



ORIGINAL

Uso de antipsicóticos en los pacientes con demencia en España: comparación con la prescripción de los inhibidores de la acetilcolinesterasa y de la memantina, y análisis de las asociaciones[☆]



Norberto Rodríguez Espinosa^{a,b,*}, Magali Gonzalez-Colaço Harmand^{c,d}
y María Adoración Moro Miguel^a

^a Unidad de Neurología de la Conducta y Memoria, Servicio de Neurología, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, Tenerife, España

^b Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología, Sección de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de La Laguna, San Cristóbal de La Laguna/Santa Cruz de Tenerife, Tenerife, España

^c Unidad de Investigación, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, Tenerife, España

^d Universidad Europea de Canarias, La Orotava/Santa Cruz de Tenerife, Tenerife, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 2 de mayo de 2022

Aceptado el 2 de noviembre de 2023

On-line el 28 de noviembre de 2023

Palabras clave:

Antipsicóticos

Demencia

Epidemiología

Inhibidores de la acetilcolinesterasa

Memantina

R E S U M E N

Objetivo: Se ha analizado la prevalencia de antipsicóticos, inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACE) y memantina en pacientes con demencia en España y la influencia de estas asociaciones en su prescripción. **Método:** Estudio descriptivo, retrospectivo y transversal de la base BIFAP de 2017 en los mayores de 65 años con demencia. Se recogieron las prescripciones de antipsicóticos, los IACE y la memantina. Para los antipsicóticos también se recogieron, la duración del tratamiento y el tiempo desde el diagnóstico de demencia, al de prescripción.

Resultados: Se recuperaron 1.327.792 sujetos, 89.464 (6,73%) con demencia. El 31,76% tuvieron prescritos antipsicóticos; los más frecuentes: quetiapina (58,47%), risperidona (21%) y haloperidol (19,34%). Las prescripciones de IACE y memantina fueron más frecuentes en los menores de 84 años y las de antipsicóticos en los mayores de 85 años ($p < 0,001$). Los antipsicóticos se mantuvieron una media de 1.174,5 días. En el 26,4% de los casos se prescribieron aislados, OR: 0,61 (IC 95%: 0,59-0,62), en el 35,85% asociados a IACE, OR: 1,26 (IC 95%: 1,22-1,30) y en el 42,4% a memantina, OR: 1,69 (IC 95%: 1,62-1,78); $p < 0,000$). Desde el diagnóstico de demencia transcurrieron de 461 días ($\pm 1.576,5$) cuando se prescribieron aislados; 651 días ($\pm 1.574,25$) asociados a IACE y 1.224 (± 1.779) a memantina.

Conclusiones: Una tercera parte de los pacientes con demencia tuvieron prescritos antipsicóticos, mayoritariamente atípicos, más frecuentemente en los mayores de 85 años y durante periodos prolongados. La prescripción de IACE y memantina se asoció al incremento del riesgo de uso de antipsicóticos, pero paradójicamente, a la prolongación del tiempo hasta su prescripción.

© 2023 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Use of antipsychotics in patients with dementia in Spain: Comparison with prescription of acetylcholinesterase inhibitors and memantine and analysis of associations

A B S T R A C T

Objective: We have analyzed the prevalence of antipsychotics in patients with dementia in Spain, their age distribution and the influence of treatment with IACEs and memantine on their prescription.

Method: Descriptive, retrospective and cross-sectional study of the 2017 BIFAP database in over 65 years of age with dementia. Prescriptions of antipsychotics, IACEs and memantine were collected. For antipsychotics were also collected, the duration of treatment and time from dementia diagnosis to prescription.

Keywords:

Antipsychotics

Dementia

Epidemiology

Acetylcholinesterase inhibitors

Memantine

[☆] Los datos para la realización de este estudio son parte de la base de datos BIFAP gestionada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Los resultados, discusión y conclusiones de este estudio son los considerados por los autores únicamente y no representan en ningún modo la posición de la AEMPS respecto a este tema.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: nrodesp@ull.edu.es (N. Rodríguez Espinosa).

Results: A total of 1,327,792 subjects were retrieved, 89,464 (6.73%) with dementia. Antipsychotics were prescribed in 31.76%; by frequency: quetiapine (58.47%), risperidone (21%) and haloperidol (19.34%). Prescriptions of IACEs and memantine were clustered in those younger than 84 years and antipsychotics in those older than 85 ($P < .001$). Antipsychotics were maintained for a mean of 1174.5 days. In 26.4% of cases they were prescribed alone, OR 0.61 (95% CI: 0.59-0.62), in 35.85% associated with IACEs, OR 1.26 (95% CI: 1.22-1.30) and in 42.4% with memantine, OR 1.69 (95% CI: 1.62-1.78) ($P < .000$). From the diagnosis of dementia, 461 days (± 1576.5) elapsed when isolated drugs were prescribed; 651 days (± 1574.25) associated with IACEs and 1224 (± 1779) with memantine.

Conclusions: One third of patients with dementia were prescribed antipsychotics, mostly atypical, more frequently in those older than 85 years and for prolonged periods. IACEs and memantine were associated with the risk of antipsychotic prescription, but paradoxically, with prolonged time to onset.

© 2023 SEGG. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Los síntomas psicológicos y conductuales de la demencia (SPCD) se definen como aquellos que afectan a la percepción, al contenido del pensamiento, al estado de ánimo y a la conducta. Hasta el 80% de los pacientes con demencia presentarán al menos un síntoma de este tipo a lo largo de su evolución¹. Son los más disruptivos para el cuidador y la familia, se asocian a un exceso de morbimortalidad, y están muy ligados al riesgo de institucionalización². La manifestación del tipo de SPCD se relaciona con la fase clínica en la que se encuentra el paciente con demencia: los síntomas afectivos son más frecuentes en la fase leve y moderada; mientras que los síntomas psicóticos, la agresividad y la agitación, que se perciben como más graves por la familia y los cuidadores, son característicos de las fases más evolucionadas³.

Las opciones terapéuticas para el control de los síntomas conductuales son muy limitadas. La evidencia disponible apoya el empleo de terapias no farmacológicas (TNF), tanto para favorecer el bienestar de los pacientes y prevenir la aparición de conductas anómalas, como para la intervención ante situaciones potencialmente de riesgo⁴. Sin embargo, las dificultades de implementación han limitado la generalización de las TNF en el entorno clínico real⁵, y los psicofármacos siguen siendo la alternativa preferente⁶. Dentro de este grupo, los antipsicóticos son los más utilizados para el control de los SPCD graves, como la agresividad, las alucinaciones y la ideación delirante^{6,7}. Sin embargo, dada la evidencia muy limitada sobre su eficacia, su perfil de efectos adversos y el incremento del riesgo de eventos vasculares y de mortalidad, se recomienda que su uso se restrinja a los episodios de agresividad o los síntomas psicóticos graves, siendo mandatorio la reevaluación periódica de cada caso, una vez controlada la conducta disruptiva⁸. La adecuación y la limitación del uso de antipsicóticos en los pacientes con demencia, se considera un criterio de calidad asistencial⁹.

Los inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACE) y la memantina, son fármacos con indicación específica para el tratamiento sintomático de la demencia tipo enfermedad de Alzheimer (EA), que también se recomiendan para el tratamiento la demencia con cuerpos de Lewy (DLB)¹⁰, la demencia vascular¹¹, o las formas mixtas. Sin embargo, carecen de indicación y tampoco se recomiendan en otras formas menos frecuentes de demencia, como la demencia frontotemporal. La EA, la DLB, la demencia vascular y las formas mixtas, son las causas más frecuentes de demencia en la edad senil y la suma de todas ellas excede el 80% de los casos a esta edad. La evidencia a favor de la eficacia de los IACE para el control de los SPCD es controvertida: un metaanálisis de 12 ensayos clínicos frente a placebo demostró un beneficio estadísticamente significativo, pero con una magnitud de efecto clínico cuestionable¹², mientras que otro metaanálisis más reciente y que incluyó 43 ensayos clínicos aleatorizados, no encontró diferencias significativas frente al grupo con placebo¹³. Con otro planteamiento, los estudios observacionales en práctica clínica real han comunicado resultados

disparos de la asociación de tratamiento previo con los IACE y/o la memantina sobre la prescripción de antipsicóticos, reportando asociaciones tanto de tipo protector^{14,15}, como de riesgo¹⁶. Un estudio reciente comunicó que el tratamiento con los IACE se asoció también con la prolongación del tiempo hasta la prescripción de antipsicóticos¹⁷.

Las evidencias a favor de la utilidad de memantina para el tratamiento de los SPCD son más consistentes. El metaanálisis de 11 ensayos clínicos demostró la eficacia de la memantina, particularmente sobre la agresividad y la ideación delirante¹⁸; y la combinación con los IACE también se ha reportado como beneficiosa¹⁹. Sin embargo y a pesar de considerarse el tratamiento específico para las formas más frecuentes de demencia el porcentaje de pacientes tratados con los IACE y/o la memantina es aún limitado²⁰. El alto porcentaje de casos con demencia sin tratamiento con los IACE y/o la memantina, sugiere que muchos pacientes pueden tener prescritos psicofármacos como único tratamiento sintomático. Además, el hecho de que los fármacos específicos para la demencia, particularmente los IACE, se prescriban preferentemente en las fases leve y moderada²¹, mientras que los SPCD más graves se asocian a las fases más evolucionadas³, podría traducirse en diferencias en la prescripción asociadas a la edad, a lo largo de un proceso tan prolongado en el tiempo, como la demencia.

Los datos disponibles sobre prescripción de antipsicóticos en pacientes con demencia en España son limitados^{22,23}, y se carece de estudios con perspectiva nacional. Aunque se dispone de datos globales sobre las tasas de prescripción de los IACE y de la memantina²⁰, no se ha explorado en conjunto la distribución de estos fármacos con relación a la de antipsicóticos. Nuestra hipótesis es que la distribución por franjas de edad de los antipsicóticos difiere de los IACE y de la memantina, y que recíprocamente, tanto la prescripción de los IACE, como de la memantina puede mostrar una asociación estadística inversa con la prescripción de antipsicóticos. Para corroborar esta hipótesis hemos realizado un estudio fármaco/epidemiológico, con el objetivo principal de conocer la prevalencia de antipsicóticos, en comparación con los IACE y con la memantina, como tratamiento sintomático específico, en los pacientes con demencia en la población española. Como objetivo secundario hemos analizado las asociaciones temporales y el riesgo entre la prescripción de los IACE y de la memantina con la prescripción de antipsicóticos y el tiempo desde el diagnóstico de demencia hasta la prescripción.

Metodología

Estudio descriptivo, retrospectivo y transversal de base poblacional a partir de los registros de la Base de Datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria (BIFAP)²⁴. Aprobado por el comité de ética de la investigación con medicamentos del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias

(Provincia de Santa Cruz de Tenerife) el 22 de noviembre de 2018 con el código NEW-MEN-2018-01 (DEMCAN).

Origen de los datos

La Base de Datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria (BIFAP) pertenece a la Agencia Española del Medicamento. Las características de BIFAP han sido publicadas previamente. Se ha comunicado que BIFAP es una base representativa de la población española²⁴. En resumen, los registros de la BIFAP proceden de 7 comunidades autónomas e incluyen datos de 12 millones de usuarios del Sistema Nacional de Salud (SNS). La información se recoge directamente de las bases electrónicas de atención primaria de cada comunidad participante. Toda la información ha sido introducida por los médicos de atención primaria y es anonimizada para su incorporación a BIFAP. Además de las prescripciones, se recogen los problemas de salud codificados según la Clasificación Internacional de Atención Primaria (CIAP2), la edad y el sexo de los pacientes, la fecha de diagnóstico, la fecha de prescripción y el número de días activos por especialidad farmacéutica²⁴.

Variables recogidas y análisis de los datos

Se identificaron todos los sujetos con edad igual o mayor a 65 años incluidos en la BIFAP en el año 2017 con diagnóstico de demencia: código P70 de la CIAP-2. Se registraron: la fecha de nacimiento, el sexo y la fecha de diagnóstico de demencia. Se calcularon la edad en años y el tiempo transcurrido desde la fecha de diagnóstico. Se identificaron las prescripciones de las especialidades farmacéuticas de antipsicóticos (grupo ATC N05A), IACE (grupo ATC N06DA) y memantina (ATC N06DX01). Como criterio de tratamiento con antipsicóticos se incluyeron todos los casos en los que constara al menos una prescripción entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2017 de risperidona (ATC N05AX8), zotepina (ATC N05AX11), aripiprazol (ATC N05AX12), paliperidona (ATC N05AX13), litio (ATC N05AN01), sulfipiride (ATC N05AL01), tiapride (ATC N05AL03), amisulpiride (ATC N05AL05), levosulfipiride (ATC N05AL07), loxapina (ATC N05AH01), clozapina (ATC N05AH02), olanzapina (ATC N05AH03), quetiapina (ATC N05AH04), clotiapina (ATC N05AH06), pimozide (ATC N05AG02), zuclopentixol (ATC N05AF05), serindol (ATC N05AE03), ziprasidona (ATC N05AE04), haloperidol (ATC N05AD01), flufenazina (ATC N05AB02), perfenazina (ATC N05AB03), clorpromazina (ATC N05AA01), levomepromazina (ATC N05AA02) y promazina (ATC N05AA03). Como criterio de tratamiento con IACE, se consideraron todos los casos con al menos una prescripción, entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2017 de donepezilo (ATC N06DA02), rivastigmina (ATC N06DA03), o galantamina (ATC N06DA04) (grupo ATC N06DA). De la misma manera, se consideraron, como criterio de tratamiento con memantina todos los casos con al menos una prescripción entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2017. Se excluyeron de la tabla de resultados las especialidades con una representación inferior al 0,5%. El tiempo de permanencia por especialidad farmacéutica, se calculó como la suma en días, desde la fecha de primera prescripción, más los días de tratamiento activo entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2017. Se calculó el intervalo de confianza del 95% sobre el porcentaje de prescripción y la duración media por principio activo para el cálculo de la media poblacional considerando toda la población española adscrita al SNS. También se agruparon las prescripciones, y se calculó la media y la desviación estándar por grupos ATC. Los casos con algún tratamiento específico para demencia, bien los IACE o la memantina se analizaron como grupos farmacológicos independientes, y también agrupado, en los casos en los que se hubiera combinado el uso de los IACE con el de la memantina. También se cuantificaron todos los casos con antipsicóticos y se agruparon según se hubieran prescrito

de forma aislada, o en asociación con los IACE y/o la memantina. Los resultados se estratificaron por sexo y franjas de edad: 65-69, 70-74, 75-79, 80-84, 85-89 y > 90. Se analizaron las correlaciones entre la prescripción de antipsicóticos, tanto de manera aislada, como asociada a la IACE, memantina, o al tratamiento combinado; con la edad en años en 2017 y el tiempo en días transcurrido desde la fecha de diagnóstico de demencia. Se efectuaron análisis bivariados para comparar las asociaciones en la prescripción de antipsicóticos con la de los IACE y con la de la memantina, y se calculó el *Odds ratio* (OR) para cada asociación. Se calculó el tiempo transcurrido desde la fecha de diagnóstico de demencia hasta la fecha de prescripción, y se analizaron las diferencias en el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de demencia hasta la prescripción de antipsicóticos, incluyendo la prescripción concomitante, o no, de los IACE y de la memantina, como tratamiento sintomático específico para la demencia.

Análisis estadístico

Las comparaciones de variables continuas, como la edad se efectuaron mediante el test de la t de Student. Las variables dicotómicas se compararon mediante la χ^2 de Pearson. Los índices de correlación se calcularon mediante el coeficiente de correlación de Spearman. La diferencia temporal en días, desde el diagnóstico de demencia hasta la prescripción de antipsicóticos, según la asociación o la ausencia de los IACE, la memantina o el tratamiento combinado se analizó mediante la prueba de Kruskal-Wallis. Se estableció un valor de $p < 0,05$ como criterio de significación estadística. Todos los análisis estadísticos se efectuaron con el programa SPSS® v.21.

Resultados

Se recuperaron 1.327.792 casos de la base BIFAP con una edad igual o superior a 65 años, de los que 89.464 incluyeron el diagnóstico de demencia; por tanto, la prevalencia de demencia en el año 2017 en la base BIFAP fue del 6,73%. De los casos seleccionados para el estudio, el 31,84% fueron varones. La edad media de los casos con demencia fue de 84,92 años: 85,65 años en las mujeres y 83,35 años en los varones ($p < 0,001$). El número medio de meses de seguimiento desde la fecha de diagnóstico de demencia fue de 67,29 meses.

La **tabla 1** muestra las prescripciones por especialidad farmacéutica de los grupos ATC N05A, N06DA y N06DX, y el tiempo medio desde la fecha de primera prescripción. El antipsicótico más prescrito fue quetiapina: 58,47% (IC 95%: 57,90-59,05) seguido de risperidona 21% (IC 95%: 20,61-21,56) y haloperidol 19,34% (IC 95%: 18,88-19,81). En el grupo ATC N06DA la especialidad más prescrita fue rivastigmina 17,62% (IC 95%: 17,37-17,87), seguido de donepezilo 16,48% (IC 95%: 16,24-16,72) y galantamina 3,96% (IC 95%: 3,83-4,08).

Se prescribieron antipsicóticos (ATC N05DA) en 28.359 casos: 31,76% (IC 95%: 31,46-32,07%); y en 5.174: 4,89% (IC 95%: 4,75-5,03%) de los casos, constaba la prescripción de 2 o más antipsicóticos. Los IACE se prescribieron en 33.523 casos: 37,46% (IC 95%: 37,14-37,78) y la memantina (ATC N06DX01) en 12.187 casos: 13,61% (IC 95%: 13,39-13,84). En 4.987 casos: 5,56% se habían prescrito los IACE y la memantina de forma combinada. En total el 45,51% (IC 95%: 45,18-45,83%) de los sujetos con demencia fueron tratados con los IACE, la memantina, o la combinación de los IACE y la memantina, como tratamiento específico para la demencia.

El número de días desde la fecha de primera prescripción fue de 1.174,55 (IC 95%: 1.160,99-1.188,11) para el grupo de los antipsicóticos (N05A), 1.255,5 (IC 95%: 1.244,71-1.265,39) para el grupo

Tabla 1
Prescripciones por especialidad farmacéutica de los grupos ATC N05DA, ATC N06DA y ATC N06DX

Fármaco ATC	Frecuencia	Porcentaje (IC 95%)	Media Prescripciones 2017 (IC 95%)	Días desde la 1.ª prescripción (IC 95%)
Levomepromazina (N05AA02)	848	2,99 (2,79-3,18)	141,69 (133,29-150,09)	903,97 (828,43-979,50)
Haloperidol (N05AD01)	5.500	19,34 (18,88-19,81)	118,67 (115,77-121,58)	703,38 (682,15-724,60)
Olanzapina (N05AH03)	1.167	4,1 (3,8-4,3%)	257,18 (250,05-264,32)	1.559,88 (1.482,07-1.637,70)
Quetiapina (N05AH04)	16.607	58,47 (57,90-59,05)	255,0 (253,15-256,84)	1.003,24 (990,45-1.016,03)
Sulpiride (N05AL01)	1.192	4,20 (3,96-4,43)	51,48 (46,63-56,34)	1.533,00 (1.446,63-1.619,36)
Tiapride (N05AL03)	1.137	4,00 (3,77-4,23)	163,40 (156,27-170,53)	795,44 (751,93-838,95)
Amisulpiride (N05AL05)	43	1,52 (1,06-1,97)	257,49 (220,40-294,58)	2.011,79 (1.618,58-2.404,99)
Levosulpiride (N05AL07)	676	2,38 (2,20-2,56)	127,29 (117,98-136,60)	891,61 (812,41-970,80)
Risperidona (N05AX08)	5.984	21 (20,61-21,56)	202,96 (199,71-206,21)	949,85 (925,73-973,98)
Aripiprazol (N05AX12)	527	1,8 (1,70-2,01)	248,72 (328,45-259,00)	991,99 (918,52-1.065,48)
Paliperidona (N05AX13)	171	0,6 (0,51-0,69)	256,48 (237,43-275,53)	1.124,09 (997,80-1.250,39)
Donepezilo (N06DA02)	14.747	16,48 (16,24-16,72)	281,03 (279,22-282,22)	1.223,27 (1.207,39-1.239,13)
Rivastigmina (N06DA03)	15.767	17,62 (17,37-17,87)	281,14 (279,46-282,84)	1.203,64 (1.189,43-1.217,84)
Galantamina (N06DA04)	3.540	3,96 (3,83-4,08)	284,90 (281,24-288,56)	1.418,30 (1.381,73-1.454,87)
Memantina (N06DX01)	12.181	13,62 (13,39-13,84)	282,10 (280,16-284,04)	1.217,47 (1.201,54-1.233,40)

IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

los IACE (N06DA) y 1.217,41 días (IC 95%: 1.201,48-1.233,33) para la memantina (N06DX01).

En total 53.601 casos: el 60,2% de mujeres vs. 59,3% de varones ($p=0,03$), tuvieron al menos una prescripción de los IACE, la memantina o los antipsicóticos. Por grupos, la prescripción de los IACE y de los antipsicóticos fue superior en los varones: 68,1 vs. 64,8% ($p<0,001$) y 53,3 vs. 51,6% ($p<0,001$), respectivamente; mientras que la prescripción de memantina fue más frecuente en las mujeres: 23,5 vs. 21,3% ($p<0,001$)

Las prescripciones de antipsicóticos fueron las más frecuentes a partir de los 85 años ($p<0,001$) (tabla 2 y fig. 1), y se correlacionaron positivamente con las prescripciones de los IACE y de la memantina, además de con la edad; mientras que la prescripción de los IACE y de la memantina mostraron coeficientes de correlación negativos, tanto con el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la demencia, como con la edad (tabla 3). El 26,4% de los casos con demencia tuvieron antipsicóticos aisladamente y no combinados con los IACE o la memantina, OR: 0,61 (IC 95%: 0,59-0,62), mientras que se asociaron en el 37% de los casos con los IACE, OR: 1,26 (IC 95%: 1,22-1,30), o la memantina, OR: 1,69 (IC 95%: 1,62-1,78) (tabla 4).

Para el cálculo del tiempo transcurrido desde el diagnóstico de demencia hasta la prescripción de antipsicóticos, no se consideraron los 5.052 casos en los que los antipsicóticos fueron prescritos con anterioridad a la fecha de diagnóstico de demencia. La mediana del tiempo transcurrido desde la fecha del diagnóstico de demencia hasta la prescripción de antipsicóticos fue de 461 ($\pm 1.576,5$) días, en el grupo con antipsicóticos no asociados a los IACE ni a la memantina; 651 ($\pm 1.574,25$) días en el grupo con antipsicóticos asociados a los IACE; 1.224 (± 1.779) días en el grupo con antipsicóticos asociados a la memantina; y 949 ($\pm 1.756,75$) días en el grupo con antipsicóticos asociados al tratamiento combinado con los IACE y la memantina (tabla 5).

Discusión

Más del 30% de los casos con demencia tuvieron prescrito al menos un antipsicótico. Esta frecuencia fue sensiblemente superior a la comunicada por otros países occidentales como Suecia²⁵ o el Reino Unido^{26,27}, cuyas tasas comunicadas más recientes han sido del 12 y del 8,2%, respectivamente. En nuestro país trabajos previos habían comunicado prevalencias aún mayores¹⁸⁻²⁰, pero estos datos se obtuvieron con muestras procedentes de ámbitos geográficos locales, lo que limita su valor como referencia. Un estudio observacional reciente con datos del registro del País Vasco²⁸, comunicó una tasa de prevalencia de antipsicóticos del 32,5%, muy

similar a la de este estudio. Por especialidades farmacéuticas, se ha confirmado la preferencia de los antipsicóticos atípicos frente a los clásicos de manera similar a lo comunicado en las series sueca²⁵ y británica²⁶ y, también el predominio de quetiapina como antipsicótico más prescrito, a pesar de carecer de indicación para el tratamiento de los SPCD. Aunque la solicitud de nuevas indicaciones para medicamentos autorizados es una decisión comercial y un proceso administrativo que puede no interesar a las compañías farmacéuticas, no se puede obviar que el reconocimiento en ficha técnica es una garantía para los pacientes y también para los prescriptores. Los excesos de prescripción fuera de ficha técnica suponen un riesgo mayor de demandas ante potenciales efectos no deseados e indirectamente puede desincentivar el desarrollo clínico de nuevas indicaciones²⁹. El uso de antipsicóticos fuera de ficha técnica debería implicar la exposición detallada de los beneficios y los riesgos al paciente y a su cuidador principal, y eventualmente el consentimiento informado³⁰. Debe sospecharse que hay factores que están influyendo en la preferencia por quetiapina, frente a risperidona, que sí dispone de dicha indicación. Quetiapina cuenta con un perfil más sedante, por lo que podría preferirse su prescripción en pacientes con insomnio³¹, a pesar de la ausencia de esta indicación. También se relacionado con menos complicaciones motoras³², por lo que se ha recomendado para el tratamiento de los SPCD asociados a la DLB³³. Sin embargo, un metaanálisis reciente ha cuestionado la superioridad de quetiapina frente a placebo³⁴. Por otra parte, también es destacable la elevada prescripción de haloperidol como antipsicótico clásico. Aunque formalmente está indicado para el tratamiento de la agresividad y los síntomas psicóticos en la demencia, se ha asociado a un exceso de mortalidad, en comparación con antipsicóticos más modernos, por lo que la recomendación al igual que para el resto de antipsicóticos³⁵ como grupo, consiste en el uso limitado y restringido a los SPCD más graves.

Los resultados también han confirmado la existencia de diferencias significativas en función de la edad, tanto en la prevalencia de demencia: mayor cuanto mayor era el grupo etario, como en las variaciones en la prescripción. Por un lado, se pudo documentar el incremento de casos sin prescripción de los IACE, ni la memantina, ni los antipsicóticos, conforme aumentaba la edad, pero a la vez también se produjo un cambio significativo en la distribución de los fármacos prescritos, de tal forma que hasta los 84 años fueron más frecuentes las prescripciones de los IACE y de la memantina, sin antipsicóticos, pero a partir de los 85, se produjo una inversión significativa pasando a ser el grupo con antipsicóticos el más numeroso. Aunque BIFAP no incluye variables de gravedad de la demencia, la correlación positiva entre la edad de los casos y los meses con demencia sugiere que los casos con demencia más avan-

Tabla 2
Análisis estratificado por edad y sexo de la prescripción de antipsicóticos frente a la de los IACE y de la memantina sin antipsicóticos

	Casos con demencia (%)	Sexo	IACE y/o memantina sin antipsicóticos	Antipsicóticos solos o asociados a IACE y/o memantina	Sig. bilateral (χ^2 Pearson)	
65-69	N = 2.659 (2,9)	Mujer	Número	398	376	p = 0,148
		Varón	Porcentaje	51,4	48,6	
70-74	N = 5.588 (6,2)	Mujer	Número	1.210	885	p = 0,181
		Varón	Porcentaje	57,8	42,2	
75-79	N = 10.033 (11,2)	Mujer	Número	2.533	1.776	p < 0,001
		Varón	Porcentaje	58,8	41,2	
80-84	N = 21.051 (23,5)	Mujer	Número	1.352	1.225	p < 0,001
		Varón	Porcentaje	52,5	47,5	
85-89	N = 26.388 (29,5)	Mujer	Número	5.208	4.225	p < 0,001
		Varón	Porcentaje	55,2	44,8	
90 o más	N = 23.795 (26,6)	Mujer	Número	2.427	2.288	p = 0,033
		Varón	Porcentaje	51,5	48,5	
Total	N = 89.464 (100)	Mujer	Número	5.601	5.933	p < 0,001
		Varón	Porcentaje	48,6	51,4	
			Número	2.168	2.682	
			Porcentaje	44,7	55,3	
			Número	2.813	5.760	
			Porcentaje	32,8	67,2	
			Número	780	1.772	
			Porcentaje	30,6	69,4	
			Número	17.763	18.955	
			Porcentaje	48,4	51,6	
			Número	7.887	8.996	
			Porcentaje	46,7	53,3	

IACE: inhibidores de la acetilcolinesterasa.

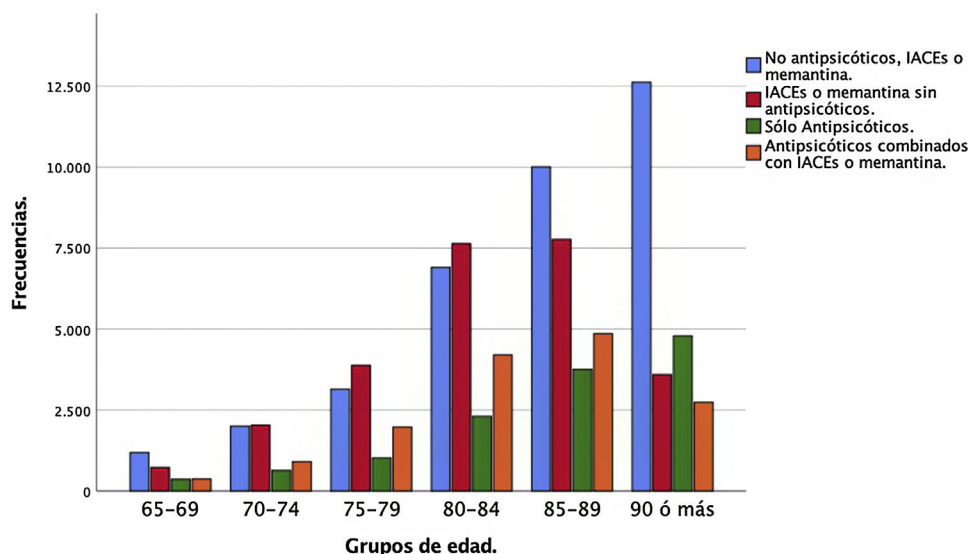


Figura 1. Gráfico de frecuencias de prescripción, categorizado por franjas de edad y grupos de tratamiento.

zada y, por tanto, con síntomas más graves, se correspondieron mayoritariamente con los de más edad. Estos resultados podrían indicar una intención terapéutica orientada al tratamiento de los síntomas cognitivos en los pacientes de menos edad, mientras que a partir de los 85 años el objetivo terapéutico prioritario sería el control conductual. La edad se había comunicado como factor de riesgo para la prescripción de antipsicóticos en los pacientes institucionalizados en residencias³⁶, sin embargo, el resultado de este estudio sugiere que esta tendencia puede ser inherente a la evolución de la demencia, e independiente de la institucionalización. De confirmarse este hallazgo epidemiológico sería clínicamente relevante, dado que la edad se ha asociado al incremento de frecuencia

y gravedad de los efectos adversos de los antipsicóticos³⁷. Por sexo, el predominio de la prescripción de antipsicóticos en el grupo de los varones ya se había comunicado²⁵ previamente y se había relacionado con la mayor prevalencia de SPCD graves³⁸, mientras que el predominio de las prescripciones de los IACE, también en varones podría justificarse por la edad significativamente menor en este grupo, en comparación con la de las mujeres.

El porcentaje de casos con algún tratamiento específico para demencia: 45,5%, fue sensiblemente superior al 41,13% calculado previamente con los datos de BIFAP del año 2011²⁰. Esta tendencia creciente en las prescripciones de los IACE y de la memantina ya había sido detectada en el Registro de Demencias de Girona, y se

Tabla 3

Coefficientes de correlación de Spearman para las variables: prescripción de antipsicóticos, IACE, memantina, tratamiento combinado: IACE plus memantina, edad y tiempo desde la fecha de diagnóstico de la demencia

		No IACE ni memantina	IACE	Memantina	Tratamiento combinado: IACE plus memantina	Edad	Tiempo con demencia
Prescripción antipsicóticos	Coefficiente Correlación	-0,114*	0,051*	0,071*	0,058*	0,022*	-0,005
No IACE ni memantina	Coefficiente Correlación		-0,749*	-0,324*	-0,266*	0,220*	0,079*
IACE	Coefficiente Correlación			-0,202*	-0,166*	-0,189*	-0,139*
Memantina	Coefficiente Correlación				-0,072*	-0,003	0,032*
Tratamiento combinado: IACE plus memantina	Coefficiente Correlación					-0,089*	0,073*
Edad	Coefficiente Correlación						0,138*

IACE: inhibidores de la acetilcolinesterasa.

* p < 0,001.

Tabla 4

Frecuencia de prescripción de antipsicóticos, asociada a la prescripción de los IACE, de la memantina o a la ausencia de tratamiento específico para la demencia

		Antipsicóticos		Chi-cuadrado. Sig. Bilateral (p)	Odds ratio (IC 95%) para la prescripción de antipsicóticos
		Sí n.º (%)	No n.º (%)		
Solo tratamiento con IACE	Sí	9.905 (34,7)	18.631 (65,3)	< 0,000	1,26 (1,22-1,30)
	No	18.046 (29,6)	42.882 (70,4)		
Solo tratamiento con memantina	Sí	3.053 (42,4)	4.147 (57,6)	< 0,000	1,69 (1,62-1,78)
	No	24.898 (30,3)	57.366 (69,7)		
Tratamiento combinado para demencia (IACE plus memantina)	Sí	2.109 (42,3)	2.872 (57,7)	< 0,000	1,67 (1,57-1,76)
	No	25.842 (30,6)	58.641 (69,4)		
Ausencia de tratamiento específico para demencia (no IACE ni memantina)	Sí	12.864 (26,4)	35.863 (73,6)	< 0,000	0,61 (0,59-0,62)
	No	15.067 (37,0)	25.650 (63)		

IACE: inhibidores de la acetilcolinesterasa.

Tabla 5

Días desde la fecha del diagnóstico de demencia hasta la fecha de prescripción de antipsicóticos, según la asociación o ausencia de tratamiento específico para la demencia

	IACE (mediana [RI])	Memantina (mediana [RI])	Tratamiento combinado de los IACE plus memantina (mediana [RI])	Antipsicóticos solos en ausencia de los IACE o memantina (mediana [RI])
	N = 9.474	N = 2.059	N = 2.898	N = 12.057
Número de días hasta fecha de prescripción de antipsicóticos	651 (1.574,25)	1.224 (1.779)	949 (1.756,75)	461 (1.576,50)

IACE: inhibidores de la acetilcolinesterasa; RI: Test de Kruskal-Wallis (p < 0,000).

había relacionado con la adecuación creciente de la práctica clínica a las recomendaciones de las guías terapéuticas³⁹.

Cerca del 40% de los casos en tratamiento con los IACE o la memantina tuvieron antipsicóticos asociados. Los estudios disponibles sobre la influencia de los IACE y/o de la memantina sobre la prescripción de antipsicóticos habían arrojado resultados contradictorios¹⁴⁻¹⁶, pero se había comunicado que la demora en la prescripción de los IACE, más allá de 12 meses, se asociaba al incremento del riesgo de prescripción de antipsicóticos⁴⁰. En nuestra muestra este lapso temporal excedió con creces ese límite. También se había planteado que la asociación entre tratamiento con los IACE y los antipsicóticos podía ser indicativa de una preferencia por las opciones terapéuticas farmacológicas y por la adición progresiva de nuevos fármacos según la gravedad de los síntomas¹⁶. La excesiva duración de las prescripciones de antipsicóticos, cercana a los 3 años, también podría relacionarse con una resistencia de los prescriptores a la retirada de fármacos, una vez controlado el síntoma. En contrapartida, el tratamiento con los IACE y/o con la memantina

se asoció a la prolongación del tiempo desde que se estableció el diagnóstico de demencia, hasta la prescripción de antipsicóticos. Esta observación ya había sido comunicada previamente, a partir de los datos del Registro Sueco de Demencia (Svedem). En ese estudio el tratamiento con los IACE y/o con la memantina, se asoció con una tasa menor de prescripción de los antipsicóticos, pero mayor de los antidepresivos¹⁷, lo que puede reflejar una opción terapéutica alternativa, pero también de naturaleza farmacológica frente al mismo fenómeno de aumento de frecuencia y gravedad de los SPCD. Ni el diseño, ni la metodología utilizada en este estudio permiten inferir causalidades, y las asociaciones observadas podrían obedecer a múltiples causas, como la edad, la propia evolución de la enfermedad, o diferencias en los hábitos de prescripción⁴¹, además de al propio efecto teórico de los IACE y de la memantina sobre los SPCD. Las asociaciones comunicadas deberían conducir al diseño de nuevos estudios que tomen en consideración estas y otras variables y puedan aportar datos sobre las causas subyacentes. En cualquier caso, debería priorizarse la implantación de programas basados en

el uso óptimo de las estrategias no farmacológicas, tanto para el personal sanitario como a las familias, además de potenciar las redes de apoyo^{42,43}.

Como principales limitaciones hay que señalar la obtención de los datos a partir de registros de atención primaria, porque potencialmente pueden existir casos con demencia que no hubieran sido identificados. Dada la sistemática de recogida de datos en BIFAP, es posible que no todas las comunidades autónomas participantes utilizaran un mismo criterio y que haya comunidades que faciliten el total de sus registros de atención primaria, en tanto otras solo incluyan un número de centros seleccionados. En este sentido se ha publicado que la base de fármacos de la Comunidad de Madrid que recoge todas las prescripciones a cargo del Sistema Nacional de Salud en ese territorio era homogénea y no mostraba diferencias significativas con los registros de BIFAP²⁰. Se ha utilizado la fecha de la primera prescripción y la fecha final de seguimiento de cada caso para calcular el tiempo de prescripción. Este método ofrece el número de días que el fármaco se ha mantenido activo en la receta, pero no se puede asegurar que efectivamente se administrara. De la misma forma, la coexistencia de dos o más fármacos antipsicóticos supone que estaban prescritos a la vez, pero no que se hiciera uso de ambos. BIFAP no ofrece datos sobre la indicación ni el resultado de la intervención. Al utilizar como criterio de selección el diagnóstico sindrómico «demencia» es altamente probable que se hayan incluido sujetos con formas menos frecuentes de demencia, como la DFT, para las que no está indicado, ni es recomendable el tratamiento con los IACE o la memantina. Aunque en las series epidemiológicas se ha comunicado que la DFT es un contribuyente relativamente menor a las causas de demencia senil, representando el 2,7% de todos los casos, es un aspecto a tener en cuenta para la interpretación de los resultados.

La metodología transversal empleada ofrece una imagen limitada a un periodo acotado, lo que afecta al cálculo del tiempo de prescripción, dado que se quedan fuera casos que tuvieron antipsicóticos en algún periodo previo al año 2017, pero no en la actualidad. Por otro lado, se incluyeron casos que pudieron continuar con antipsicóticos más allá del límite del 31 de diciembre de 2017. Sí se puede asegurar que el fármaco estuvo prescrito de manera continuada desde la fecha de inicio recogida en BIFAP.

Este trabajo se ha realizado con los datos de pacientes atendidos en el Sistema Nacional de Salud, por lo que no están incluidos aquellos pertenecientes a sistemas públicos de mutualidad como MUFACE o ISFAS, o adquiridos con receta privada.

Como conclusión, la prescripción de antipsicóticos en los pacientes con demencia fue elevada, especialmente en los de mayor edad y durante un tiempo superior al recomendado; se utilizaron preferentemente antipsicóticos atípicos, pero sin indicación en ficha técnica. A diferencia de otros trabajos publicados, la prescripción de los IACE y de la memantina se asoció a una mayor prescripción de antipsicóticos. Estos hallazgos justifican la realización de nuevos estudios para conocer las condiciones y los hábitos de prescripción en los pacientes con demencia en España.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores agradecen la excelente colaboración de los médicos de familia y pediatras de atención primaria participantes en BIFAP.

Bibliografía

1. Lyketsos CG, Carrillo MC, Ryan JM, Khachaturian AS, Trzepacz P, Amatniek J, et al. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement*. 2011;7:532-9.
2. Yaffe K, Fox P, Newcomer R, Sands L, Lindquist K, Dane K, et al. Patient and caregiver characteristics and nursing home placement in patients with dementia. *J Am Med Assoc*. 2002;287:2090-7.
3. Rockwood K, Mitnitski A, Richard M, Kurth M, Kesslak P, Abushakra S. Neuropsychiatric symptom clusters targeted for treatment at earlier versus later stages of dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2015;30:357-67.
4. Kales HC, Gitlin LN, Lyketsos CG. Assessment and management of behavioral and psychological symptoms of dementia. *BMJ*. 2015;350:1-16.
5. Bennett S, Laver K, Macandrew M, Beattie E, Clemson L, Runge C, et al. Implementation of evidence-based, non-pharmacological interventions addressing behavior and psychological symptoms of dementia: A systematic review focused on implementation strategies. *Int Psychogeriatrics*. 2021;33:947-75.
6. Aigbogun MS, Cloutier M, Gauthier-Loiselle M, Guerin A, Ladouceur M, Baker RA, et al. Real-World Treatment Patterns and Characteristics Among Patients with Agitation and Dementia in the United States: Findings from a Large, Observational Retrospective Chart Review. *J Alzheimers Dis*. 2020;77:1181-94.
7. Forester BP, Vahia I. Behavioral and Psychological Symptoms-An Emerging Crisis of the Alzheimer Dementia Epidemic. *JAMA Netw open*. 2019;2:e190790, <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.0790>.
8. Van Leeuwen E, Petrovic M, van Driel ML, De Sutter AI, Vander Stichele R, Declercq T, et al. Withdrawal versus continuation of long-term antipsychotic drug use for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3:CD007726, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007726>.
9. Fastbom J, Johnell K. National Indicators for Quality of Drug Therapy in Older Persons: The Swedish Experience from the First 10 Years. *Drugs Aging*. 2015;32:189-99.
10. 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 Oxf Engl*. 2011;25:997-1019.
11. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agencia d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut de Catalunya; 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AIAQS Núm. 2009/07.
12. Campbell N, Ayub A, Boustani MA, Fox C, Farlow M, Maidment I, et al. Impact of cholinesterase inhibitors on behavioral and psychological symptoms of Alzheimer's disease: A meta-analysis. *Clin Interv Aging*. 2008;3:719-28.
13. Blanco-Silvente L, Castells X, Saez M, Barcelo MA, Garre-Olmo J, Vilalta-Franch J, et al. Discontinuation, Efficacy, and Safety of Cholinesterase Inhibitors for Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis and Meta-Regression of 43 Randomized Clinical Trials Enrolling 16 106 Patients. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2017;20:519-28.
14. Fereshtehnejad SM, Johnell K, Eriksdotter M. Anti-dementia drugs and co-medication among patients with Alzheimer's disease: Investigating real-world drug use in clinical practice using the Swedish Dementia Quality Registry (Sve-Dem). *Drugs Aging*. 2014;31:215-24.
15. Orsel K, Taipale H, Tolppanen AM, Koponen M, Tanskanen A, Tiihonen J, et al. Psychotropic drugs use and psychotropic polypharmacy among persons with Alzheimer's disease. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2018;28:1260-9.
16. Blaszczyk AT, Mang BH, Garza H, Mathys M. The Impact of Cholinesterase Inhibitors with or without Memantine on Antipsychotic Prescribing. *Consult Pharm*. 2018;33:273-82.
17. Tan ECK, Johnell K, Bell JS, Garcia-Ptacek S, Fastbom J, Nordström P, et al. Do Acetylcholinesterase Inhibitors Prevent or Delay Psychotropic Prescribing in People With Dementia? Analyses of the Swedish Dementia Registry. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2020;28:108-17.
18. Kishi T, Matsunaga S, Iwata N. The effects of memantine on behavioral disturbances in patients with Alzheimer's disease: A meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:1909-28.
19. Matsunaga S, Kishi T, Iwata N. Combination therapy with cholinesterase inhibitors and memantine for Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014 Dec 28;18, <http://dx.doi.org/10.1093/ijnp/pyu115>.
20. De Hoyos-Alonso MC, Bonis J, Tapias-Merino E, Castell MV, Otero A. Estimated prevalence of dementia based on analysis of drug databases in the Region of Madrid (Spain). *Neurologia*. 2016;31:1-8.
21. Zuin M, Cherubini A, Volpato S, Ferrucci L, Zuliani G. Acetylcholinesterase-inhibitors slow cognitive decline and decrease overall mortality in older patients with dementia. *Sci Rep*. 2022;12:12214, <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-022-16476-w>.

22. González-López MDC, García-Ramón MJ, Nievas-Soriano BJ, Parrón-Carreño T. Assessment of the Risk of Antipsychotics in Patients with Dementia in Actual Clinical Practice in Primary Health Care. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14:997. <http://dx.doi.org/10.3390/ph14100997>.
23. Calvó-Perxas L, Turró-Garriga O, Aguirregomozcorta M, Bisbe J, Hernández E, López-Pousa S, et al., Registry of Dementias of Girona Study Group (ReDeGi Study Group). Psychotropic drugs in patients with Alzheimer's Disease: Longitudinal study by the Registry of Dementias of Girona (ReDeGi) in Catalonia, Spain. *J Am Med Dir Assoc*. 2014;15:497–503.
24. Maciá-Martínez M-A, Gil M, Huerta C, Martín-Merino E, Álvarez A, Bryant V, et al. Base de Datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria (BIFAP): A data resource for pharmacoepidemiology in Spain. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2020;29:1236–45.
25. Kindstedt J, Sjölander M, Lövheim H, Gustafsson M. Psychotropic drug use among older people with major neurocognitive disorder: A cross-sectional study based on Swedish national registries. *Eur J Clin Pharmacol*. 2022;78:477–87.
26. Stocks SJ, Kontopantelis E, Webb RT, Avery AJ, Burns A, Ashcroft DM. Antipsychotic Prescribing to Patients Diagnosed with Dementia Without a Diagnosis of Psychosis in the Context of National Guidance and Drug Safety Warnings: Longitudinal Study in UK General Practice. *Drug Saf*. 2017;40:679–92.
27. Renom-Guiteras A, Thürmann PA, Miralles R, Klaafsen-Mielke R, Thiem U, Stephan A, et al., RightTimePlaceCare Consortium. Potentially inappropriate medication among people with dementia in eight European countries. *Age Ageing*. 2018;47:68–74.
28. Mar J, Arrospide A, Soto-Gordoa M, Iruin Á, Tainta M, Gabilondo A, et al. Dementia-related neuropsychiatric symptoms: inequalities in pharmacological treatment and institutionalization. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019;15:2027–34.
29. McKean A, Monasterio E. Off-label use of atypical antipsychotics: Cause for concern? *CNS Drugs*. 2012;26:383–90.
30. Kalisch Ellett LM, Lim R. We need to do better: Most people with dementia living in aged care facilities use antipsychotics for too long, for off-label indications and without documented consent. *Int psychogeriatrics*. 2020;32:299–302.
31. Citrome LL, McIntyre RS, Manning JS, McIntosh D. Activating and Sedating Properties of Medications Used for the Treatment of Major Depressive Disorder and Their Effect on Patient Functioning. *J Clin Psychiatry*. 2019;80:lu18052ah1. <http://dx.doi.org/10.4088/JCP.lu18052ah1>.
32. Kyle K, Bronstein JM. Treatment of psychosis in Parkinson's disease and dementia with Lewy Bodies: A review. *Park Relat Disord*. 2020;75:55–62.
33. Taylor J-P, McKeith IG, Burn DJ, Boeve BF, Weintraub D, Bamford C, et al. New evidence on the management of Lewy body dementia. *Lancet Neurol*. 2019;19:157–69.
34. Huang YY, Teng T, Shen XN, Chen SD, Wang RZ, Zhang RQ, et al. Pharmacological treatments for psychotic symptoms in dementia: A systematic review with pairwise and network meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2022;75:101568. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arr.2022.101568>.
35. Koponen M, Taipale H, Lavikainen P, Tanskanen A, Tiihonen J, Tolppanen AM, et al. Risk of Mortality Associated with Antipsychotic Monotherapy and Polypharmacy Among Community-Dwelling Persons with Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2017;56:107–18.
36. Fog AF, Straand J, Engedal K, Blix HS. Drug use differs by care level. A cross-sectional comparison between older people living at home or in a nursing home in Oslo, Norway. *BMC Geriatr*. 2019;19:49. <http://dx.doi.org/10.1186/s12877-019-1064-8>.
37. Aguiar JP, Bernardo C, Gama Marques J, Leufkens H, Alves da Costa F. Identification of a Set of Patient-Related Features to Foster Safe Prescribing of Specific Antipsychotics in the Elderly With Dementia. *Front Psychiatry*. 2020;11:604201. <http://dx.doi.org/10.3389/fpsy.2020.604201>.
38. Lövheim H, Sandman P-O, Karlsson S, Gustafson Y. Sex differences in the prevalence of behavioral and psychological symptoms of dementia. *Int psychogeriatrics*. 2009;21:469–75.
39. Calvó-Perxas L, Turró-Garriga O, Vilalta-Franch J, Lozano-Gallego M, de Eugenio R, Márquez F, et al., Registry of Dementias of Girona Study Group (ReDeGi Study Group). Trends in the Prescription and Long-Term Utilization of Antidementia Drugs Among Patients with Alzheimer's Disease in Spain: A Cohort Study Using the Registry of Dementias of Girona. *Drugs Aging*. 2017 Apr;34:303–10.
40. Scharre DW, Vekeman F, Lefebvre P, Mody-Patel N, Kahler KH, Duh MS, et al. Use of antipsychotic drugs in patients with AD treated with rivastigmine versus donepezil: A retrospective, parallel-cohort, hypothesis-generating study. *Drugs Aging*. 2010;27:903–13.
41. Villar-Fernández I, Bjerrum L, Feja C, Rabanaque MJ. Variability in the prescription of cholinesterase inhibitors and memantine. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009;28:373–9.
42. Chenoweth L, Stein-Parbury J, Lapkin S, Wang A, Liu Z, Williams A. Effects of person-centered care at the organisational-level for people with dementia. A systematic review. *PLoS One*. 2019;14:1–21.
43. Hogan DB, Jetté N, Fiest KM, Roberts JL, Pearson D, et al. The Prevalence and Incidence of Frontotemporal Dementia: A Systematic Review. *Can J Neurol Sci*. 2016;43 Suppl 1:S96–109.