, Speck CE, Nochlin D, Bowen J, McCormick W, et al. Causes of death associated with Alzheimer disease: Variation by level of cognitive impairment before death. *J Am Geriatr Soc*. 1994;42:723–6.
- Gambassi G, Landi F, Lapane KL. Predictors of mortality in patients with Alzheimer's disease living in nursing homes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;67:59–65.
- Mielke MM, Rosenberg PB, Tschanz J, Cook L, Corcoran C, Hayden KM, et al. Vascular factors predict rate of progression in Alzheimer disease. *Neurology*. 2007;69:1850–8.
- Finucane TE, Christmas C, Travi K. Tube feeding in patients with advanced dementia: A review of the evidence. *JAMA*. 1999;282:1365–70.
- Horikawa E, Matsui T, Arai H, Seki T, Iwasaki D, Sasaki H. Risk of falls in Alzheimer's disease: A prospective study. *Inter Med*. 2005;44:412–7.
- Sto Y, Kanoko T, Satoh K, Iwamoto J. The prevention of hip fracture with risedronate and ergocalciferol plus calcium supplementation in elderly women with Alzheimer disease: A randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 2005;165:1737–42.
- Guía de buena práctica clínica en Geriatría. Anciano afecto de fractura de cadera. Avellana Zaragoza JA, Ferrández Portal L, coords. Madrid: Elsevier Doyma; 2007.
- Leong IY, Nuo TH. Prevalence of pain in nursing home residents with different cognitive and communicative abilities. *Clin J Pain*. 2007;23:119–27.
- Woolf SH, Battista RN, Anerson GM, Logan AG, Wang EEL. Assessing the clinical effectiveness of preventive manoeuvres: Analytical principles and systematic methods in reviewing evidence and developing clinical practice recommendations. *J Clin Epidemiol*. 1994;43:891–905.
- Hogan DB, Bailey P, Black S, Carswell A, Cherkow H, Clarke B, et al. Diagnosis and treatment of dementia: 4. Approach to management of mild to moderate dementia. *CMAJ*. 2008;179:787–93.
- Hogan DB, Bailey P, Black S, Carswell A, Cherkow H, Clarke B, et al. Diagnosis and treatment of dementia: 5. Nonpharmacologic and pharmacologic therapy for mild to moderate dementia. *CMAJ*. 2008;179:1019–26.
- Herrmann N, Gauthier S. Diagnosis and treatment of dementia: 6. Management of severe Alzheimer disease. *CMAJ*. 2008;179:1279–87.
- Waldemar G, Dubois B, Emre M, Georges J, McKeith IG, Rossor M, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. *Eur J Neurol*. 2007;14:e1–26.
- American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias. Second edition. *Am J Psychiatry*. 2007;164:1–56.
- Burns A, O'Brien J, BAP Dementia Consensus group. Clinical practice with anti-dementia drugs: A consensus statement from British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2006;20:732–5.
- Lancôt KL, Herrmann N, Yau KK, Khan LR, Liu BA, LouLou MM, et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: A meta-analysis. *CMAJ*. 2003;169:557–64.

57. Fioravanti M, Flicker L. Nicergoline for dementia and other age associated forms of cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 4. Art. N.º: CD003159. doi:10.1002/14651858.CD003159.
58. López-Arrieta J, Birks J. Nimodipine for primary degenerative, mixed and vascular dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 3. Art. N.º: CD000147. doi:10.1002/14651858.CD000147.
59. Flicker L, Grimley Evans J. Piracetam for dementia or cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 1. Art. N.º: CD001011. doi:10.1002/14651858.CD001011.
60. Birks J, Grimley Evans J. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009, Issue 1. Art. N.º: CD003120. doi:10.1002/14651858.CD003120.pub3.
61. Birks J, Flicker L. Selegiline for Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 1. Art. N.º: CD000442. doi:10.1002/14651858.CD000442.
62. Isaac MGEKN, Quinn R, Tabet N. Vitamin E for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3. Art. N.º: CD002854. doi:10.1002/14651858.CD002854.pub2.
63. Hogervorst E, Yaffe K, Richards M, Huppert FAH. Hormone replacement therapy to maintain cognitive function in women with dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1. Art. N.º: CD003799. doi:10.1002/14651858.CD003799.pub2.
64. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P. Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. N.º: CD003160. doi:10.1002/14651858.CD003160.pub2.
65. Pantoni L, Bianchi C, Benete M, Inzitari D, Wallin A, Erkinjuntti T. The Scandinavian multi-infarct dementia trial: A double-blind, placebo-controlled trial on nimodipine in multi-infarct dementia. *J Neurol Sci*. 2000;175:116–123.
66. Sha MC, Callahan CM. The efficacy of pentoxifylline in the treatment of vascular dementia: A systematic review. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2003;17:46–54.
67. Rands G, Orrel M, Spector AE. Aspirin for vascular dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 4. Art. N.º: CD001296. doi:10.1002/14651858.CD001296.
68. Frisoni GB, Rozzini L, Gozzetti A, Binetti G, Zanetti O, Bianchetti A, et al. Behavioral syndromes in Alzheimer' disease: Description and correlates. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1999;10:130–8.
69. Schneider LS, Dagerman K, Insel PS. Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: Metaanalysis of randomized, placebo-controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006;14:191–210.
70. Ballard CG, Waite J, Birks J. Atypical antipsychotics for aggression and psychosis in Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. N.º: CD003476. doi:10.1002/14651858.CD003476.pub2.
71. Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, Davis SM, Hsiao JK, Ismail MS, et al. CATIE-AD Study Group. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer' disease. *N Eng J Med*. 2006;355:1525–38.
72. Sultzer DL, Davis SM, Tariot PN, Dagerman KS, Lebowitz BD, Lyketsos CG, et al. Clinical symptom responses to atypical antipsychotic medications in Alzheimer's disease: Phase 1 outcomes from the CATIE-AD effectiveness trial. *Am J Psychiatry*. 2008;165:844–54.
73. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: Meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA*. 2005;294:1934–43.
74. Kales HC, Valenstein M, Kim HM, McCarthy JF, Ganoczy D, Cunningham F, et al. Mortality risk in patients with dementia treated with antipsychotics versus other psychiatric medications. *Am J Psychiatry*. 2007;164:1568–76.
75. Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J, Fischer MA, Mogun H, Solomon DH, et al. Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. *N Engl J Med*. 2005;353:2335–41.
76. Schneeweiss S, Setoguchi S, Brookhart A, Dormuth C, Wang PS. Risk of death associated with the use of conventional versus atypical antipsychotic drugs among elderly patients. *CMAJ*. 2007;176:627–32.
77. Gill SS, Bronskill SE, Normand SL, Anderson GM, Sykora K, Lam K, et al. Antipsychotic drug use and mortality in older adults with dementia. *Ann Intern Med*. 2007;146:775–86.
78. Salzman C, Jeste DV, Meyer RE, Cohen-Mansfield J, Cummings J, Grossberg GT, et al. Elderly patients with dementia-related symptoms of severe agitation and aggression: Consensus statement on treatment options, clinical trials methodology, and policy. *J Clin Psychiatry*. 2008;69:1889–98.
79. Jeste DV, Blazer D, Casey D, Meeks T, Salzman C, Schneider L, et al. ACNP white paper: Update on use of antipsychotic drugs in elderly persons with dementia. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33:957–70.
80. Grimmer T, Kurz A. Effects of cholinesterase inhibitors on behavioural disturbances in Alzheimer's disease: A systematic review. *Drugs Aging*. 2006;23:957–67.
81. Wilcock GK, Ballard CG, Cooper JA, Loft H. Memantine for agitation/aggression and psychosis in moderately severe to severe Alzheimer's disease: A pooled analysis of 3 studies. *J Clin Psychiatry*. 2008;69:341–8.
82. Rodda J, Morgan S, Walker Z. Are cholinesterase inhibitors effective in the management of the behavioral and psychological symptoms of dementia in Alzheimer's disease? A systematic review of randomized, placebo-controlled trials of donepezil, rivastigmine and galantamine. *Int Psychogeriatr*. 2009;19:1–12.
83. Sink DM, Holden DF, Yaffe K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia. *JAMA*. 2005;293:596–608.
84. Alexopoulos GS, Streim J, Carpenter D, Docherty JP. Expert consensus panel for using antipsychotic drugs in older patients. *J Clin Psychiatry*. 2004;65:1–105.
85. Benoit M, Arbus C, Blanchard F, Camus V, Cerase V, Clement JP, et al. Professional consensus on the treatment of agitation, aggressive behavior, oppositional behaviour and psychotic disturbances in dementia. *J Nutr Health Aging*. 2006;5:410–5.
86. American Geriatrics Society and American Association for Geriatric Psychiatry. Consensus statement on improving the quality of mental health care in US nursing homes: Management of depression and behavioral symptoms associated with dementia. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51:1287–98.
87. McKeith I, Del Ser T, Spano P, Emre M, Wesnes K, Anand R, et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: A randomized, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet*. 2000;356:2031–6.
88. Thompson S, Herrmann N, Rapoport MJ, Lancôt KL. Efficacy and safety of antidepressants for treatment of depression in Alzheimer's disease: A metaanalysis. *Can J Psychiatry*. 2007;52:248–55.
89. Konovalov S, Muralee S, Tampi RR. Anticonvulsants for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia: A literature review. *Int Psychogeriatr*. 2008;20:293–308.
90. Tariot PN, Erb R, Leibovici A, Podgorski CA, Cox C, Asnis J, et al. Carbamazepine treatment of agitation in nursing home patients with dementia: A preliminary study. *J Am Geriatr Soc*. 1994;42:1160–6.
91. Olin JT, Fox LS, Pawluczyk S, Taggar NA, Schneider LS. A pilot randomized trial of carbamazepine for behavioral symptoms in treatment-resistant outpatients with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2001;9:400–5.
92. Pinheiro D. Anticonvulsant mood stabilizers in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia. *Encephale*. 2008;34:409–15.
93. Porsteinsson AP, Tariot PN, Erb R, Cox C, Smith E, Jakimovich L, et al. Placebo-controlled study of divalproex sodium for agitation in dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2001;9:58–66.
94. Tariot PN, Raman R, Jakimovich L, Schneider L, Porsteinsson A, Thomas R, et al. Valproate therapy for agitation in dementia: Open-label extension of a double-blind trial. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2003;11:434–40.
95. Tariot PN, Raman R, Jakimovich L, Schneider L, Porsteinsson A, Thomas R, et al. Divalproex sodium in nursing home residents with possible or probable Alzheimer disease complicated by agitation: A randomized, controlled trial. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2005;13:942–9.
96. Herrmann N, Lancôt KL, Rothenburg LS, Eryavec G. A placebo-controlled trial of valproate for agitation and aggression in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007;23:116–9.
97. Herrmann N, Lancôt K, Myszack M. Effectiveness of gabapentin for the treatment of behavioral disorders in dementia. *J Clin Psychopharmacol*. 2000;20:90–3.
98. Aulakh JS, Hawkins JW, Athwal HS, Sheikh JI, Yesavage J, Tinklenberg JR. Tolerability and effectiveness of lamotrigine in complex elderly patients. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2005;18:8–11.
99. Fagher B, Meiri IM, Sjögren M, Edman A. Treatment of aggressive behavior in dementia with the anticonvulsant topiramate: A retrospective pilot study. *Int Psychogeriatr*. 2003;15:307–9.
100. Pollock BG, Mulsant BH, Rosen J, Mazumdar S, Blakesley RE, Houck PR, et al. A double-blind comparison of citalopram and risperidone for the treatment of behavioral and psychotic symptoms associated with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2007;15:942–52.