



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Adecuación de la farmacoterapia de los trastornos conductuales en pacientes con demencia ingresados en una unidad de psicogeriatría

Marta Hernández Hernández

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

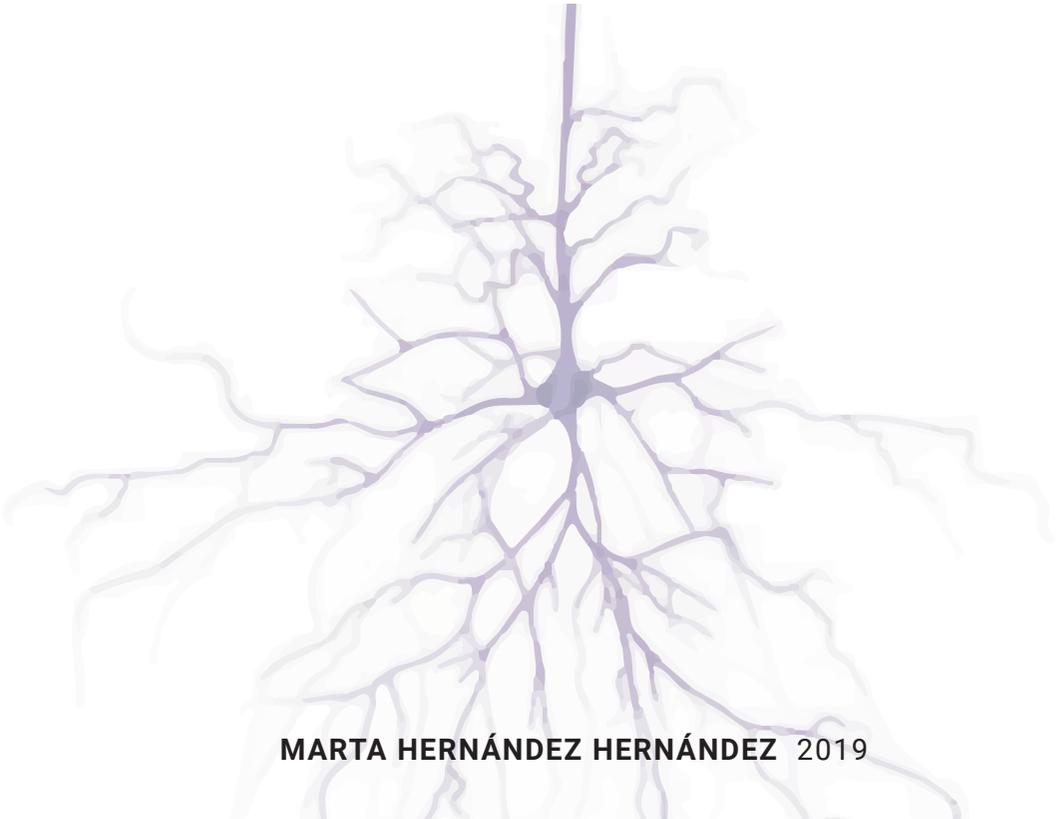


UNIVERSITAT DE
BARCELONA



TESIS DOCTORAL

Adecuación de la farmacoterapia
de los trastornos conductuales
en pacientes con demencia ingresados
en una unidad de psicogeriatría



MARTA HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ 2019



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

FACULTAD DE FARMACIA Y CIENCIAS DE LA ALIMENTACIÓN

Adecuación de la farmacoterapia
de los trastornos conductuales
en pacientes con demencia ingresados
en una unidad de psicogeriatría

Marta Hernández Hernández

Barcelona, 2019



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

PROGRAMA DE DOCTORADO
INVESTIGACIÓN, DESARROLLO Y CONTROL DE MEDICAMENTOS

Adecuación de la farmacoterapia
de los trastornos conductuales
en pacientes con demencia ingresados
en una unidad de psicogeriatría

Memoria presentada por Marta Hernández Hernández para optar
al título de Doctora por la Universitat de Barcelona

Directores:

Eduardo Luis Mariño Hernández Conxita Mestres Miralles

Doctoranda:

Marta Hernández Hernández

Tutor:

Eduardo Luis Mariño Hernández

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría agradecer en estas líneas la ayuda que muchas personas me han prestado durante el proceso de investigación y redacción de este trabajo.

En primer lugar, quisiera agradecer especialmente a la Dra. Conxita Mestres, por ayudarme en este proyecto, por ser referente, mentora y por todo su apoyo durante todo el proceso. Al Dr. Eduardo L. Mariño, Dra. Cecilia F. Lastra y Dra. Pilar Modamio del Departament de Farmàcia Clínica i Farmacoteràpia (UB), por su ayuda y guía. Quisiera agradecer también toda su ayuda y colaboración en el proyecto a Jaume Junyent, médico de la unidad de psicogeriatría.

Especial agradecimiento a los pacientes y familiares que han participado en el trabajo.

Agradecer también a Dr. Lluís Costa, profesor de la Facultat de Ciències de la Salut Blanquerna (URL), toda la ayuda y asesoramiento metodológico. A Dra. María Asunción Alsina, Dra. Marta Espina y Dra. Marisa García del Departament de Físicoquímica (UB) por todo su respaldo.

Quisiera agradecer también a Dr. Carlos Pardo por iniciarme en el mundo de la geriatría y guiarme desde el inicio de mi carrera profesional.

Así mismo, deseo expresar mi reconocimiento a las instituciones que han hecho posible el desarrollo del trabajo como Mutuam Güell.

Mención especial a mi pareja, familia, amigos y compañeros por toda la paciencia y sustento durante todo el proceso.

A todos vosotros, GRACIAS.

A mis abuelos

ABREVIATURAS

5HT	Receptor 5-hidroxitriptamina (serotonina)
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
APOE	Apolipoproteína E
APP	Proteína precursora de amiloide
ASHP	American Society of Health-System Pharmacist
ATC	Anatomica therapeutic chemical code
Aβ	Péptido β Amiloide
BPSD	Síntomas conductuales y neuropsiquiátricos de la demencia
CEIC	Comité de ética e investigación clínica
DBI	Índice de carga anticolinérgica Drug Burden Index
DEP	Demencia de la enfermedad de Parkinson
DLB	Demencia por cuerpos de Lewy
e4	Epsilon 4
EA	Enfermedad de Alzheimer
EAM	Eventos adversos por medicamentos
EP	Enfermedad de Parkinson
FDA	United States food and drug administration
FTD	Demencia frontotemporal
GDS	Escala global de deterioro
H3	Receptor histaminérgico 3
HC3	Historia clínica compartida de Cataluña
ICD	Clasificación internacional de enfermedades
IGIV	Immunoglobulina endovenosa
IM	Intramuscular

IPA	Asociación Internacional de Psicogeriatría
IRSN	Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina
ISRS	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
IV	Intravenosa
mAChR	Receptor muscarínico de acetilcolina
MAI	Índice de adecuación de los medicamentos
MEC	Mini mental estate examination, versión en español
MMSE	Examen mini-mental de estado
nAChR	Receptor nicotínico de la acetilcolina
NFT	Tau y ovillos neurofibrilares
NMDA	Receptor N-metil-D-aspartato
NPI	Inventario neuropsiquiátrico
PIM	Medicamentos potencialmente inadecuados
PRM	Problemas relacionados con medicamentos
SC	Subcutánea
SEPG	Sociedad Española de Psicogeriatría
VaD	Demencia vascular
WHO	Organización Mundial de la Salud

SUMARIO

1. INTRODUCCIÓN	21
<hr/>	
1.1. Envejecimiento de la población	21
1.2. Demencia.....	21
1.2.1. Definición y prevalencia	21
1.2.2. Tipos de demencia	23
1.2.2.1. Enfermedad de Alzheimer.....	24
1.2.2.2. Demencia vascular	30
1.2.2.3. Demencia mixta.....	31
1.2.2.4. Demencia por cuerpos de Lewy (DLB).....	31
1.2.2.5. Demencia frontotemporal (FTD).....	32
1.3. Síntomas conductuales y psicológicos (BPSD)	33
1.3.1. Definición y prevalencia	33
1.3.2. Abordaje BPSD	35
1.3.2.1. Tratamientos no farmacológicos	35
1.3.2.2. Tratamiento farmacológico	36
1.3.2.3. Contenciones físicas.....	81
1.3.3. Abordaje integral del paciente con demencia y BPSD.....	81
1.3.3.1. Atención farmacéutica.....	81
1.3.3.2. Seguridad en la utilización de medicamentos	83
2. OBJETIVOS	93
<hr/>	
2.1. Objetivo principal	93
2.2. Objetivos secundarios.....	93

3. MATERIAL Y MÉTODOS	97
<hr/>	
3.1. Tipo de estudio	97
3.2. Lugar de la intervención.....	97
3.3. Aspectos éticos	97
3.4. Estudio retrospectivo	98
3.4.1. Diseño	98
3.4.2. Obtención de datos	98
3.4.2.1. Criterios de inclusión.....	98
3.4.2.2. Criterios de exclusión.....	98
3.4.3. Variables de estudio.....	98
3.5. Estudio prospectivo	100
3.5.1. Diseño	100
3.5.2. Obtención de datos	100
3.5.2.1. Criterios de inclusión.....	100
3.5.2.2. Criterios de exclusión.....	100
3.5.3. Variables de estudio.....	101
3.5.4. Recogida de datos y procedimiento.....	104
3.5.5. Análisis estadístico	107
4. RESULTADOS	111
<hr/>	
4.1. Estudio retrospectivo	111
4.1.1. Características de los pacientes y comorbilidad	111
4.1.2. Características de la prescripción.....	112
4.2. Estudio prospectivo intervención.....	115
4.2.1. Características generales	115
4.2.2. Síntomas conductuales y neuropsiquiátricos	119

4.2.3. Problemas relacionados con la medicación (PRM) e intervenciones farmacéuticas.....	120
4.2.4. Criterio MAI.....	123
4.2.5. Carga anticolinérgica DBI	124
4.2.6. Eventos adversos relacionados con medicación EAM....	124
4.2.6.1. EAM-Caídas	128
5. DISCUSIÓN	133
<hr/>	
5.1. Objetivo principal.....	133
5.1.1. Prescripción inadecuada	133
5.1.2. Problemas relacionados con la medicación	135
5.1.3. Psicofármacos	136
5.1.4. Fármacos con carga anticolinérgica.....	136
5.1.5. Seguridad	138
5.1.5.1. EAM	138
5.1.5.2. Caídas	139
5.2. Objetivos secundarios	141
5.2.1. Descripción de la población.....	141
5.2.1.1. Polifarmacia.....	141
5.2.1.2. Síndromes geriátricos	141
5.2.1.3. Tipo de demencia	142
5.2.1.4. Duración del ingreso.....	142
5.3. Limitaciones del estudio.....	143
6. CONCLUSIONES	147
<hr/>	
7. BIBLIOGRAFÍA	151
<hr/>	

8. ANEXO A 189

8.1. Autorización Agencia Española del Medicamento AEMPS	189
8.2. Autorización Departament de Salut Generalitat de Catalunya	191
8.3. Aprobación del Comité Ètic d'Investigació Clínica de la Fundació Unió Catalana Hospitals (CEIC 14/42)	193
8.4. Aprobación por parte del Comité de Bioética de la Universidad de Barcelona	194
8.5. Documento información al paciente o cuidador sobre la inclusión al estudio y consentimiento informado	195
8.6. Tests y escalas	198
8.6.1. Barthel test.....	198
8.6.2. Test GDS-FAST Escala de deterioro global	200
8.6.3. Test de Pfeiffer	203
8.6.4. MEC	204
8.6.5. NPI.....	206
8.6.6. Algoritmo de Naranjo	207
8.6.7. Schumock-Thornton test para la preventabilidad de EAM	208
8.6.8. EAM severidad.....	209
8.6.9. Downton Escala de riesgo de caídas	210
8.6.10. Tinnetti	211

9. ANEXO B 215

9.1. Estudio retrospectivo	215
9.2. Estudio prospectivo intervención.....	221
9.3. Estudio prospectivo seguridad	227

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

TABLAS

Tabla 1: Antipsicóticos incluidos en la guía farmacoterapéutica del centro donde se realiza el estudio. Ficha técnica AEMPS.	44
Tabla 2: Benzodiazepinas incluidas en la guía farmacoterapéutica del centro donde se realiza el estudio. Ficha técnica AEMPS.	56
Tabla 3: Antidepresivos incluidos en la guía farmacoterapéutica del centro donde se realiza el estudio. Ficha técnica AEMPS.	66
Tabla 4: Características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos en el estudio retrospectivo.	112
Tabla 5: Características basales de los pacientes incluidos en el estudio prospectivo.	116
Tabla 6: Tipo de demencia y características funcionales y cognitivas de los pacientes.	117
Tabla 7: Características de las intervenciones.	121
Tabla 8: Problemas relacionados con la medicación PRM (ASHP Classification).	121
Tabla 9: Características de los PRM según la clasificación ATC Anatomical Therapeutic Chemical Classification System.	122
Tabla 10: Distribución de adecuación de la prescripción de los pacientes según MAI.	123
Tabla 11: Distribución de medicamentos de alto riesgo de caída según escala Downton.	129
Tabla 12: Comparativa resultados MAI centro 2015-2016 (Mestres et al., 2018) y unidad de psicogeriatría estudio prospectivo.	134

FIGURAS

Figura 1: Esquema del procedimiento del estudio y recogida de datos.....	106
Figura 2: Distribución de la prescripción de benzodiazepinas y otros hipnóticos y sedantes.	113
Figura 3: Distribución de la prescripción de antipsicóticos.	114
Figura 4: Distribución de la prescripción de antidepresivos.	114
Figura 5: Diagnósticos registrados según ICD-10 International Classification of Diseases, 10th Revision.	118
Figura 6: Distribución de BPSD por paciente.	120
Figura 7: Distribución de EAM (no caídas) por grupo principal anatómico y grupo terapéutico.	125
Figura 8: Distribución de los EAM excepto caídas.	127

1_ INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Envejecimiento de la población

El desarrollo socioeconómico que se ha producido a nivel mundial durante los últimos 50 años ha dado lugar un aumento de la supervivencia global, resultando en un envejecimiento de la población mundial (Organización Mundial de la Salud (WHO), Informe mundial sobre el envejecimiento y la salud, 2015). Este cambio demográfico será mayor en los próximos años, por lo que será prioritario focalizar esfuerzos en el cambio de modelo sanitario e investigación. Se estima que para 2050 la población mundial mayor de 60 años será de 2.000 millones (WHO, World Population Aging 2009).

En respuesta a este desafío se ha establecido la línea de Salud, cambio demográfico y bienestar como una prioridad en la investigación e innovación (I+D) en el marco de Horizon 2020 (Horizon 2020, Health, Demographic Change and Wellbeing). Su objetivo es mantener a las personas mayores activas e independientes por más tiempo y apoya el desarrollo de intervenciones nuevas, más seguras y más efectivas. La investigación e innovación en esta área se focaliza en la mejora de la comprensión de las causas y los mecanismos que subyacen en el mantenimiento de la salud, el envejecimiento saludable y las enfermedades; mejorar nuestra capacidad de controlar la salud y prevenir, detectar, tratar y controlar enfermedades; ayudar a las personas mayores a mantenerse activas y saludables; probar y demostrar nuevos modelos y herramientas para la salud y el cuidado.

1.2. Demencia

1.2.1. Definición y prevalencia

Con el aumento del envejecimiento, las enfermedades crónicas prevalentes en la población han aumentado, incluida la demencia. La demen-

cia afecta principalmente a las personas mayores, no siendo una parte normal del envejecimiento.

La demencia es un síndrome multietiológico, crónico, irreversible y de evolución lenta. Es un síndrome que afecta la memoria, el pensamiento, el comportamiento y la capacidad de realizar actividades cotidianas. El número actual de personas que viven con demencia en todo el mundo se estima en 35,6 millones (WHO Report 2012_Dementia a public health priority). Según WHO, este número se duplicará para 2030 y se triplicará para 2050. El número total de nuevos casos de demencia cada año en todo el mundo es de casi 7,7 millones, lo que implica un nuevo caso cada cuatro segundos. Según diferentes estimaciones, entre el 2% y el 10% de todos los casos de demencia comienzan antes de los 65 años. La prevalencia se duplica con cada incremento de cinco años en la edad a partir de los 65 años, siendo una de las principales causas de discapacidad en los últimos años de vida (WHO_the global burden of disease, 2008).

Se estima que el coste mundial de la demencia fue de 604 mil millones \$ US en 2010. Los costes directos de atención médica suponen únicamente el 16% del coste global. El resto es sufragado generalmente por los cuidadores y la familia. (WHO_ World Alzheimer' Report2010: global economic impact of dementia). En 2011, las Naciones Unidas adoptaron una "declaración política" sobre la enfermedad crónica no transmisible como la demencia y declararon que estas enfermedades constituyen uno de los principales desafíos para el siglo XXI. (Political Declaration of the High-level Meeting of the General Assembly on the Prevention and Control of Non-communicable Diseases, 19-20 September 2011).

Por todas estas razones, WHO declaró la demencia como una prioridad en salud pública (WHO Report, 2012_ Dementia: a public health priority. World Health Organization and Alzheimer's Disease International). (World Alzheimer's Report, 2009).

En Cataluña, igualmente, se ha producido una reducción progresiva de la mortalidad y un aumento de la esperanza de vida (Departament de Salut, 2013_ Departament de Salut. Análisis de la mortalidad; 2013 Pla de Salut, 2016-2020). En el período 2010-2013, la mortalidad estandarizada por edad disminuyó en un 8.5%, mientras que la esperanza de vida aumentó en un año, tanto para hombres como para mujeres. Según datos de la Generalitat de Cataluña, la prevalencia de personas con enfermedad de Alzheimer en Cataluña fue de 112000 en 2014 (Guies mèdiques de la societat catalana de neurologia, 2015).

Actualmente no existen tratamientos ni para curar ni alterar de manera efectiva el curso de la demencia, aunque se están investigando nuevos tratamientos, que se encuentran en diferentes fases de ensayo clínico. Sin embargo, existen otras acciones que se pueden llevar a cabo para mejorar la calidad de vida de las personas con demencia, sus cuidadores y sus familias.

Los objetivos principales para el cuidado de la demencia son conseguir un diagnóstico temprano, optimizar la salud física, cognición y el bienestar, detectar y tratar los síntomas conductuales y psicológicos y proporcionar información y apoyo a largo plazo a los cuidadores.

1.2.2. Tipos de demencia

Existen diferentes tipos de demencias. Estas pueden clasificarse en primarias, vasculares o secundarias. Dentro de estos grupos las más prevalentes y en orden de frecuencia son la enfermedad de Alzheimer (EA), la demencia vascular (VaD), la demencia por cuerpos de Lewy (DLB) y la demencia frontotemporal (FTD) (Gil Gregorio y Martín Sánchez, 2006).

Las estimaciones de la proporción de casos de demencia atribuibles a cada uno de estos tipos deben interpretarse con precaución ya que se centran principalmente en diagnósticos clínicos basados en patrones típicos de inicio y evolución. Es difícil, particularmente en estudios epi-

demiológicos, recopilar toda la información necesaria para un diagnóstico de subtipo preciso.

Las patologías mixtas son mucho más comunes que las “puras” (Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study (MRC CFAS), 2001), como se desprende de estudios realizados postmortem en pacientes con demencia (1050 individuos) el 93% presentaban patología de Alzheimer pero solo el 43% era “pura” (Jellinger, 2006). Además, la relación entre la EA y el síndrome de demencia es menos clara de lo que se pensaba anteriormente. Algunas personas con patología avanzada no desarrollan demencia, y la enfermedad cerebrovascular puede ser un cofactor determinante del inicio de la demencia (Snowdon et al., 1997). Por lo tanto, las estimaciones de la proporción de casos representados por la EA, VaD, demencia mixta, DLB, FTD y otras demencias representan la importancia relativa de estas diferentes patologías.

1.2.2.1. Enfermedad de Alzheimer

La EA fue descrita y diagnosticada por primera vez por el Dr. Alois Alzheimer en 1906, dando cuenta de ello en la 37ª Reunión de Psiquiatras del Sudoeste de Alemania en Tübingen con el trabajo “A peculiar severe disease process of the cerebral cortex” (Hippius y Neundorfer, 2003). La EA es la causa más común de demencia en todo el mundo (Dementia Fact sheet N°362) y en nuestra área (Gascón-Bayarri et al., 2007), representando hasta el 60-70% de los casos de demencia (NICE-SCIE guideline, 2007) y pareciendo afectar en mayor proporción a las mujeres. La media en tiempo de supervivencia después del inicio de la demencia oscila entre 3.3 y 11.7 años (Todd et al., 2013).

La patogénesis de la EA continua sin estar completamente dilucidada, aunque todas sus formas parecen compartir la sobreproducción y/o la disminución del aclaramiento de péptidos beta amiloides.

La patogénesis de EA también implica una segunda proteína, tau. Tau es una proteína asociada a los microtúbulos que ayuda en el ensamblaje y la estabilización de estos. En la EA, la proteína tau se hiperfosforila y se agrega para formar una tau de filamentos helicoidales emparejados, un componente principal de los ovillos neurofibrilares dentro del citoplasma neuronal (Kosik et al., 1986). La acumulación de esta proteína alterada es tóxica para las neuronas en modelos experimentales. Por otro lado, diversos estudios han propuesto la transmisión de formas patológicas de tau entre las neuronas para explicar la propagación de la enfermedad de Alzheimer en el cerebro, que sigue una progresión distinta a lo largo de las regiones cerebrales a medida que avanza la enfermedad (Guo y Lee, 2011; Iba et al., 2013; Medina y Avila, 2014).

Otros cambios neuropatológicos involucrados comprenden déficit de acetilcolina, excitotoxicidad por glutamato, neuroinflamación y pérdida neuronal generalizada.

Por orden de prevalencia/importancia, los factores de riesgo no adquiridos asociados a la EA son, aparte de la edad que es el factor principal, antecedentes familiares de demencia (Alzheimer de inicio temprano), presentar mutaciones heredadas de forma dominante en los genes que afectan el amiloide en el cerebro y el alelo apolipoproteína E (APOE) épsilon 4 (e4).

En cuanto a los factores de riesgo adquirido se incluye factores como traumatismos cerebrales, factores de riesgo de tipo vascular como la hipertensión, la dislipemia, la enfermedad cerebrovascular, metabolismo alterado de la glucosa y factores que directamente contribuyan a la generación de depósitos amiloides. Muchos de estos factores de riesgo parecen ser más relevantes cuando están presentes hacia los 50 años (Gottesman et al., 2017). Debido a que estos factores se pueden alterar, algunos autores enfatizan en la importancia de la prevención y el desarrollo de políticas en salud pública (Smith y Yaffe, 2014; Banerjee S, 2013).

1.2.2.1.1. Tratamiento farmacológico EA

Las dianas terapéuticas actuales para el tratamiento farmacológico de la EA, intentan contrarrestar diferentes factores relacionados con el establecimiento de enfermedad. Podemos clasificarlos en:

- **Dianas con tratamientos farmacológicos comercializados:**
 - Mejora de la función colinérgica. Se ha observado que los pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) tienen un contenido cerebral reducido de acetilcolina transferasa, lo que se traduce en una disminución de la síntesis de acetilcolina y en una función colinérgica cortical alterada. Los inhibidores de la colinesterasa (donepezil, rivastigmina y galantamina) aumentan la transmisión colinérgica al inhibir la colinesterasa en la hendidura sináptica y proporcionan un modesto beneficio sintomático en algunos pacientes con demencia.
 - Disminución de la toxicidad por glutamato. Memantina es un antagonista del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA). El mecanismo de acción de memantina es diferente al de los agentes colinérgicos; actúa como neuroprotector. El glutamato es el principal neurotransmisor excitador de las neuronas corticales y del hipocampo. Uno de los receptores activados por el glutamato es el receptor NMDA, que está involucrado en el aprendizaje y la memoria (Danysz y Parsons, 1998). El exceso de estimulación de NMDA puede ser inducido por otros mecanismos como la isquemia y conducir a excitotoxicidad, lo que sugiere que los agentes que bloquean la estimulación patológica de los receptores NMDA resultarían neuroprotectores (Lancelot y Beal, 1998). Además, la función fisiológica de las neuronas restantes podría restaurarse, dando como resultado a una mejoría sintomática. (Kornhuber et al., 1994).

- **Dianas con tratamientos farmacológicos no comercializados y/o en fase de experimentación:**
 - Mejora de la respuesta de acetilcolina utilizando antagonistas del receptor 5-HT₆. El sistema de neurotransmisores serotoninérgicos se ve perjudicado en la EA. La modulación de esta vía serotoninérgica, se considera que puede tener valor terapéutico tanto a nivel cognitivo como a nivel del comportamiento (control de la ansiedad y efecto antidepressivo) como se ha visto en fases preclínicas con roedores y primates (Upton et al., 2008).
 - Mejora de la respuesta de acetilcolina mediante antagonistas del receptor histaminérgico H₃. Los receptores de Histamina H₃ están ampliamente distribuidos en el sistema nervioso central. El bloqueo de este receptor aumenta la liberación pre-sináptica de histamina y otros neurotransmisores incluyendo acetilcolina (Passani y Blandia, 1998).
 - Mejora de la respuesta de acetilcolina por $\alpha 7$ agonistas nicotínicos del receptor de acetilcolina ($\alpha 7$ nAChR). La medicación actual está dirigida a mejorar la señalización colinérgica para el tratamiento de déficits cognitivos y deterioro de la memoria como ocurre en la EA. La familia del receptor nicotínico de la acetilcolina (nAChR) y la familia de receptores muscarínicos de la acetilcolina (mAChR) son dianas terapéuticas para incrementar la acetilcolina en el cerebro (Lombardo y Maskos, 2015). Un ejemplo de ello es la galantamina, utilizada para el tratamiento de la EA moderada-grave y que ha demostrado actividad como potenciador alostérico de los receptores nicotínicos en neuronas colinérgicas para aumentar la liberación de acetilcolina y actuar como inhibidor de la acetilcolinesterasa (Woodruff-Pak et al., 2001).

- Vía de la deposición péptido β -amiloide ($A\beta$) como causa inicial de EA. Según la hipótesis $A\beta$, la toxicidad relacionada con $A\beta$ es la causa principal de la disfunción sináptica y posterior neurodegeneración característica de la EA (Selkoe y Hardy, 2016). $A\beta$ se deriva de la proteína precursora de amiloide (APP) mediante dos complejos enzimáticos, β -secretasa y γ -secretasa (Graham et al., 2017). Por lo tanto, β - y γ -secretasa se configuran como dianas terapéuticas para desarrollo de nuevos fármacos y anticuerpos monoclonales para reducir la deposición de $A\beta$ (Graham et al., 2017).
- Inhibición de la producción de $A\beta$ por inhibidores de β -secretasa. (Hardy y Selkoe, 2002).
- Inhibición de la producción de $A\beta$ con inhibidores de la γ -secretasa o moduladores la γ -secretasa. Se trata de un complejo de proteasa que contiene cuatro subunidades (McCarthy et al., 2009). Cada subunidad se considera diana con potencial terapéutico para modular la producción de $A\beta$ o aumentar el aclaramiento de $A\beta$.
- Mejora la eliminación de $A\beta$ mediante inmunoterapia pasiva. La inmunización pasiva anti- $A\beta$ es la estrategia más avanzada para tratar la EA. Algunos fármacos ejemplo de ello como Bapineuzumab (Vandenberghe et al., 2016) o Aducanumab (Sevigny et al., 2016).
- Vía tau y ovillos neurofibrilares (NFT) (Lace GL et al., 2007). Se están desarrollando diferentes estrategias:
 - La proteína tau puede causar alteraciones de los microtúbulos que conducen a la degeneración neuronal que, como se ha visto, está ligada a diferentes enfermedades neurodegenerativas, entre ellas la EA.

- Mejora de la estabilización de microtúbulos por estabilizadores de tau.
- Prevención de la agregación de tau.
- Mejora del aclaramiento de tau fosforilado con inmunoterapia.
- Disminución de la neuroinflamación en la enfermedad de Alzheimer. Después de A β y tau NFT, la neuroinflamación es uno de los hallazgos neuropatológicos que han sido relacionados con la EA. El cerebro en la EA presenta signos relacionados con la inflamación rodeando las placas amiloides. Los estudios preclínicos y clínicos indican una fuerte asociación entre la hiperactivación de microglia en las placas amiloides y la progresión EA (Graham et al., 2017).
- Nuevos enfoques terapéuticos por otros mecanismos:
 - Inmunoglobulina intravenosa (IGIV).
 - Insulina nasal. Se ha demostrado que las áreas del cerebro afectadas en pacientes con EA muestran disminución en la concentración de insulina y aumento del número de receptores de insulina (Frolich et al., 1999).
 - Inhibidores de canales de calcio. La evidencia epidemiológica muestra que la hipertensión mantenida aumenta el riesgo de demencia. Siguiendo esta hipótesis se ha ensayado con nilvadipina (nilvadipina es un bloqueador de los canales de calcio para el tratamiento de la hipertensión) observando que reduce los niveles de A β en el cerebro y mejora el aclaramiento de A β . (Paris et al., 2011; Lawlor et al., 2014).

1.2.2.2. Demencia vascular

La demencia vascular (VaD) fue descrita por Binswanger y Alzheimer por primera vez a finales del siglo XIX (Chui, 2000). También fueron reconocidos y descritos una variedad de mecanismos patológicos subyacentes, incluido el papel de padecer múltiples infartos e isquemia crónica. A pesar de este gran interés, ciertos problemas impiden el avance hacia un mayor conocimiento, principalmente por no existir criterios patológicos para el diagnóstico de VaD, como los hay para la EA. Existe una serie de criterios clínicos para el diagnóstico, pero están poco validados. El término demencia vascular hace referencia al deterioro cognitivo global originado por la existencia de enfermedad vascular cerebral de tipo isquémico o hemorrágico, es un síndrome de etiopatogenia multifactorial y heterogéneo.

VaD es la segunda forma más común de demencia después de la EA y representa del 10 al 20 por ciento de los casos en Europa (Lobo et al., 2000).

Respecto a la etiología y fisiopatología de la VaD se consideran al menos tres entidades patológicas comunes que contribuyen sustancialmente (Kalaria, 2012):

- Grandes infartos arteriales, generalmente corticales, a veces también o exclusivamente subcorticales.
- Microinfartos de arterias pequeñas, corticales y mayoritariamente subcorticales, que afectan los ganglios basales, el caudado, el tálamo y la cápsula interna, así como el cerebelo y el tronco cerebral (Arvanitakis et al., 2011).
- Isquemia subcortical crónica que ocurre en la distribución de pequeñas arterias en la sustancia blanca periventricular y conduce a la pérdida selectiva de elementos tisulares en orden de su vulnerabilidad selectiva: neuronas, oligodendrocitos, axones mielinizados, astrocitos y células endoteliales (Chui, 2000).

1.2.2.3. Demencia mixta

Demencia mixta hace referencia a la concurrencia de EA y VaD. Muy a menudo es difícil distinguir EA y VaD, y mucho menos determinar cuál es etiológicamente más importante cuando ambas patologías están presentes. Algunos estudios han hallado que alrededor de un tercio de los pacientes diagnosticados con VaD presentaron también patología EA en la autopsia (Kalaria y Ballard, 1999) y al contrario estudios postmortem de pacientes diagnosticados de EA que en el 57% de los casos también presentaban patología cerebrovascular asociada (Jellinger, 2006).

1.2.2.4. Demencia por cuerpos de Lewy (DLB)

Descrito por primera vez en la década de 1960, el término demencia por cuerpos de Lewy fue utilizado por primera vez en el First International Workshop of the Consortium on Dementia with Lewy Bodies (McKeith et al., 1996).

La demencia con cuerpos de Lewy (DLB) se reconoce cada vez más clínicamente como el segundo tipo más común de demencia degenerativa después de la (EA). En estudios basados en la población y en la clínica, la DLB representa aproximadamente del 4 al 26 por ciento de los casos de demencia (Van Jones y O'Brien, 2014; Zaccai et al., 2005). La prevalencia de DBL en Cataluña en mayores de 70 años es de alrededor del 1%, es decir, alrededor del 8,9% de las demencias (Gascón-Bayarri et al., 2007).

Los cuerpos de Lewy son inclusiones neuronales redondas, eosinofílicas e intracitoplasmáticas.

En la DLB, los cuerpos de Lewy corticales se encuentran en las capas corticales profundas en todo el cerebro, especialmente en los lóbulos frontal y temporal anterior, la circunvolución cingulada y la ínsula. La patología de DLB y la demencia de la enfermedad de Parkinson (DEP)

son similares, sin embargo se han observado varias anomalías estructurales y neuroquímicas distintivas de DLB.

Además de la demencia, las características clínicas diferenciales incluyen: alucinaciones visuales, parkinsonismo, fluctuaciones cognitivas, disautonomía, trastornos del sueño y sensibilidad neuroléptica (McKeith et al., 1996).

Los factores de riesgo para DLB no están ampliamente estudiados, pero parecen superponerse con muchos de los factores de riesgo conocidos para la EA y la enfermedad de Parkinson (EP) (Boot et al., 2013). Al igual que la EP, pero en contraste con la EA, la DLB es más común en hombres, con una proporción de hombres a mujeres 4:1 (Savica et al., 2013). Otros factores de riesgo compartidos con la EP pueden incluir antecedentes familiares de EP, consumo bajo o escaso de cafeína, mayor nivel educativo y antecedentes de ansiedad o depresión, aunque este último podría considerarse como síntoma preclínico de la enfermedad en lugar de un verdadero factor de riesgo (Boot et al., 2013).

1.2.2.5. Demencia frontotemporal (FTD)

La demencia frontotemporal (FTD) es una de las causas más comunes de demencia de aparición temprana, que ocurre con una frecuencia similar a la EA en pacientes menores de 65 años (Ratnavalli et al., 2002). Un estudio en el Prat de Llobregat (Barcelona) en personas mayores de 70 años mostró una prevalencia de 0.3% (Gascón-Bayarri et al., 2007).

Los factores de riesgo asociados a la demencia frontotemporal (FTD) son de componente hereditario. Un historial de demencia o las condiciones psiquiátricas están presentes en el 40 por ciento de los pacientes, pero sin un patrón de herencia claro (Grossman, 2002; Hodges et al., 2004), se presenta mayoritariamente en hombres con una proporción 14:3 (Ratnavalli et al., 2002). La patología macroscópica de FTD incluye atrofia simétrica o asimétrica en los lóbulos frontal y/o temporal. Los

hallazgos característicos microscópicos incluyen la microvacuolación y la pérdida neuronal, acompañados por neuronas inflamadas, pérdida de mielina y gliosis astrocítica. Además, se observan inclusiones de proteínas anormales en el citoplasma y/o núcleos de células neuronales y/o gliales (Grossman, 2002; Hodges et al., 2004).

1.3. Síntomas conductuales y psicológicos (BPSD)

1.3.1. Definición y prevalencia

El deterioro cognitivo en pacientes con demencia generalmente se asocia a síntomas conductuales y psicológicos (BPSD). Aunque los datos son variables, de manera general, se estima que los síntomas de tipo conductual o neuropsiquiátrico podrían presentarse en el 60-80% de los pacientes con demencia en la comunidad y en más del 80% de los pacientes ingresados en instituciones (Olazarán-Rodríguez et al., 2012; Robles et al., 2012; Zuidema et al., 2007). Estos síntomas pueden aparecer de forma diversa, en cualquier etapa evolutiva de la enfermedad y habitualmente, se presentan de forma múltiple y oscilante. En diferentes estudios se pone de manifiesto que es una de las principales causas de admisión prematura en instituciones (Hajek et al., 2015; Luppá et al., 2010). No obstante, la mayor parte de la investigación realizada hasta ahora en demencia, se ha centrado en el desarrollo de tratamientos para el deterioro cognitivo de los pacientes.

El inicio del desarrollo, comprensión, sistematización, diagnóstico y tratamiento de BPSD en contexto de demencia se podrían establecer en dos reuniones de consenso de la Asociación Internacional de Psicogeriatría (IPA) celebradas en 1996 y 1999. La segunda de estas reuniones se definió el término de síntomas psicológicos y conductuales de la demencia (BPSD) para englobar los "síntomas de alteración de la percepción, el contenido del pensamiento, el estado de ánimo o la conducta, que ocurren con frecuencia en los pacientes con demencia (Finkel y Cooler, 1996).

En estas reuniones se consensuaron diversas clasificaciones que dividían estos síntomas en dos grandes grupos; síntomas conductuales que se identifican mediante la observación del paciente (agresividad física, inquietud, agitación, el vagabundeo, las conductas culturalmente inapropiadas, la desinhibición sexual) y los síntomas psicológicos que se identifican habitualmente mediante la entrevista con el paciente y el cuidador e incluyen la ansiedad, el estado de ánimo depresivo, las alucinaciones y la alteración del pensamiento.

Los BPSD afectan profundamente la calidad de vida de las personas con demencia y sus cuidadores. Las alteraciones del comportamiento comúnmente alcanzan su punto máximo al final de la tarde o al anochecer, un fenómeno que a menudo se conoce como "Sundown". Esta alteración afecta hasta dos tercios de los pacientes con demencia y está estrechamente relacionada con ritmos circadianos alterados (Ancoli-Israel et al., 2003; Evans, 1987; Volicer et al., 2001). Los factores de riesgo incluyen poca exposición a la luz, alteraciones del sueño y cierta medicación como por ejemplo antidepresivos (Martin et al., 2000). Gracias a los avances en técnicas de neuroimagen se pueden definir sustratos neuroanatómicos para algunos de estos comportamientos; en particular, el hemisferio derecho y el lóbulo frontal derecho parecen tener un papel importante en la regulación de ciertos comportamientos (Rosen et al., 2005).

La presencia de síntomas neuropsiquiátricos conduce a un mayor deterioro funcional en pacientes con demencia y deterioro cognitivo (Peters et al., 2006; Scarmeas et al., 2007). La presencia de delirios o las alucinaciones se asocian con un mayor riesgo de deterioro cognitivo y funcional; las alucinaciones predicen la institucionalización y la muerte (Scarmeas et al., 2005).

1.3.2. Abordaje BPSD

En relación al abordaje de estos síntomas BPSD podemos clasificar las diferentes estrategias en tratamientos no farmacológicos y tratamiento farmacológico.

1.3.2.1. Tratamientos no farmacológicos

La primera opción de tratamiento para los síntomas psicológicos y conductuales en contexto de demencia son los tratamientos no farmacológicos. La evidencia creciente sugiere que una variedad de medidas no farmacológicas pueden ser efectivas para reducir la agitación y la ansiedad en pacientes con demencia (Gitlin et al., 2012; Ayalon et al., 2006; Gitlin et al., 2010; Moniz Cook et al., 2012).

Una revisión sistemática de 2014 de las intervenciones no farmacológicas para la agitación en la demencia incluyó 33 ensayos randomizados con al menos 45 participantes; fueron intervenciones efectivas en uno o más ensayos la implementación de actividades como la musicoterapia, intervenciones sensoriales como el masaje y el entrenamiento en habilidades de comunicación para cuidadores (Livingston et al., 2014). En su mayor parte, los ensayos demostraron ser positivos y hubo evidencia de beneficio a corto plazo pero no a largo plazo, o no se incluyeron resultados de seguimiento a largo plazo.

Las intervenciones conductuales emplean diferentes estrategias y técnicas. Se establece como principal estrategia identificar cualquier evento que genere agitación, determinar si se puede anticipar, por otro lado evitar desencadenantes ambientales, como un cambio repentino en el entorno (Ayalon et al., 2006; Moniz Cook et al., 2012).

Otras estrategias como el entrenamiento físico combinado con la educación del cuidador puede mejorar los resultados en pacientes con EA (Teri et al., 2003).

Además de estas actividades, se puede formar a los cuidadores en estrategias de distracción y reorientación, rutinas estructuradas y proporcionar respuestas tranquilas y tranquilizadoras cuando los pacientes parecen ansiosos.

Otras estrategias para abordar las alteraciones del sueño-vigilia, incluido el insomnio, se centran en establecer y mantener tiempos constantes de sueño y vigilia así como incorporar más exposición a la luz natural y brillante durante la primera parte del día (Martin et al., 2000).

1.3.2.2. Tratamiento farmacológico

La mayoría de las guías y protocolos clínicos para el tratamiento de síntomas y comportamientos psicológicos en pacientes con demencia aconsejan como primera opción que los tratamientos sean no farmacológicos. La opción de abordaje de estos síntomas de manera farmacológica se debería realizar una vez han fallado las medidas no farmacológicas y como última opción.

No obstante, el tratamiento farmacológico, principalmente con antipsicóticos, es el más utilizado para el tratamiento de estos síntomas tal como se desprende de revisiones sistemáticas y metaanálisis de ensayos randomizados y controlados analizados por el grupo Cochrane Dementia and Cognitive improvement (Ballard et al., 2006). En estos estudios se muestra un beneficio muy discreto de estos fármacos para esta indicación. Debido principalmente a las dificultades en la aplicación y la necesidad de una herramienta específica en los abordajes no farmacológicos, la urgencia y la gravedad de los síntomas, especialmente la agitación y la agresión, hace que el uso de tratamientos farmacológicos se posicione finalmente en la práctica como primera opción (Keenmon y Sultzer, 2013).

Añadido a lo anterior también se observa por parte de algunos investigadores una gran variabilidad en la utilización de estos fármacos en los diferentes centros donde se atienden o residen pacientes geriatri-

cos (Chen et al., 2010; Cioltan et al., 2017). Por lo que se ha de tener en cuenta otros factores que condicionan la prescripción de estos fármacos, en el abordaje de BPSD. La evidencia disponible pone de manifiesto que esta variación no solo está relacionada con la gravedad de los síntomas neuropsiquiátricos de los pacientes (Nijk et al., 2009), sino que está también relacionada con la política de prescripción de medicamentos del centro (Wood-Mitchell et al., 2008), la carga asistencial, la ansiedad del personal responsable del enfermo o unidad (Zuidema et al., 2010), el tipo de demencia y la aplicación de intervenciones psicosociales (Zuidema et al., 2011).

1.3.2.2.1. Antipsicóticos

En el manejo de los síntomas conductuales el grupo de fármacos más utilizados son los antipsicóticos, con la recomendación de que se deben utilizar cuando los procedimientos no farmacológicos no son efectivos y por tiempos no prolongados (Banerjee, 2009).

Como grupo los antipsicóticos son los más estudiados en el tratamiento de los síntomas conductuales en contexto de demencia. Algunos autores ponen de manifiesto que entre el 37.2%-47.8% de los pacientes con demencia y mayores de 75 años reciben tratamiento antipsicótico por un tiempo superior a 120 días (Olfson et al., 2015). En Cataluña se calcula que en el año 2016 cerca de 90000 pacientes de más de 70 años recibieron antipsicóticos, mayoritariamente antipsicóticos atípicos (80%). También se ha observado que la prescripción de estos aumenta con la edad, ya que se estimó que entre los pacientes mayores de 90 años el 20,91% estaban tomando antipsicóticos (Generalitat de Catalunya_Riscos de l'ús d'antipsicòtics en gent gran, 2016).

El tratamiento con antipsicóticos en estos pacientes requiere un protocolo específico que permita racionalizar su empleo y reducirlo a situaciones estrictamente necesarias, evaluando periódicamente la necesidad de su mantenimiento y la seguridad del tratamiento.

Las principales características de estos fármacos se encuentran descritas en la Tabla 1. Se recogen las cuestiones más importantes a tener en cuenta en la prescripción de estos fármacos, se seleccionan los antipsicóticos incluidos en la guía farmacoterapéutica del centro donde se realiza el estudio.

1.3.2.2.1.1. Antipsicóticos clásicos

Dentro del grupo de los antipsicóticos típicos o clásicos destaca el uso de haloperidol. Los resultados obtenidos del análisis de diferentes ensayos aleatorizados, controlados con placebo, con asignación oculta, donde se evaluaron la demencia y la agitación de los pacientes (Lonergan et al., 2002) establecen que haloperidol puede ser efectivo para el tratamiento de la agresividad en pacientes con demencia, pero menos eficaz para el control de la agitación, y debido a sus efectos adversos (extrapiramidales) sugieren limitar su uso habitual para el tratamiento de la agitación en estos pacientes (Lonergan et al., 2002). Por todo ello, la recomendación sobre el uso de haloperidol es utilizarlo únicamente en situaciones de 'urgencia' en el contexto de un delirio muy grave o agitación cuando no es posible el uso de otros antipsicóticos por vía oral y siendo utilizado puntualmente en la administración intravenosa o intramuscular.

1.3.2.2.1.2. Antipsicóticos atípicos

Hay diferentes estudios sobre el uso de los antipsicóticos atípicos en el tratamiento de varias manifestaciones de trastornos conductuales en pacientes con demencia, en los que se evidencia que los beneficios y riesgos son diferentes según el fármaco (Maher et al., 2011; Maglione et al., 2011). La risperidona, la olanzapina y el aripiprazol mostraron cierto beneficio en el tratamiento de estos trastornos y la quetiapina mostró beneficio en el tratamiento de la ansiedad generalizada. La risperidona, la olanzapina, la quetiapina, y el aripiprazol han sido los antipsicóticos más estudiados y por tanto de los que más datos clínicos se dispone

para apoyar su utilización (Maher et al., 2011; Maglione et al., 2011). En estos ensayos con risperidona, olanzapina, quetiapina y aripiprazol el rango de duración del tratamiento va desde 2 días hasta 1 año (Maher et al., 2011).

Estos estudios concluyen recomendando en general el uso de antipsicóticos atípicos para el abordaje de los BPSD, aunque destacan la eficacia discreta frente a placebo (Maher et al., 2011; Maglione et al., 2011). De estos fármacos únicamente la Risperidona, ha sido aprobada para el tratamiento de los trastornos conductuales en pacientes con demencia por la (AEMPS) Agencia Española de Medicamento y Producto Sanitario (AEMPS, 2007), específicamente su indicación en la ficha técnica es para el tratamiento a corto plazo (hasta 6 semanas) de agresión persistente en pacientes con demencia EA de moderada a grave que no responden a otras medidas no farmacológicas y cuando existe el riesgo de daño a ellos mismos o al entorno. Risperidona es el fármaco que ha demostrado más eficacia en todas las esferas (agitación, psicosis y trastornos conductuales globales) y por ello es el de elección en estos pacientes. Otro de los fármacos que ha demostrado cierta evidencia es Olanzapina, es efectiva frente la agitación relacionada con demencia, a pesar de mostrar poca eficacia frente a placebo. En referencia a aripiprazol resulta un fármaco efectivo en el tratamiento general de los trastornos conductuales aunque el efecto es muy leve en referencia a psicosis o agitación. La Quetiapina en lo que se refiere al tratamiento general de los trastornos conductuales, demostró un efecto menor obteniendo además resultados mixtos en cuanto a eficacia en psicosis y agitación.

En lo referente a estudios comparativos encontramos algunos ensayos clínicos en que se comparan antipsicóticos atípicos entre ellos (Maher et al., 2011; Schneider_a et al., 2006). Uno de los ensayos investigó la risperidona en comparación con la olanzapina y con placebo, mien-

tras que otro investigó la risperidona en comparación con quetiapina. Ambos estudios dieron lugar a resultados no concluyentes.

Probablemente uno de los estudios más importantes en referencia a los antipsicóticos atípicos fue el estudio CATIE-AD (Schneider^b et al., 2006). En este estudio se investigó el uso de antipsicóticos atípicos (risperidona, olanzapina, quetiapina) versus placebo, el tiempo de duración del tratamiento antes de la retirada por falta de eficacia o eventos adversos en los pacientes con alteraciones del comportamiento en la EA. Los pacientes incluidos en el ensayo estaban viviendo en casa o en centros asistidos. Se observó que las tasas de interrupción por cualquier motivo no difieren significativamente entre los grupos de tratamiento (olanzapina: 80%, quetiapina: 82%, risperidona: 77% y placebo: 85%). Sin embargo, encontramos resultados secundarios importantes. La risperidona y la olanzapina mostraron un tiempo superior hasta la interrupción del tratamiento en cuanto a la eficacia respecto a quetiapina o placebo. En el análisis de las puntuaciones del NPI (Neuropsychiatric Inventory) mostraron ser estadísticamente diferente con olanzapina y la risperidona versus placebo. Sin embargo, la conclusión generalizada del estudio fue que no se encontró un medicamento superior en resultados en comparación a los demás o frente a placebo.

Un aspecto de los más relevantes respecto a la utilización de estos fármacos en este grupo de población es la seguridad y es el factor limitante de su utilización. Además, en los últimos años varios estudios han demostrado que los antipsicóticos clásicos y atípicos aumentan el riesgo de mortalidad y los eventos adversos cerebrovasculares en pacientes con demencia (AEMPS, 2004; AEMPS; 2008). Entre los diferentes de antipsicóticos se ha observado en un estudio retrospectivo con 33604 pacientes incluido que el riesgo de mortalidad en pacientes con demencia es 1,5 veces mayor con el tratamiento con haloperidol con respecto a los antipsicóticos atípicos, y especialmente mayor en los primeros 30 días disminuyendo posteriormente de manera significativa y

brusca. Entre los otros agentes, las diferencias de riesgo de mortalidad fueron significativas en los primeros 120 días y disminuyeron en los 60 días posteriores durante el seguimiento de 180 días (Kales et al., 2012).

Dado que la mayoría de los antipsicóticos en pacientes con demencia se utilizan como medicamentos 'Fuera de indicación', presentan una asociación importante de efectos adversos y eficacia clínica bastante modestas o moderadas, numerosas asociaciones y comités de expertos recomiendan la necesidad de establecer guías y protocolos de práctica clínica que faciliten y racionalicen esta prescripción tanto para pacientes que residen en la comunidad como en pacientes institucionalizados en residencias, donde el uso de antipsicóticos puede llegar a suponer un problema de mayor magnitud (Alexopoulos et al., 2004; Bannerjee., 2009; Maher et al 2011; Keenmon et al., 2013; Cioltan et al., 2017). Por otro lado se promueve la disminución del uso de antipsicóticos incluyéndolos como fármacos inadecuados en pacientes geriátricos y con la recomendación de restringirlos a los casos estrictamente necesarios, donde sí pueden tener un efecto positivo (Campanelli et al., 2012, GAO, 2015, Banerjee, 2009). Debido a esta falta de consenso en el manejo de los antipsicóticos para BPSD se ha generado una gran variabilidad en su uso.

Por otro lado, el tratamiento antipsicótico iniciado para BPSD a menudo se continúa crónicamente (Gustafsson et al., 2013; Olfson et al., 2015), a pesar de la falta de indicación para un tratamiento continuo para muchos pacientes, debido principalmente a que las características conductuales de la demencia cambian con el tiempo a medida que la enfermedad progresa (Jost y Grossberg, 1996).

Asimismo, las revisiones y otros estudios recientes como el estudio HALT (Brodaty et al., 2018), sugieren que la retirada progresiva de antipsicóticos en pacientes con demencia, una vez estabilizada, pocas veces implica reaparición o exacerbación de los síntomas que motivaron su

indicación, recomendando por lo tanto su revisión sistemática y retirada progresiva (Declercq et al., 2013).

Una mención especial en referencia a la seguridad y efectos adversos merece la DLB. La sintomatología DLB puede explicarse en parte por la destrucción extensa de las vías dopaminérgicas y acetilcolinérgicas causada por la neurodegeneración. Por esta razón, los pacientes con DLB son especialmente vulnerables a las acciones antidopaminérgicas y anticolinérgicas de la mayoría de los antipsicóticos convencionales, lo que hace que el tratamiento de los síntomas psicóticos de la DLB sea extremadamente difícil. Los pacientes son particularmente sensibles al desarrollo de síntomas extrapiramidales y también a la complicación potencialmente fatal de la sensibilidad neuroléptica, que afecta a aproximadamente el 50% de los pacientes con DLB (Baskys, 2004).

Por lo tanto, existe una necesidad de fármacos antipsicóticos con menor capacidad de producir efectos extrapiramidales y afinidad reducida por los receptores de dopamina y acetilcolina. La olanzapina parece ser mal tolerada y la risperidona se ha asociado con un alto riesgo de síndrome neuroléptico maligno. El uso de la clozapina sigue siendo controvertido debido a su potente acción anticolinérgica y al riesgo de agranulocitosis. Se ha demostrado que la quetiapina reduce las manifestaciones psiquiátricas de DLB sin causar sensibilidad neuroléptica o aumentar el desarrollo de síntomas extrapiramidales (Baskys, 2004). El resto de los antipsicóticos no deben usarse en pacientes con demencia por cuerpos de Lewy.

En ocasiones, no se puede utilizar ningún antipsicótico para esta enfermedad.

Otras revisiones y metaanálisis incluyen otros fármacos para el manejo en DLB como donepezilo, rivastigmina o memantina controlando tanto los aspectos cognitivos como los conductuales. Por otro lado también

describen cierta evidencia en otros fármacos como gabapentina, levodopa, rotigotina, modafinilo, duloxetina o clonazepam (Stinton et al., 2015).

Otro caso similar en la dificultad en el tratamiento y el control de los trastornos del comportamiento se produce con la FTD. En esta demencia es necesario recordar la posible disfunción dopaminérgica, que hace especialmente vulnerables a estos pacientes a los efectos extrapiramidales de los antipsicóticos (Mendez, 2009).

En caso que sea necesario utilizar los antipsicóticos se disponen de pocos estudios, los mejores resultados se han obtenido con olanzapina incluso en tratamientos a largo plazo (Moretti et al., 2003), no obstante incluye también los riesgos a nivel de sus efectos metabólicos negativos en tratamientos de larga duración.

TABLA 1: Antipsicóticos incluidos en la guía farmacoterapéutica del centro donde se realiza el estudio. Ficha técnica AEMPS.

PRINCIPIO ACTIVO	ESPECIALIDAD GUÍA FARMACOTERAPÉUTICA	VIA ADMINISTRACIÓN	INDICACIÓN AEMPS	CONTRAINDICACIÓN	RAM	INTERACCIONES IMPORTANTES
Clorpromazina	Largactil® gotas 40 mg / ml	Oral	Estados de agitación psicomotriz: psicosis agudas, crisis maníacas, accesos delirantes, síndromes confusionales, procesos psicogeriátricos, etc. / Procesos psicóticos: esquizofrenia, síndromes delirantes crónicos.	Tratamiento con Escitalopram o citalopram / Coma barbitúrico y etílico / Riesgo de glaucoma ángulo agudo/Riesgo de retención urinaria ligada a problemas uretroprostáticos /Agentes dopaminérgicos / Antecedentes agranulocitosis / Intolerancia al gluten.	Sedación, hipotensión ortostática y moderadamente anticolinérgicos y síntomas extrapiramidales.	<p>Combinaciones contraindicadas: Medicamentos dopaminérgicos (quinagolida, cabergolina), sin incluir agentes antiparkinsonianos dopaminérgicos, están contraindicados. Citalopram y escitalopram.</p> <p>Combinaciones no recomendadas: Fármacos que aumentan QT, antiparkinsonianos, litio, alcohol, antidiabéticos.</p>
	Largactil® ampollas 25 mg / 5 ml	IM, IV intermitente, IV continua				
Levomepromazina	Sinogan® comprimidos recubiertos 25mg - 100mg	Oral	Estados de ansiedad (de cualquier origen) / Estados de agitación y excitación psicomotriz / Estados depresivos / Psicosis agudas y crónicas / Trastornos del sueño / Algias graves.	Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes / Riesgo de glaucoma de ángulo estrecho / Riesgo de retención urinaria ligada a problemas uretroprostáticos / Enfermedad de Parkinson / Antecedentes de agranulocitosis, de porfiria / Asociación con levodopa/Ingesta de alcohol.	<p>Efectos anticolinérgicos: Sequedad mucosas, estreñimiento (riesgo fecalomas en ancianos), taquicardia sinusal, visión borrosa, retención urinaria, deterioro cognitivo, disminución umbral convulsivo, riesgo de precipitación glaucoma ángulo estrecho.</p> <p>También Sedación, ganancia de peso, hipotensión, hipotensión ortostática, mareo, insuficiencia cardíaca, afectación cognitiva como principales moderado síntomas extrapiramidales.</p>	<p>Antiparkinsonianos/Depresores SNC/Sales de óxidos/ Antihipertensivos (mayor episodios hipotensión ortostática)/ Anticolinérgicos (efecto aditivo)/ Fármacos QT/Fármacos con metabolismo P450 2D6.</p>
	Sinogan® gotas 40mg / ml	Oral				
	Sinogan® ampollas 25mg / 1ml	IM , SC				

PRINCIPIO ACTIVO	ESPECIALIDAD GUÍA FARMACOTERAPÉUTICA	VIA ADMINISTRACIÓN	INDICACIÓN AEMPS	CONTRAINDICACIÓN	RAM	INTERACCIONES IMPORTANTES
Haloperidol	Haloperidol® ampollas 5 mg/ml	SC, IM, IV directa, IV intermitente	Delirios y alucinaciones en esquizofrenia aguda y crónica paranoia confusión aguda, alcoholismo (síndrome de Korsakoff) / Delirio hipocondríaco / Trastornos de la personalidad: paranoide, esquizoide, esquizotípica, antisocial, límite y otras personalidades Mania, demencia, retraso mental, alcoholismo / Trastornos de la personalidad: obsesivo-compulsiva, paranoide, histriónica y otras personalidades / Agitación, agresividad y conductas de evitación en pacientes geriátricos / Trastornos de la conducta y del carácter en niño / Movimientos coreicos / Hipo persistente / Tics, tartamudeo y síntomas del síndrome de Gilles de la Tourette y coreas relacionadas.	Hipersensibilidad al haloperidol o alguno de los excipientes / Estado comatoso / Depresión del SNC producida por el alcohol u otros medicamentos depresores / Enfermedad de Parkinson / Lesión ganglios basales.	Síntomas extrapiramidales y en menor proporción sedación, hipotensión ortostática, anticolinérgicos.	Medicamentos con alargamiento QT y fármacos que se metabolizan mediante el P450 2D6.
	Haloperidol® comprimidos 10mg	Oral				
	Haloperidol® gotas 2 mg / ml					
Olanzapina	Olanzapina EFG® comprimidos recubiertos 2,5mg - 7.5mg	Oral	Esquizofrenia / Episodio maniaco moderado o grave / Recaída bipolar.	Riesgo glaucoma de ángulo estrecho / No se recomienda el uso de olanzapina para el tratamiento de la psicosis inducida por agonistas dopaminérgicos usados en pacientes con enfermedad de Parkinson / Se deben tomar precauciones en pacientes que presentan recuentos bajos de leucocitos y/o neutrófilos por cualquier motivo.	Principalmente anticolinérgicos y sedación, ganancia de peso, secreción de prolactina y moderado extrapiramidal e hipotensión ortostática.	Tabaco, carbamazepina, fluvoxamina disminuyen concentración olanzapina. No administrar con antiparkinsonianos.
	Olanzapina flas EFG® comprimidos bucodispersables 5mg - 10mg					
Quetiapina	Quetiapina EFG® comprimidos recubiertos 25mg - 100mg - 200mg - 300mg	Oral	Esquizofrenia / Episodio maniaco moderado a grave.	Inhibidores de las proteasas del VIH, agentes antifúngicos de tipo azol, eritromicina, claritromicina y nefazodona.	Sedación, ganancia de peso, hipotensión, mareos, insuficiencia cardíaca, afectación cognitiva y moderado anticolinérgicos e hipotensión ortostática, aumento de transaminasa.	Medicamentos de acción central y alcohol/ Contraindicado el uso concomitante con inhibidores de CYP3A4/ Tampoco está recomendado tomar zumo de pomelo durante el tratamiento con quetiapina/Precaución fármacos que causan desequilibrio electrolítico o aumentan el intervalo QT.

PRINCIPIO ACTIVO	ESPECIALIDAD GUÍA FARMACOTERAPÉUTICA	VIA ADMINISTRACIÓN	INDICACIÓN AEMPS	CONTRAINDICACIÓN	RAM	INTERACCIONES IMPORTANTES
Risperidona	Risperidona EFG® comprimidos recubiertos 0,5mg - 1mg - 3mg	Oral	Esquizofrenia / Episodios maníacos de moderados a graves asociados a los trastornos bipolares / Tratamiento a corto plazo (hasta 6 semanas) de la agresión persistente en pacientes con demencia tipo Alzheimer de moderada a grave que no responden a otras medidas no farmacológicas que un riesgo de daño para ellos mismos o para los demás.	El riesgo de accidente cerebrovascular fue significativamente mayor en pacientes con demencia mixta o vascular que en demencia de tipo Alzheimer. Pacientes con otros tipos de demencia que no sea la de tipo Alzheimer no deben ser tratados con risperidona.	Mayoritariamente hipotensión ortostática y disminución del umbral anticonvulsivante. S. extrapiramidal y secreción de prolactina moderado, también efectos anticolinérgicos.	Fenitoina, fenobarbital, fluoxetina, paroxetina, verapamilo, galantamina, donepezilo / Medicamentos prolongan el intervalo QT / Medicamentos que producen desequilibrio electrolítico (hipocalemia, hipomagnesemia), bradicardia o aquellos que inhiben el metabolismo hepático de risperidona / Risperidona puede antagonizar el efecto de la levodopa y otros agonistas de la dopamina / Carbamazepina.
	Risperidona EFG® solución 1mg / ml		Risperidona está indicado en el tratamiento sintomático a corto plazo (hasta 6 semanas) de la agresión persistente en los trastornos de la conducta en niños de 5 años de edad en adelante y adolescentes con un funcionamiento intelectual por debajo de la media o retraso mental diagnosticados de acuerdo al criterio DSM-IV.			

TABLA 1: Continuación.

PRINCIPIO ACTIVO	CAUSAS DESPRESCRIPCIÓN	COMPLICACIONES RETIRADA BRUSCA		SOBREDOSIS	RECOMENDACIÓN GERIATRIA
Clorpromazina					En los tratamientos prolongados se recomienda vigilancia de la presión ocular y control hematológico/ Síndrome neuroléptico maligno/ Accidente cerebrovascular: En ensayos clínicos randomizados frente a placebo de pacientes de edad avanzada con demencia y tratados con algunos fármacos antipsicóticos atípicos, se ha observado que el riesgo de episodios cerebrovasculares se triplica/ Prolongación del intervalo QT/ Pacientes con Parkinson/ Hiperglucemia o intolerancia a la glucosa/ Sedación, hipotensión/ Fallo hepático y/o renal grave no indicado.
Levomepromazina	Indicación o duración de tratamiento no adecuada: más de 3 meses con ausencia de síntomas o respuesta inadecuada. Efectos adversos (mayor riesgo en los ancianos).	Recaída (puede manifestar semanas o meses después).		Síndrome Parkinson grave, convulsiones, coma. No existe antídoto específico. En caso de intoxicación aguda, pueden administrar medicamentos para controlar los síntomas, adecuados a la intensidad o la persistencia de las perturbaciones funcionales y perfusiones venosas de analépticos cardiovasculares. Además del tratamiento sintomático, se procederá a la monitorización continua respiratoria y cardíaca (por riesgo de prolongación del intervalo QT) hasta que se resuelva la condición del paciente.	Pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia, tratados con medicamentos antipsicóticos, presentan un mayor riesgo de muerte. Sind extrapiramidal. Potencia anticolinérgica Muy elevada. Contraindicado en Parkinson.
Haloperidol	El tratamiento crónico de síntomas conductuales o neurosiquiátricos asociados a la demencia en pacientes ancianos ha asociado a incremento del riesgo de ictus y mortalidad.	Síntomas de retirada, incluyendo náuseas, vómitos, sudoración, e insomnio, síntomas psicóticos y discinesias de retirada.		Síndrome extrapiramidal grave (rigidez muscular, temblor), hipotensión, sedación. Casos graves: sedación, depresión respiratoria, hipotensión hasta casi coma. Tratamiento lavado gástrico, respiración asistida en su caso. No utilizar adrenalina.	El uso de antipsicóticos en pacientes ancianos con demencia, se ha asociado con un incremento de la mortalidad.
Olanzapina				Taquicardia, agitación/agresividad, disartria, síntomas extrapiramidales diversos y reducción del nivel de conciencia desde la sedación hasta el coma. Delirio, convulsiones, coma, posible síndrome neuroléptico maligno, depresión respiratoria, aspiración, hipertensión o hipotensión, arritmias cardíacas (<del 2% de los casos de sobredosis) y parada cardiopulmonar. No hay un antídoto específico para olanzapina. No se recomienda la inducción de la emesis. Para el tratamiento de la sobredosis se pueden utilizar procedimientos estándar (lavado gástrico, administración de carbón activo).	Aunque de forma general no se recomienda la administración de una dosis inicial inferior (5 mg/día), esta reducción de la dosis se debe considerar en el tratamiento de pacientes de 65 años o mayores cuando los factores clínicos lo requieran.

PRINCIPIO ACTIVO	CAUSAS DESPRESCRIPCIÓN	COMPLICACIONES RETIRADA BRUSCA		SOBREDOSIS	RECOMENDACIÓN GERIATRIA
<p>Quetiapina</p>	<p>Indicación o duración de tratamiento no adecuada: más de 3 meses con ausencia de síntomas o respuesta inadecuada.</p> <p>Efectos adversos (mayor riesgo en los ancianos).</p>	<p>Recaída (puede manifestar semanas o meses después).</p> <p>Síntomas de retirada, incluyendo náuseas, vómitos, sudoración, e insomnio, síntomas psicóticos y discinesias de retirada.</p>		<p>Se han producido notificaciones de sobredosis con quetiapina sola que causaron la muerte o coma. Adicionalmente: prolongación del QT, convulsiones, estado epiléptico, rbdomiólisis, depresión respiratoria, retención urinaria, confusión, delirio y / o agitación. Los pacientes con enfermedad cardiovascular grave preexistente podrían presentar un mayor riesgo de efectos de sobredosis. No antídoto específico. En casos de signos graves, se debe considerar la posible implicación de varios medicamentos, se recomienda procedimientos de cuidados intensivos, incluyendo el establecimiento y mantenimiento de una vía aérea abierta que asegure la oxigenación y ventilación adecuadas y la monitorización y soporte del sistema cardiovascular. Lavado gástrico puede estar indicado en intoxicaciones graves, y si fuera posible, realizar en una hora después de la ingestión. Se debe considerar la administración de carbón activado/ Se debe tratarse la hipotensión resistente con las medidas apropiadas pero evitar la epinefrina y dopamina, ya que la estimulación beta puede empeorar la hipotensión en el marco de un bloqueo alfa inducido por quetiapina.</p>	<p>Hipotensión ortostática y mareo asociado que, como la somnolencia. (Caídas), Quetiapina no está aprobada para el tratamiento de la psicosis relacionada con demencia/ Se ha observado un aumento de aproximadamente 3 veces en el riesgo de aparición de acontecimientos adversos cerebrovasculares en pacientes con demencia. Se ha notificado disfagia con quetiapina. La aclaración plasmático medio de quetiapina se redujo en un 30% -50% en sujetos ancianos en comparación con pacientes más jóvenes/ No se ha evaluado la eficacia y seguridad en pacientes mayores de 65 años con episodios depresivos en el marco del trastorno bipolar. PARKINSON: En los tests preclínicos predictivos de SEP, quetiapina no es similar a los antipsicóticos estándares y posee un perfil atípico. Quetiapina sólo origina una catalepsia ligera a dosis efectivas de bloqueo del receptor D2 de dopamina e, igualmente, tras la administración crónica, demuestra selectividad por el sistema límbico produciendo un bloqueo de despolarización de las neuronas mesolímbicas, pero no de las nigrostriatales que contienen dopamina.</p>
<p>Risperidona</p>	<p>El tratamiento crónico de síntomas conductuales o neuropsiquiátricos asociados a la demencia en pacientes ancianos ha asociado a incremento del riesgo de ictus y mortalidad.</p>			<p>Somnolencia y sedación, taquicardia e hipotensión, y síntomas extrapiramidales. En casos de sobredosis, prolongación del QT y convulsiones. Se ha notificado torsade de pointes asociada a la sobredosis combinada de risperidona y paroxetina. Hay que obtener y mantener una vía respiratoria clara y garantizar que la oxigenación y la ventilación sean adecuadas. Se considerará la posibilidad de realizar un lavado gástrico (tras la intubación si el paciente estuviera inconsciente) y de administrar carbón activado y un laxante sólo cuando el tiempo transcurrido después de la ingesta del fármaco haya sido menor de 1 hora. El control cardiovascular debe comenzar inmediatamente e incluir un control electrocardiográfico continuo para detectar posibles arritmias. No hay ningún antídoto específico para risperidona. Por lo tanto, se aplicarán las medidas de apoyo adecuadas. La hipotensión y el fracaso circulatorio deben tratarse con medidas terapéuticas adecuadas, como administración de líquidos por vía intravenosa y / o de simpaticomiméticos.</p>	<p>Pacientes con otros tipos de demencia que no sea la de tipo Alzheimer no deben ser tratados con risperidona. Se recomienda valorar los beneficios y riesgos del uso de risperidona en pacientes de edad avanzada con demencia, considerando los factores predictivos de riesgo de ictus en cada paciente.</p> <p>Risperidona sólo debe utilizarse a corto plazo en caso de agresión persistente en pacientes con demencia tipo Alzheimer de moderada a severa, como complemento de los tratamientos no farmacológicos la eficacia haya sido limitada o nula, y cuando haya el riesgo de daño para el paciente o para los demás. Precaución Aumento de la mortalidad CON furosemida concomitante.</p>

1.3.2.2.2. Benzodiazepinas

Las benzodiazepinas son a menudo los fármacos de elección para la agitación y la agresividad en los pacientes adultos jóvenes. En los pacientes con demencia también se utilizan ampliamente para la agitación y la agresión, especialmente cuando se produce por la noche. Sin embargo, no hay ensayos controlados aleatorizados para apoyar esta práctica, sólo algunos casos (Alexopoulos et al., 2004).

La limitada disponibilidad de datos es secundario a que las benzodiazepinas aumentan la confusión, aumentan el riesgo de caídas, excepcionalmente, pueden incluso causar excitación paradójica, lo que empeora el cuadro clínico general del paciente. Siempre que sea posible, estos fármacos se deben evitar en el tratamiento de la agitación y la agresión en contexto de demencia (Figura 2).

Existe cierta controversia respecto a la asociación entre la utilización de benzodiazepinas y el riesgo de demencia. Los datos disponibles actualmente resultan contradictorios. En un estudio de casos y controles de casi 1796 adultos con edad superior a 66 años, con un primer diagnóstico de EA y seguidos durante mínimo 6 años en Canadá (7184 pacientes control). El uso de benzodiazepinas durante más de 180 días se asoció con un aumento de 1,5 veces en el riesgo de EA después de ajustar múltiples posibles factores de confusión, incluida la ansiedad, depresión e insomnio (Billioti de Gage et al., 2014). Se observó un efecto dosis-respuesta, con una exposición más prolongada y un mayor riesgo con los fármacos de semivida de eliminación más larga.

Sin embargo, otros estudios observacionales que incluían un número elevado de pacientes (26459 para el primer estudio y 3434 pacientes en el segundo) no han podido encontrar una asociación significativa entre el uso de benzodiazepinas a largo plazo y la demencia (Imfeld et al., 2015; Gray et al., 2016).

Estos estudios concluían que el aumento de riesgo de demencia relacionado con el uso de benzodiazepinas en los estudios anteriores se debía únicamente a una distorsión producida por el uso de benzodiazepinas en una fase clínica temprana de la demencia.

Las principales características de las benzodiazepinas incluidas en la guía farmacoterapéutica del centro donde se realiza el estudio, se exponen en la Tabla 2.

TABLA 2: Benzodiazepinas incluidas en la guía farmacoterapéutica del centro donde se realiza el estudio. Ficha técnica AEMPS.

PRINCIPIO ACTIVO	ESPECIALIDAD GUÍA FARMACOTERAPÉUTICA	VIA ADMINISTRACIÓN	INDICACIÓN AEMPS	CONTRAINDICACIÓN	RAM	INTERACCIONES IMPORTANTES
Alprazolam	Alprazolam EFG® comprimidos 0,25mg - 0,5mg	Oral y sublingual	Trastornos por ansiedad generalizada y ansiedad asociada a síntomas de depresión y en el tratamiento de trastornos por angustia con o sin agorafobia. Sólo están indicadas para el tratamiento de un trastorno intenso, que limita la actividad del paciente o lo somete a una situación de estrés importante.	Hipersensibilidad al alprazolam o a alguno de los excipientes. Hipersensibilidad a las benzodiazepinas. Insuficiencia respiratoria severa. Síndrome de apnea del sueño. Insuficiencia hepática grave. Miastenia grave. Glaucoma de ángulo estrecho.		
Diazepam	Diazepam prodes® comprimidos 2,5mg	Oral y sublingual	Supresión sintomática de la ansiedad, la agitación y la tensión psíquica debidas a estados psiconeuróticos y trastornos situacionales transitorios. En pacientes con deprivación alcohólica, puede ser útil para el alivio sintomático de la agitación aguda, el temblor y las alucinaciones. Es un coadyuvante del dolor músculo - esquelético debido a espasmos o patología local (inflamación de músculos o articulaciones, traumas, etc.). Espasticidad originada por afectaciones de las interneuronas espinales y supraespinales, tales como parálisis cerebral y paraplejía, así como en la atetosis y el síndrome de rigidez generalizada. Trastornos convulsivos, pero no como tratamiento único.	Miastenia grave. Hipersensibilidad a las benzodiazepinas. Insuficiencia respiratoria severa. Síndrome de apnea del sueño. Insuficiencia hepática severa.	Confusión, mareo, sedación, amnesia, disminución de la concentración, deterioro cognitivo, afectaciones memoria, capacidad emocional, habilidades de conducción y riesgo de caídas.	Farmacocinéticas: Aumentan las concentraciones de Benzodiazepina: Eritromicina, Isoniacida, Ketoconazol, Dextropropoxifeno, Omeprazol, Betabloqueantes, Anticonceptivos. Disminuyen la concentración plasmática de BNZ: Antiácidos, barbitúricos, Carbamazepina, Levodopa, cafeína, tabaco. Farmacodinámicas: Aumentan los efectos depresor SNC: Antidepresivos, neurolépticos, Anticonvulsivantes, antihistamínicos, opiáceos y alcohol.
	Diazepam EFG® comprimidos 5mg	Oral				
	Valium® ampollas 10mg 2mL	IM, IV directa y intermitente				
	Stesolid® microenemas 5mg - 10mg	Rectal				
Lorazepam	Lorazepam EFG® comprimidos 1mg - 5mg	Oral	Todos los estados de ansiedad, incluyendo la ansiedad ligada a los procedimientos quirúrgicos y/o diagnósticos, y en preanestesia. Neurosis. Tensiones psíquicas. Hiperemotividad. Trastornos del sueño. Trastornos psicósomáticos. Las benzodiazepinas sólo están indicadas para el tratamiento de un trastorno intenso, que limita la actividad del paciente o lo somete a una situación de estrés importante.	Hipersensibilidad al lorazepam o alguno de los excipientes. Hipersensibilidad a las benzodiazepinas. Miastenia grave. Insuficiencia respiratoria grave. Síndrome de apnea del sueño. Insuficiencia hepática grave.		

PRINCIPIO ACTIVO	ESPECIALIDAD GUÍA FARMACOTERAPÉUTICA	VIA ADMINISTRACIÓN	INDICACIÓN AEMPS	CONTRAINDICACIÓN	RAM	INTERACCIONES IMPORTANTES
Lormetazepam	Lormetazepam EFG® comprimidos 1mg - 2mg	Oral	Tratamiento de corta duración del insomnio. Las benzodiazepinas sólo están indicadas para el tratamiento de un trastorno intenso, que limita la actividad del paciente o lo somete a una situación de estrés importante.	Hipersensibilidad al lormetazepam o a alguno de los excipientes. Hipersensibilidad a las benzodiazepinas. Miastenia gravis. Insuficiencia respiratoria grave (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave). Síndrome de apnea del sueño. Intoxicación aguda con alcohol, hipnóticos, analgésicos o medicamentos psicotrópicos (neurolepticos, antidepresivos, litio). Insuficiencia hepática severa.	Confusión, mareo, sedación, amnesia, disminución de la concentración, deterioro cognitivo, afectación memoria, capacidad emocional, habilidades de conducción y riesgo de caídas.	<p>Farmacocinéticas: Aumentan las concentraciones de Benzodiazepina: Eritromicina, Isoniacida, Ketoconazol, Dextropropoxifeno, Omeprazol, Betabloqueantes, Anticonceptivos.</p> <p>Disminuyen la concentración plasmática de BNZ: Antiácidos, barbitúricos, Carbamazepina, Levodopa, cafeína, tabaco.</p> <p>Farmacodinámicas: Aumentan los efectos depresor SNC: Antidepresivos, neurolepticos, Anticonvulsivantes, antihistamínicos, opiáceos y alcohol.</p>
	Noctamid® gotas 2,5mg / ml					
Midazolam	Midazolam EFG® ampollas 15mg / 3ml	IM, SC, IV intermitente	<p>Para los adultos:</p> <p>Sedación consciente: - Antes y durante procedimientos diagnósticos o terapéuticos con o sin anestesia local.</p> <p>Anestesia: - Premedicación antes de la inducción de la anestesia. - Inducción de la anestesia. - Como componente sedante en la anestesia combinada.</p> <p>Sedación en unidades de cuidados intensivos.</p>	<p>Uso de este medicamento para pacientes con hipersensibilidad conocida a las benzodiazepinas o a algún componente del producto.</p> <p>Uso de este medicamento para la sedación consciente de los pacientes con insuficiencia respiratoria grave o depresión respiratoria aguda.</p>	Confusión, mareo, sedación, amnesia, disminución de la concentración, deterioro cognitivo, afectación memoria, capacidad emocional, habilidades de conducción y riesgo de caídas.	<p>Farmacocinéticas: Aumentan las concentraciones de Benzodiazepina: Eritromicina, Isoniacida, Ketoconazol, Dextropropoxifeno, Omeprazol, Betabloqueantes, Anticonceptivos.</p> <p>Disminuyen la concentración plasmática de BNZ: Antiácidos, barbitúricos, Carbamazepina, Levodopa, cafeína, tabaco.</p> <p>Farmacodinámicas: Aumentan los efectos depresor SNC: Antidepresivos, neurolepticos, Anticonvulsivantes, antihistamínicos, opiáceos y alcohol.</p>
	Dormicum® comprimidos 7,5mg	Oral	Tratamiento a corto plazo del insomnio. Las benzodiazepinas sólo están indicadas para el tratamiento de un trastorno intenso, que limita la actividad del paciente o lo somete a una situación de estrés importante.	Hipersensibilidad a las benzodiazepinas o a alguno de los excipientes: Miastenia gravis / Insuficiencia respiratoria grave / Síndrome de apnea del sueño / iños / Insuficiencia hepática grave / Tratamiento concomitante con ketoconazol, itraconazol, voriconazol, inhibidores de la proteasa del VIH incluyendo las formulaciones de inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir.		

PRINCIPIO ACTIVO	ESPECIALIDAD GUÍA FARMACOTERAPÉUTICA	VIA ADMINISTRACIÓN	INDICACIÓN AEMPS	CONTRAINDICACIÓN	RAM	INTERACCIONES IMPORTANTES
Zolpidem	Zolpidem EFG® comprimidos recubiertos 10mg	Oral	Tratamiento a corto plazo del insomnio. Las benzodiazepinas y derivados sólo están indicadas para el tratamiento de un trastorno intenso, que limita la actividad del paciente o lo somete a una situación de estrés importante.	Insuficiencia hepática grave. Hipersensibilidad a zolpidem o alguno de los excipientes. Síndrome de apnea del sueño. Miastenia grave. Insuficiencia respiratoria grave. Niños y adolescentes menores de 18 años.	Confusión, mareo, sedación, amnesia, disminución de la concentración, deterioro cognitivo, afectación memoria, capacidad emocional, habilidades de conducción y riesgo de caídas.	Rifampicina anula la acción de zolpidem e inhibidores CYP3A4 aumentan los niveles de zolpidem.
Clometiazol	Distraneurine® cápsulas 192mg	Oral	Tratamiento de la inquietud, agitación y estados confusionales en los ancianos. Alteraciones del sueño en la vejez. Síntomas de abstinencia en los alcohólicos, incluyendo delirium tremens. (En estos casos debe ser realizada una meticulosa vigilancia hospitalaria.	Sensibilidad conocida en clometiazol. Insuficiencia respiratoria aguda.	Efectos cardiovasculares: cardíacos potencialmente graves. Efectos gastrointestinales: salivación excesiva, riesgo hemorragia gastrointestinal. Efectos hepáticos. Efectos neurológicos. Efectos respiratorios: secreción bronquial excesiva, irritación nasal.	Propranolol para bradicardia importante ya que clometiazol aumenta la biodisponibilidad de propranolol. Cimetidina puede aumentar considerablemente el clometiazol. Con otros depresores SNC.

TABLA 2: Continuación.

PRINCIPIO ACTIVO	CAUSAS DESPRESCRIPCIÓN	COMPLICACIONES RETIRADA BRUSCA		SOBREDOSIS	RECOMENDACIÓN GERIATRIA	
Alprazolam	Alteraciones cognitivas y de la memoria. Aumento del riesgo de caídas y accidentes. Dependencia (> 3 meses de tratamiento) y tolerancia.	Cefaleas. Insomnio de rebote. Pérdida de apetito y peso. Dolores musculares. Irritabilidad. Ansiedad de rebote.		Sobredosis no presenta una amenaza vital a no ser que su administración se combine con otros depresores centrales (incluyendo alcohol). El manejo clínico de la sobredosis de cualquier medicamento, siempre debe tener en cuenta la posibilidad de que el paciente haya ingerido múltiples productos. Tras una sobredosis de benzodiazepinas, ha inducir el vómito (antes de una hora) si el paciente conserva la consciencia o realizarse un lavado gástrico con conservación de la vía aérea si está inconsciente. Si el vaciado gástrico no aporta ninguna ventaja, deberá administrarse carbón activado para reducir la absorción. Se debe prestar especial atención a las funciones respiratoria y cardiovascular si el paciente requiere ingreso en una unidad de cuidados intensivos. La sobredosificación con benzodiazepinas se manifiesta generalmente por diferentes grados de depresión del sistema nervioso central, que pueden ir desde somnolencia a coma. en casos moderados, los síntomas incluyen somnolencia, confusión y letargo; en casos más serios, pueden aparecer ataxia, hipotonía, hipotensión, depresión respiratoria, raramente coma y muy raramente muerte. Antídoto flumazenil.	Las benzodiazepinas pueden asociar con un mayor riesgo de caída debido a sus reacciones adversas que incluyen ataxia, debilidad muscular, mareo, somnolencia, fatiga; por ello se recomienda tratar con precaución a los pacientes de edad avanzada. Los pacientes de edad avanzada deben recibir una dosis menor.	
Diazepam						
Lorazepam						
Lormetazepam						
Midazolam						Pacientes geriátricos 4 veces t1 / 2 normal en IV y 2,5 veces más en oral.
Zolpidem						Se recomienda una dosis de 5 mg en pacientes de edad avanzada o debilidades que puedan ser especialmente sensibles a los efectos de zolpidem. Esta dosis se podría aumentar a 10 mg únicamente cuando la respuesta clínica sea inadecuada y el paciente tolere bien la medicación. La dosis total de zolpidem no debe exceder de 10 mg en ningún paciente.
Clometiazol						Ancianos: Su administración debe ser cuidadosa ya que puede estar aumentada la biodisponibilidad del clometiazol y retrasada su eliminación.

1.3.2.2.3. Antidepresivos

Después de los antipsicóticos, los antidepresivos son el grupo de fármacos más investigados para el tratamiento de los síntomas conductuales en contexto de demencia. En un análisis de Cochrane, se determinó que sólo 9 ensayos clínicos que incluían en total 692 paciente, tenían validez metodológica suficiente para poder incluirlos en el metaanálisis (Seitz et al., 2011).

De estos estudios incluidos cinco comparaban inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Encontraron resultados significativos sobre placebo para el tratamiento de la agitación, aunque este resultado se apoyaba mayoritariamente en uno de los ensayos. Respecto a los síntomas conductuales no se encontraron diferencias. Tampoco se encontraron diferencias frente a placebo en lo que se refiere a tasa de retirada del estudio debido a efectos adversos. Uno de los estudios comparó citalopram con risperidona y no encontraron diferencias significativas en ningún caso ni en eficacia ni en retirada del estudio por efectos adversos.

En tres estudios se compararon ISRS con antipsicóticos clásicos, sin encontrar ninguna diferencia significativa por lo que respecta a retirada del estudio o eficacia. Dos ensayos compararon trazodona con haloperidol sin encontrar diferencias de igual modo. Los ISRS sertralina y citalopram se asociaron con una reducción de los síntomas de agitación en comparación con el placebo en dos estudios. Ambos ISRS y trazodona parecen ser mejor tolerados que el resto en comparación con placebo, los antipsicóticos típicos y los antipsicóticos atípicos.

Hay pocos datos para apoyar la eficacia de otros ISRS (fluoxetina y paroxetina) e inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) (venlafaxina o duloxetina). Referente a la seguridad de este grupo encontramos como eventos adversos graves asociados con el uso de antidepresivos en la población de edad avanzada y con demen-

cia incluyen la hiponatremia, sangrado gastrointestinal, y las caídas y fracturas (Seitz et al., 2011). Por otra parte, la FDA anunció el 2012 limitaciones a citalopram secundaria a la preocupación sobre prolongación del intervalo QTc, limitando aún más la utilidad de este agente en el tratamiento de síntomas conductuales, especialmente en pacientes con enfermedad cardíaca coexistente (FDA, 2012).

En este grupo ISRS sin embargo encontramos cierto beneficio en la FTD, ya que pueden disminuir la desinhibición-impulsividad, las conductas repetitivas y los trastornos de la alimentación en el FTD (Mendez, 2009).

Las principales características de los antidepresivos incluidos en la guía farmacoterapéutica del centro donde se realiza el estudio, se exponen en la Tabla 3.

TABLA 3: Antidepresivos incluidos en la guía farmacoterapéutica del centro donde se realiza el estudio Ficha técnica AEMPS.

PRINCIPIO ACTIVO	ESPECIALIDAD GUÍA FARMACOTERAPÉUTICA	VIA ADMINISTRACIÓN	INDICACIÓN AEMPS	CONTRAINDICACIÓN	RAM	INTERACCIONES IMPORTANTES
Amitriptilina	Tryptizol ® comprimidos 10mg - 25mg - 50mg - 75mg	Oral	Tratamiento depresión / Enuresis nocturna / Tratamiento del dolor neuropático crónico.	Hipersensibilidad amitriptilina / os simultáneo IMAO / pacientes en fase aguda de recuperación IAM / Pacientes tomando cisaprida.	Efectos anticolinérgicos: Sequedad mucosas, estreñimiento (riesgo fecalomas en ancianos), taquicardia sinusal, visión borrosa, retención urinaria, deterioro cognitivo, disminución umbral convulsivo, riesgo de precipitación glaucoma ángulo estrecho. También sedación, ganancia de peso, hipotensión, hipotensión ortostática, mareo, insuficiencia cardíaca, afectación cognitiva.	Antidepresivos (sobre todo IMAO), guanetidina (pierde capacidad antihipertensiva), fármacos anticolinérgicos y simpaticomiméticos (aunque estos pacientes pueden presentar íleo parálitico por la interacción también hay pacientes que sufren hiperpirexia), depresores SNC, disulfiram (provoca delirio), más riesgo de convulsiones en pacientes con tramadol, fármacos potenciadores serotonina (sind. serotoninérgicos).
Clomipramina	Anafranil ® ampollas 25mg	IM	Depresión / trastorno obsesivo-compulsivo / fobias / crisis de angustia / síndrome narcolepsia con crisis de cataplejía.	Hipersensibilidad a clomipramina o excipientes o sensibilidad cruzada a antidepresivos tricíclicos. Tratamientos con IMAO (incluido moclobemida). IAM reciente, sind QT largo congénito.	Inquietud, insomnio, náuseas, diarrea.	Agentes anticolinérgicos / agentes serotoninérgicos / bloqueantes neuronales adrenérgicos / depresores del SNC / diuréticos / simpaticomiméticos / inhibidores MAO / ISRS / preparados tiroides.
	Anafranil ® drageas 10mg - 25mg - 75mg	Oral				
Citalopram	Citalopram EFG ® comprimidos 20mg	Oral	Episodios depresivos / Tratamiento trastorno de pánico.	Hipersensibilidad al p.a./ tratamiento con IMAO / linezolid / prolongación conocida del intervalo QT o sind. QT largo congénito. / Contraindicado con medicamentos que prolonguen el intervalo QT.	Dermatológicos: Diaforesis. Gastrointestinal: Estreñimiento, diarrea, náuseas, vómitos, xerostomía. Neurológico: Mareo, cefalea, insomnio, sedación, somnolencia, temblor. Psiquiátrico: Agitación cardiovasculares: Intervalo QT prolongado, torsades de pointes. Neurológico: Accidente cerebrovascular. Otros: Síndrome de serotoninérgico.	IMAO / fármacos con alteran el intervalo QT / Pimozida / buspirona / Selegilina / serotoninérgicos / Hierba de San Juan / AINESi anticoagulantes precaución.
Escitalopram	Cipralext ® comprimidos 10mg	Oral	Depresión mayor / trastorno angustia / ansietat social / ansiedad generalizada / trastorno obsesivo compulsivo.			

PRINCIPIO ACTIVO	ESPECIALIDAD GUÍA FARMACOTERAPÉUTICA	VIA ADMINISTRACIÓN	INDICACIÓN AEMPS		CONTRAINDICACIÓN	RAM	INTERACCIONES IMPORTANTES
Fluoxetina	Fluoxetina EFG® cápsulas 20mg	Oral	Depresión mayor / trastorno obsesivo compulsivo / bulimia nerviosa.		Hipersensibilidad al pan / IMAO.	<p>Común: Gastrointestinales: Diarrea, indigestión, pérdida de apetito, náuseas, xerostomía. Neurológico: Astenia, mareos, insomnio, somnolencia, temblor. Psiquiatría: Ansiedad, Nerviosismo. Respiratorio: Faringitis, rinitis.</p> <p>Grave: Cardiovascular: Prolongación del intervalo QT. Dermatológicos: Eritema multiforme. Endocrino metabólico: La hiponatremia. Hematológicas: Sangrado. Inmunológico: Reacción anafiláctica. Neurológicas: Convulsiones. Psiquiatría: Depresión, empeoramiento, manía, pensamientos suicidas, suicidio.</p> <p>Otros: Síndrome serotoninérgico.</p>	<p>IMAO / Fenitoina / Medicamentos serotoninérgicos / Litio y triptofano / tamoxifeno (disminuyendo la dosis de este) / anticoagulantes orales / terapia electroconvulsiva (TEC) / alcohol.</p>
Paroxetina	Paroxetina EFG® comprimidos 20mg	Oral	Depresión mayor / Trastorno obsesivo compulsivo / angustia / ansiedad social / de ansiedad generalizada.		<p>Hipersensibilidad al pan / IMAO / Tioridazina (torsades de points) / fármacos serotoninérgicos (SDM serotoninérgico / SDM neuroléptico maligno).</p> <p>Precaución: epilepsia, diabetes, glaucoma, hiponatremia, hemorragias.</p>	<p>Puede presentar efectos anticolinérgicos: Sequedad mucosas, estreñimiento (riesgo fecalomas en ancianos), taquicardia sinusal, visión borrosa, retención urinaria, deterioro cognitivo, disminución umbral convulsivo, riesgo de precipitación glaucoma ángulo estrecho.</p>	<p>Tamoxifeno (disminuye estos) / fármacos serotoninérgicos / Pimozida / Fosaprenavir / ritonavir / Proclitida / Metoprolol / alcohol / Precaución fármacos metabolizados CYP2D6 / anticoagulantes y antiagregantes.</p>

PRINCIPIO ACTIVO	ESPECIALIDAD GUÍA FARMACOTERAPÉUTICA	VIA ADMINISTRACIÓN	INDICACIÓN AEMPS		CONTRAINDICACIÓN	RAM	INTERACCIONES IMPORTANTES
Sertralina	Sertralina EFG® comprimidos 50mg - 100mg	Oral	Episodios depresivos mayores / prevención reaparición episodios depresivos mayores / angustia / TOC / ansiedad social / estrés post-traumático.		Hipersensibilidad / tratamiento con inhibidores MAO irreversible (esperar hasta 14 días para iniciar sertralina si previo IMAO y 7 días si previo sertralina y se quiere iniciar IMAO).	<p>Común: Gastrointestinales: Estreñimiento, diarrea, indigestión, náuseas, náuseas y vómitos. Neurológico: Mareos, dolor de cabeza, insomnio, somnolencia, temblor. Fatiga (10% a 16%).</p> <p>Grave: Dermatológicos: Síndrome de Stevens-Johnson. Endocrino metabólico: Hiponatremia. Gastrointestinal: Hemorragia gastrointestinal. Inmunológico: Anafilaxia. Musculoesquelético: Rabdomiólisis. Neurológicas: Convulsiones (poco frecuente). Psiquiatría: depresión, exacerbación, manía (raro), pensamientos suicidas (raro), suicidio (raro).</p> <p>Otros: Síndrome serotoninérgico.</p>	<p>IMAO / linezolid / Pimozida.</p> <p>Precauciones especiales: litio, fenitoina, triptanos, anticoagulantes.</p>
Trazodona	Deprax® comprimidos 100mg	Oral	Depresión mayor / estados de depresión ansiedad con o sin insomnio.		Hipersensibilidad a trazodona / intoxicación por alcohol o hipnóticos / IAM.	<p>Común: Gastrointestinal: Estreñimiento, diarrea, náuseas, vómitos, xerostomía. Musculoesquelético: Dolor de espalda. Neurológico: confusión, mareos, dolor de cabeza, insomnio, somnolencia. Oftálmico: Visión borrosa. Psiquiátrico: Nerviosismo. Fatiga.</p> <p>Grave: Cardiovascular: Arritmias, hipotensión, prolongación del intervalo QT, torsades de pointes. Inmunológico: Reacción de hipersensibilidad. Psiquiátrico: Pensamientos suicidas (raro), suicidio.</p> <p>Otros: Síndrome serotoninérgico.</p>	<p>Generales: intensificar efectos sedantes de antipsicóticos, hipnóticos, sedantes, ansiolíticos y antihistamínicos (se recomienda reducción de dosis) Metabolismo los antidepresivos s / acelera con anticonceptivos orales, fenitoina, carbamazepina y barbitúricos, / la cimetidina y algunos antipsicóticos inhiben el metabolismo de los antidepresivos. / Relajantes muscular, anestésicos / sdme. serotoninérgico: ATC, fluoxetina, IMAO / Hípoes ortostática fenotiazinas, / fármacos que alargando el QT.</p>

PRINCIPIO ACTIVO	ESPECIALIDAD GUÍA FARMACOTERAPÉUTICA	VIA ADMINISTRACIÓN	INDICACIÓN AEMPS		CONTRAINDICACIÓN	RAM	INTERACCIONES IMPORTANTES
Venlafaxina	Dobupal ® comprimidos 37,5mg - 50mg - 75mg	Oral	Depresión mayor tratamiento y prevención / ansiedad social.		Hipersensibilidad a pan o excipientes / IMAO.	<p>Muy frecuente: Cefalea: un efecto secundario menudo transitorio que es común en la mayoría de los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina y que más a menudo se produce al principio de la terapia o después de una alteración de la dosis. Náusea: un efecto adverso que es más común con la venlafaxina que con los ISRS. En general es transitorio y menos grave en los que reciben formulaciones de liberación prolongada. Insomnio, astenia (fatiga), mareos, somnolencia, sequedad bucal, sudación, pérdida de memoria.</p> <p>Frecuente: Estreñimiento, nerviosismo, visión anormal, hipertensión, parestesia, temblor, vasodilatación, vómitos, pérdida de peso, escalofríos, palpitaciones, confusión, despersonalización, aumento de la frecuencia urinaria, sueños anormales, sudoración, dificultad para orinar, aumento del colesterol sérico.</p>	<p>IMAO / linezolid / Pimozida. Precauciones especiales: litio, fenitoina.</p>
	Venlafaxina EFG ® cápsulas retard 75mg - 150mg						

PRINCIPIO ACTIVO	ESPECIALIDAD GUÍA FARMACOTERAPÉUTICA	VIA ADMINISTRACIÓN	INDICACIÓN AEMPS		CONTRAINDICACIÓN	RAM	INTERACCIONES IMPORTANTES
Mirtazapina	Mirtazapina EFG® comprimidos bucodispersables 15mg - 30mg	Oral	Tratamiento depresión mayor.		Hipersensibilidad a pan o excipientes / IMAO.	<p>Muy frecuente: alucinaciones visuales leves, aumento del apetito, sueños vívidos y / o pesadillas como resultado de administraciones continuas, ganancia de peso, aumento en la concentración de colesterol independiente de la ganancia de peso, somnolencia, especialmente en dosis bajas en las primeras semanas del tratamiento, mareo, incluyendo malestar y síntomas de resfriado, dolor de cabeza, hinchazón general o localizada, sequedad de boca.</p> <p>Poco frecuente: Manías, convulsiones y otros temblores, síndrome de las piernas inquietas, hormigueo, erupciones en la piel, dolor en las articulaciones y músculos, disminución o aumento de la presión arterial.</p>	<p>IMAO / linezolid / Pimozida. Precauciones especiales: litio, fenitoina, carbamazepina (CYP3A4).</p>

TABLA 3: Continuación.

PRINCIPIO ACTIVO	CAUSAS DESPRESCRIPCIÓN	COMPLICACIONES RETIRADA BRUSCA		SOBREDOSIS	RECOMENDACIÓN GERIATRIA	
Amitriptilina	Efectos adversos, no recomendados en pacientes con demencia , anticolinérgicos. Respuesta inadecuada, objeto de tratamiento o falta de indicación por cambio de estado de salud.	Recurrencia de la depresión subyacente y síndrome de retirada (molestias gastrointestinales, ansiedad, alteraciones del sueño, mareo, parestesias, etc.).		Tratamiento cambiando se recomienda contactar con el centro de toxicología. Sintomatología: alargamiento QT, arritmias, hipotensión severa, convulsiones, depresión SNC y coma. Otros signos de sobredosis: confusión, alteración de la concentración, alucinaciones visuales transitorias, pupilas dilatadas, irritación, reflejos hiperactivos, estupor, somnolencia, rigidez muscular, vómitos, hipotermia, hiperpirexia. Tratamiento: electrocardiograma y monitorización cardíaca mínimo durante 6 horas. desintoxicación gástrica (grandes volúmenes de lavado gástrico y carbón activado) y protección de las vías respiratorias.	Especialmente susceptibles a sufrir reacciones adversas, fundamentalmente agitación, confusión e hipotensión postural.	
Clomipramina				Anormalidades cardíacas y trastornos neurológicos. Síntomas aparecen en las 4 horas de la administración, máxima gravedad a las 24h. Debido a la absorción retrasada (efecto anticolinérgico), larga semi-vida y ciclo enterohepático del fármaco, el paciente puede estar en peligro 4-6 días. Tratamiento esencialmente sintomático y de apoyo. Estrecha vigilancia mínimo 72 h. lavado gástrico (con vómito si paciente consciente) si inconsciente asegurar primero vía respiratoria y no provocar vómito, estas medidas se pueden hacer hasta 12h después de la administración del fármaco ya que vaciado gástrico disminuido (efecto anticolinérgico). No recomendable el uso de fisostigmina ya que podría producirse una bradicardia grave, asistolia y convulsiones. NO hemodiálisis.	Pacientes geriátricos debido al reducido aclaramiento metabólico las concentraciones plasmáticas de clomipramina a cualquier dosis son más otros mayor afectación por propiedades anticolinérgicas y efectos adversos.	
Sertralina	Efectos adversos, respuesta inadecuada, objeto de tratamiento o falta de indicación por cambio de estado de salud.	Recurrencia de la depresión subyacente y síndrome de retirada (molestias gastrointestinales, ansiedad, alteraciones del sueño, mareo, parestesias, etc.). Más frecuente con paroxetina y venlafaxina.		Amplio margen de seguridad. Sintomatología: Trastornos gastrointestinales, taquicardia, temblor, agitación y mareo. No hay antídoto, medidas generales y monitorización cardíaca y otros signos vitales. no diálisis.	Mismos parámetros que jóvenes.	
Trazodona				Sintomatología: Somnolencia, náuseas y vómitos. En casos más graves taquicardia, hipotensión, hipotermia, convulsiones, insuficiencia respiratoria o coma. Los síntomas pueden aparecer 24h o más después de la intoxicación. No hay antídoto específico medidas habituales intoxicados y en caso de convulsión repetidas, diazepam o lorazepam.	Disminución del metabolismo hepático preferiblemente disminuir dosis especialmente si administración con otros fármacos.	
Venlafaxina						
Mirtazapina					Síntomas en general leves. Se han notificado casos de depresión del sistema nervioso central con desorientación y sedación prolongada, junto con taquicardia e hiper o hipotensión leves. Sin embargo, existe la posibilidad de que se presenten efectos más graves (incluso mortales) a dosis muy por encima de la dosis terapéutica, sobretodo con sobredosificaciones mixtas. Deben recibir terapia sintomática apropiada y de apoyo de las funciones vitales.	Más sensibilidad al efecto antidepressivo, pero no se han detectado más efectos adversos en este grupo.

PRINCIPIO ACTIVO	CAUSAS DESPRESCRIPCIÓN	COMPLICACIONES RETIRADA BRUSCA		SOBREDOSIS	RECOMENDACIÓN GERIATRIA
Citalopram	Efectos adversos, Respuesta inadecuada, objeto de tratamiento o falta de indicación por cambio de estado de salud.	Recurrencia de la depresión subyacente y síndrome de retirada (molestias gastrointestinales, ansiedad, alteraciones del sueño, mareo, parestesias, etc.) Más frecuente con paroxetina y venlafaxina.		<p>Sintomatología: Convulsiones, taquicardia, somnolencia, prolongación del intervalo QT, coma, vómitos, temblores, hipotensión, paro cardíaco, náuseas, síndrome serotoninérgico, agitación, bradicardia, mareos, bloqueo de rama, prolongación del intervalo QRS, hipertensión, midriasis, torsade de pointes, estupor, sudoración, cianosis, hiperventilación y arritmia auricular y ventricular. No existe un antídoto específico. Establecer y mantener la permeabilidad de las vías aéreas, asegurar la oxigenación adecuada y la función respiratoria. Se debe considerar el lavado gástrico y el uso de carbón activo. El lavado gástrico se debe realizar lo antes posible tras la ingestión oral del medicamento. Se recomienda la monitorización de los signos vitales y cardíacos además de establecer las medidas de apoyo sintomático.</p>	Metabolismo reducido, se han encontrado valores más prolongados y aclaración menor. La exposición sistémica se 50% mayor en los ancianos que en voluntarios sanos.
<p>Sintomatología: Principalmente los relacionada con el sistema nervioso central (desde mareos, temblor y agitación a casos raros de síndrome serotoninérgico, convulsiones y coma), el sistema gastrointestinal (náuseas/vómitos) y el sistema cardiovascular (hipotensión, taquicardia, prolongación del intervalo QT y arritmia) y estados del equilibrio hidroelectrico (hipopotasemia, hiponatremia). No existe un antídoto específico. Establecer y mantener la permeabilidad de las vías aéreas, asegurar la oxigenación adecuada y la función respiratoria. Se debe considerar el lavado gástrico y el uso de carbón activo. El lavado gástrico se debe realizar lo antes posible tras la ingestión oral del medicamento. Se recomienda la monitorización de los signos vitales y cardíacos además de establecer las medidas de apoyo sintomático.</p>					
Fluoxetina				<p>Sintomatología: Náuseas, vómitos, convulsiones, disfunción cardiovascular, arritmias, paro cardíaco, disfunción pulmonar y alteración SNC. TTO no diálisis o diuresis forzada, carbón activado con sorbitol más efectivo que lavado gástrico. Monitoreo.</p>	Efecto anorexígeno y pérdida de peso. Riesgo más alto de hiponatremia. Riesgo de hemorragia digestiva. Caídas. Atención a interacciones con síndrome serotoninérgico.
Paroxetina				Margen en el caso de sobredosis se amplio. Síntomas reacciones adversas aumentadas. Tratamiento no antídoto, puede considerarse lavado gástrico y carbón activado, y monitorización y control sintomático.	Las concentraciones plasmáticas aumentan, dosis máxima 40mg/día.

1.3.2.2.4. Otros grupos farmacológicos

Los anticonvulsivantes en el tratamiento de trastornos conductuales de la demencia presentan muy pocos datos y evidencia muy limitada. Carbamazepina es la única dentro de este grupo que ha demostrado eficacia particularmente en agresión (Yeh y Ouyang, 2012). Las dosis en los ensayos clínicos fueron entre 300 a 400 mg/día. Sin embargo, el grupo de carbamazepina experimentó más ataxia y desorientación ante el grupo placebo en los que se produjo un empeoramiento de las alucinaciones en pacientes con psicosis. A pesar de la eficacia con la carbamazepina, la oxcarbazepina, en un ensayo controlado de ocho semanas, controlado no se demostró eficacia frente a placebo en estos trastornos. Por tanto, no se recomienda utilizar oxcarbamazepina en esta población (Sommer et al., 2009). El ácido valproico y sus derivados, disponen de alguna evidencia frente placebo pero no muestran diferencias en la eficacia entre el placebo y el ácido valproico en la reducción de la agitación y los trastornos conductuales. En una revisión Cochrane donde se incluyen 202 pacientes, se confirma el resultado negativo (Lonergan y Luxenberg, 2009). Las dosis de ácido valproico utilizadas oscilaron entre 400 mg a 826 mg/día. La mayoría de los eventos adversos comunes con ácido valproico fueron malestar gastrointestinal y diarrea (Jeste et al., 2008). Hay estudios que han investigado topiramato, gabapentina, lamotrigina o litio que han demostrado cierta eficacia en algunos estudios de casos, pero la evidencia se concentra en pocos pacientes y resultados contradictorios (Yeh y Ouyang, 2012).

Otros agentes se han estudiado mostrando eficacia en el tratamiento de los trastornos conductuales en demencia. Aunque los datos de estos agentes se limitan a pequeños estudios, series de casos o informes de casos, pueden ser una opción viable si fallan otros tratamientos. Buspirona tiene algunos informes de casos que muestran eficacia (Cooper, 2003). Aunque se necesitan más datos para recomendar rutinariamente buspirona. También hay informes de casos con terapias hormonales con gonadotropina y otros antiandrógenos que muestran

eficacia en el tratamiento de la agitación y la agresión en demencia (Rosin y Raskind, 2005).

1.3.2.3. Contenciones físicas

El uso de restricciones físicas no se considera tratamiento pero debe ser mencionado cuando se analiza las opciones en pacientes con BPSD. Las restricciones físicas raramente están indicadas en la atención de pacientes con demencia y deben usarse solo para pacientes que presentan un riesgo inminente de daño físico a ellos mismos o a otros. Las razones para el uso de restricciones físicas deben documentarse adecuadamente.

El uso de restricciones (tanto físicas como farmacológicas) se asocia con un mayor riesgo de caídas, incontinencia y ulceraciones por presión (Philips et al., 2000).

La necesidad de restricciones puede reducirse mediante cambios ambientales que disminuyan el riesgo de caídas o deambulación, y mediante una evaluación cuidadosa y tratamiento de posibles causas de agitación. Pequeños ensayos aleatorios han demostrado que las intervenciones educativas para los profesionales de los centros pueden reducir tasas de uso de restricción mientras se mantiene la seguridad del residente (Pellfolk et al., 2010; Kuske et al., 2009).

1.3.3. Abordaje integral del paciente con demencia y BPSD

1.3.3.1. Atención farmacéutica

El término atención farmacéutica hace referencia a la provisión de farmacoterapia con el propósito de lograr resultados definidos que mejoren la calidad de vida del paciente (Helper y Strand, 1990). Se trata de un proceso a través del cual un farmacéutico coopera con el paciente y otros profesionales de la salud, en el diseño, implementación y monitoreo de un plan farmacoterapéutico, modificando también el

comportamiento del paciente e involucrándolo en el tratamiento de su enfermedad, incluyendo la identificación, manejo y prevención de problemas relacionados con los medicamentos en su sentido más amplio (por ejemplo, omisión de medicación, reacciones adversas a los medicamentos, etc.).

La atención farmacéutica en diferentes niveles de atención del sistema sanitario inició su implantación progresivamente durante varias décadas. Las primeras descripciones y términos fueron publicados por Brodie en los años 70 y 80 (Brodies D, 1980; Brodies, 1973) y Hepler y Strand en los años 90 (Hepler y Strand, 1990). En 1993, ASHP-American Society of Hospital Pharmacy (ASHP, statement on pharmaceutical care, 1993) (ASHP, Implementing pharmaceutical care, 1993) publicó varias declaraciones muy útiles para la comprensión y la implementación de la atención farmacéutica en los hospitales. Existen numerosos trabajos publicados sobre la eficacia y la mejora en la calidad, seguridad y eficiencia en la atención sanitaria al farmacéutico clínico (Kaboli et al., 2006). Sin embargo, a pesar de que ha habido avances importantes en esta área de la farmacia, todavía existen barreras para su implementación que son más evidentes en el área de la atención geriátrica de la salud (Chen, 2016; Beuscart et al., 2017; Ailabouni et al., 2016). El desarrollo de la atención farmacéutica ha sido mayor en los centros de atención aguda; esto podría deberse a diferentes causas, por ejemplo, la existencia habitual de un servicio de farmacia, un personal más numeroso y una mayor tradición de colaboraciones entre farmacéuticos y otros profesionales (Grion et al., 2016; Gallagher et al., 2016; Tallon et al., 2015).

Los farmacéuticos se han incluido progresivamente en los equipos de atención médica que brindan atención integrada. Los beneficios de la atención integrada son más altos en los pacientes con necesidades de atención médica más complejas, como las personas mayores. Este grupo de población se caracteriza por su fragilidad, comorbilidades y

polifarmacia; por lo tanto, los problemas relacionados con los medicamentos son más frecuentes y tienen un impacto más grave.

Independientemente del tratamiento y abordaje de los BPSD, el paciente con demencia tiene asociadas otras características que determinarán la seguridad y la conveniencia de los tratamientos, es por ello que se requiere una **visión integral** del paciente geriátrico. Además, hay un número limitado de estudios que examinen el beneficio de la gestión de medicamentos e intervenciones en pacientes con demencia y síntomas BPSD (McGrattan et al., 2017). Así mismo, la mayoría de las intervenciones para mejorar la prescripción psicotrópica solo se centran en los fármacos antipsicóticos.

Es importante explorar los factores que influyen en la calidad de vida de estos pacientes para identificar estrategias de intervención para mejorar su calidad de vida, dado que una menor calidad de vida se asocia con una disminución de las actividades de la vida diaria y también la mortalidad en esta población (Lee et al., 2009).

1.3.3.2. Seguridad en la utilización de medicamentos

Un efecto adverso relacionado con medicamentos (EAM) se define como cualquier lesión, leve o grave, causada por el uso terapéutico (incluido el no uso) de un medicamento (Otero et al., 2008). Los pacientes geriátricos presentan algunas características que los hacen más susceptibles a estos efectos adversos debido a la disminución del metabolismo hepático y la excreción renal de fármacos, así como a la mayor permeabilidad de la barrera hematoencefálica entre otros (Shi y Klotz, 2011; Colenda, 2002; FDA public health advisory, 2005).

Faltan pruebas de la eficacia y la seguridad de los fármacos en esta población debido a su exclusión de los ensayos clínicos, generalmente debido a la comorbilidad y las enfermedades crónicas avanzadas (Beers et al., 2014; Ray, 2003). Se estima que el 25% de las visitas a

urgencias están relacionadas con efectos adversos relacionados con la medicación en la población geriátrica. El 49% de las hospitalizaciones de pacientes mayores están relacionadas con efectos adversos a medicamentos. El ratio de eventos es 2.4 veces mayor en ancianos que en adultos jóvenes y 6.8 veces más probable que el resultado sea la hospitalización que en adultos jóvenes.

Añadido a lo anterior se han identificado diferentes factores relacionados con un incremento de riesgo para presentar eventos adversos en la población geriátrica como son la comorbilidad y la polifarmacia, algunos grupos de medicamentos de alto riesgo para esta población (Hamilton et al., 2011; Budnitz et al., 2011; Hedna et al., 2015), una hospitalización reciente (Tangiisuran et al., 2012), la atención de múltiples especialistas o la falta de adherencia al tratamiento (Marcum^a, Pugh et al., 2012; Marcum^b, Amuan et al., 2012).

La detección de efectos adversos en pacientes geriátricos puede ser realmente compleja. Los eventos adversos a menudo ocurren con síntomas inespecíficos como deterioro cognitivo, caídas recurrentes, movilidad reducida, un mayor deterioro o síndromes geriátricos, de modo que puede ser difícil discernir si los medicamentos han estado involucrados o no.

Los eventos adversos tienen importantes consecuencias clínicas y económicas. Prolongan el tiempo de estancia en el hospital (Davies et al., 2009; Patel et al., 2007; Suh et al., 2000), aumentan el uso de recursos y pueden ser fatales. Se propone que oscilan entre la cuarta y la sexta causa de muerte (Lazarou et al., 1998). Se sugiere que aproximadamente entre el 27.6% y el 51% (Background paper 7.3 Priority medicines for elderly WHO) de estos eventos adversos relacionados con la medicación se consideran prevenibles (Patel et al., 2017; Howard et al., 2007).

1.3.3.2.1. Comorbilidad y polifarmacia

Los avances en el tratamiento tienen un importante impacto en el aumento de la esperanza de vida y con ella, la presencia de múltiples afecciones crónicas. Como resultado, la polifarmacia se ha convertido en un fenómeno común en la población de edad avanzada (Charlesworth et al., 2015; Guthrie et al., 2015).

La comorbilidad y la polifarmacia están asociadas con empeoramiento de los efectos sobre la cognición, la capacidad funcional y la supervivencia de individuos con demencia (Doraiswamy et al., 2002; Onder et al., 2013). En el estudio SHELTER realizado en un grupo de pacientes con demencia avanzada, la polifarmacia (definido como 10 medicamentos o más) se asoció con mayor mortalidad (Onder et al., 2013). Igualmente se halló que de manera independiente tanto la comorbilidad como la polifarmacia se asocia a un efecto negativo en los resultados en salud de los pacientes con demencia. Otros enfoques que han sido evaluados incluyen la reevaluación continua del estado del paciente, es por ello por lo que han surgido otros enfoques donde se explora la posibilidad de aplicar los enfoques de beneficio de riesgo para la prescripción de acuerdo a factores como la fragilidad y la multimorbilidad (Clodomiro et al., 2013). La polifarmacia también se relaciona con el aumento del riesgo de medicación inapropiada (Maher et al., 2014; Sehgal et al., 2013).

1.3.3.2.2. Medicación inadecuada

El tratamiento farmacológico inadecuado representa un importante riesgo para pacientes geriátricos y se ha descrito ampliamente (Sköldunger et al., 2015). La reducción de la prescripción potencialmente inadecuada puede reducir la incidencia de eventos adversos (Schmader et al., 2004). Se considera que un medicamento apropiado es el que se receta con una indicación clara basada en la evidencia, cuyos beneficios superan los riesgos, es bien tolerado en la mayoría de los pacientes y es coste/eficaz. Estas circunstancias conducen a lo que se conoce como

“medicamentos potencialmente inapropiados (PIM)”, que incluyen conceptos tales como; la prescripción incorrecta cuando el uso de un fármaco puede suponer un riesgo de que se produzca un evento adverso farmacológico, la sobreprescripción cuando se receta sin una indicación claramente definida; prescripción insuficiente cuando se omite una receta que puede beneficiar al paciente (O'Connor et al., 2012).

Los medicamentos considerados inapropiados son comunes entre la población geriátrica y se asocian con resultados negativos para la salud, como la aparición de eventos adversos (Hedna et al., 2015), visitas a urgencias, hospitalización (Brown et al., 2016) o pérdida de funcionalidad (Fabbietti et al., 2018). La prevalencia de medicación inapropiada (por paciente) varía según el entorno sanitario del estudio y la herramienta utilizada, pero se estima alrededor de 21,40-42,50% en atención primaria (Ryan et al., 2009; Cahir et al., 2013), del 23,70 al 95,20% en residencias geriátricas y centros de atención sociosanitaria (Grace et al 2014; Chen et al., 2012; Mestres_b et al., 2017; Mestres_a et al., 2015), 40-53% en cuidados intermedios (Sevilla-Sanchez et al., 2012; Mestres et al., 2015) y 20.60-84.10% en pacientes hospitalizados (Corsonello et al., 2009; Napolitano et al., 2013). Varios factores están asociados con la presencia de PIM, como la edad avanzada (Cahir et al., 2010), el sexo femenino (Barry et al., 2007), la polifarmacia (Gallagher et al., 2011), la comorbilidad (Di Giorgio et al., 2016), la disminución funcional (Vidal et al., 2016), algunos síndromes geriátricos como las caídas (Ailabouni et al., 2016), ansiedad-trastorno depresivo (Tommelein et al., 2015), deterioro cognitivo o enfermedad psiquiátrica (Mathers et al., 2015).

En nuestro grupo de estudio este tratamiento inadecuado podría ser la etiología de la sintomatología conductual. Además, su mayor comorbilidad expone a estos pacientes a un mayor riesgo (Clague et al., 2017) (por presentar tratamientos duplicados, eventos adversos de medicamentos e interacciones), de medicaciones inapropiadas (Hedna et al., 2015) e incluso el deterioro de los BPSD y la demencia.

Des del punto de vista económico se estima que el coste asociado a la medicación inapropiada en geriatría supone 7.2 mil millones \$US por año (Fu et al., 2007).

Existen varias estrategias para la detección de medicación inadecuada. Algunas son herramientas de detección basadas en listas de medicamentos o condiciones concretas (también conocidas como criterios explícitos), y otras son aquellas basadas en el juicio clínico (o criterios implícitos). Los criterios explícitos más conocidos son los Criterios de Beers (American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel, 2015) y STOPP-START criteria (O'Mahony et al., 2015). Estos últimos han logrado un mayor uso en los estudios europeos, ya que los criterios de Beers pueden incluir medicamentos no comercializados en Europa y tienen la posibilidad de identificar un número menor de medicación inapropiada (Wallace et al., 2017; Hudhra K et al., 2016). En general, estos criterios tienen la ventaja de que pueden aplicarse rápidamente, pero por otro lado no consideran aspectos tales como el cumplimiento del tratamiento, las interacciones con alimentos, entre otros (Kaufmann CP et al., 2014).

Los criterios implícitos más conocidos (Hanlon et al., 1992) como el Índice de Adecuación de los Medicamentos (MAI), permiten un enfoque más personalizado, a pesar de ser más complicados de aplicar (Kaufmann et al., 2014).

Dentro de la denominación de medicación inapropiada es importante hacer una distinción a los fármacos con potencial anticolinérgico. La medicación con carga anticolinérgica se ha asociado a efectos adversos tanto a nivel central como periférico (Mintzer y Burns, 2000). El mecanismo por el cual se produce se ha relacionado con eventos adversos a nivel cardiovascular (arritmias, síncope, isquemia) y neurológico (alucinaciones, confusión...) (Collamati et al., 2016). Por otro lado al incrementarse la permeabilidad de la barrera hematoencefálica como parte de los cambios fisiológicos del envejecimiento, se fa-

favorece el paso de estos fármacos a sistema central disminuyendo de esta manera la neurotransmisión colinérgica, que como hemos visto es uno de los factores que producen la demencia (Corsonello et al., 2010; Leon et al., 2010). Por otro lado también favorecen la inflamación con la interacción de los receptores nicotínicos (Kurzen et al., 2007; Razani-Boroujerdi et al., 2008).

En recientes estudios no solo se relacionan con caídas, confusión y problemas a nivel periférico sino que se asocia a peor calidad de vida (Harrison et al., 2018) y aumento de la dependencia funcional (Lattanzio et al., 2018); sin embargo, las asociaciones con la mortalidad en diferentes poblaciones y entornos siguen siendo imprecisas (Nishtala et al., 2014; Lattanzio et al., 2018).

Determinar si los fármacos con potencia anticolinérgica o la medicación inapropiada están asociados con la calidad de vida de las personas ancianas es importante para desarrollar estrategias de intervención específicas para mejorar la calidad de vida de estas personas.

1.3.3.2.3. Caídas

Un cierto grupo de eventos adversos que preocupa especialmente en pacientes de edad avanzada son las caídas. Las caídas son la causa principal de las visitas a urgencias relacionadas con lesiones y de las muertes relacionadas con lesiones entre los adultos mayores (Carroll et al., 2005) y en consecuencia una creciente preocupación de salud pública. Alrededor de un tercio de la población de adultos mayores, experimenta al menos 1 caída anual, y 1 de 55 de estas caídas es perjudicial (Centers for disease control and Prevention, 2005). Además, las lesiones por caídas son una de las 20 condiciones médicas con mayor impacto económico entre los adultos mayores que viven en la comunidad, están asociadas con la institucionalización prematura, la disminución de la calidad de vida, la alteración de la movilización y un aumento sustancial en los costos de atención médica (Hartholt et al., 2011).

El uso de ciertos medicamentos es reconocido como un factor de riesgo importante para las caídas. Habiéndose puesto de manifiesto sistemáticamente que la medicación psicotrópica aumenta el riesgo de caídas (Leipzig et al., 1999; Woolcott et al., 2009; Hartikainen et al., 2007; Park et al., 2015; Bloch et al., 2011). Una revisión sistemática y metanálisis (Lotta J et al., 2017) indican asociaciones consistentes entre el uso de antipsicóticos, antidepresivos y benzodiazepinas y un mayor riesgo de caídas en adultos mayores. Además, algunos estudios mostraron una asociación entre el uso de medicamentos antihipertensivos, digoxina, antiarrítmicos de tipo I, diuréticos y caídas (Vries et al., 2018; Leipzig et al., 1999).

2_ OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo principal

Evaluar el impacto en la mejora de la prescripción a través de un programa de atención farmacéutica:

- Disminución de problemas relacionados con medicamentos: potenciales y manifiestos.
- Disminución del número de fármacos (disminución de la polimedicación).
- Detección de efectos adversos de la población de estudio.

2.2. Objetivos secundarios

Establecer las características principales de esta población:

- Describir las características poblacionales de estos pacientes en este momento de la enfermedad.
- Describir perfiles farmacoterapéuticos y problemas con la medicación más habituales.
- Análisis de efectos adversos de la población de estudio.
- Describir las relaciones más habituales con otras patologías según el tipo de demencia.

3_ MATERIAL Y MÉTODOS

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Tipo de estudio

Estudio ambispectivo compuesto por un primer estudio retrospectivo de dos años de duración (diciembre 2012 a diciembre 2014) y un estudio prospectivo de un año de duración (julio 2015 a julio 2016).

3.2. Lugar de la intervención

El estudio se llevó a cabo en el Hospital Sociosanitario Mutuam Güell (165 camas), centro sociosanitario gestionado por el Grupo Mutuam, que forma parte de la red pública de sociosanitarios de Cataluña, ubicado en la ciudad de Barcelona. En el centro se atienden pacientes en régimen de convalecencia, larga estancia, paliativos, subagudos y privados. El estudio se realizó en la unidad de psicogeriatría, que dispone de 21 plazas para pacientes con trastornos conductuales en contexto de demencia.

3.3. Aspectos éticos

Estudio postautorización aprobado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) con la codificación MHH-ANT-2014-01 (Anexo 8.1). Autorizado por el Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya (Anexo 8.2). Evaluación por parte del Comité Ético de Investigación Clínica: Comitè Ètic d'Investigació Clínica de la Fundació Unió Catalana Hospitals (CEIC 14/42) (Anexo 8.3) y el Comité de Bioética de la Universidad de Barcelona (IRB00003090) (Anexo 8.4). Para el cual se elaboró el correspondiente documento de información al paciente o cuidador sobre la participación en el estudio y el consentimiento informado de acuerdo con la ley orgánica 15/1999 de protección de datos de carácter personal (LOPD) y los principios internacionales de la Declaración de Helsinki y Tokio (Anexo 8.5).

3.4. Estudio retrospectivo

3.4.1. Diseño

Se realizó un estudio observacional retrospectivo de dos años (diciembre 2012 a diciembre 2014).

3.4.2. Obtención de datos

Se revisaron los perfiles farmacoterapéuticos de los pacientes a través de los datos disponibles en registros médicos electrónicos y prescripciones (Aegerus © versión 2.8.6).

3.4.2.1. Criterios de inclusión

Fueron candidatas a ser participantes del estudio todos los pacientes ingresados en la unidad de psicogeriatría del centro sociosanitario en el periodo que comprendía diciembre 2012 a diciembre 2014.

3.4.2.2. Criterios de exclusión

Fueron excluidos del estudio los pacientes que cumplían con alguno de los siguientes criterios: pacientes sin deterioro cognitivo, duración de la estancia inferior a 7 días, patología psiquiátrica previa o situación paliativa de últimos días.

3.4.3. Variables de estudio

Las variables estudiadas fueron:

- Datos demográficos, como edad, sexo y duración de la estancia.
- Tipo de demencia, el deterioro cognitivo y funcional se determinaron mediante diferentes tests.
 - El primer instrumento utilizado fue el índice de Barthel, una escala que mide la discapacidad o la dependencia en activida-

des de la vida diaria. El objetivo principal del Índice de Barthel es establecer un grado de independencia, física o verbal, aunque menor y por la razón que sea. Los valores oscilan entre 0 y 100, y el puntaje más bajo indica una mayor dependencia (Barthel y Baltimor, 1965) (Anexo 8.6.1).

- El segundo instrumento, la Escala Global de Deterioro (GDS), proporciona a los cuidadores una visión general de las etapas de la función cognitiva para aquellos que sufren de una demencia degenerativa primaria como la enfermedad de Alzheimer. Se divide en 7 etapas diferentes: las etapas 1-3 son las etapas de pre-demencia y las etapas 4-7 son las etapas de demencia (Yesavage et al., 1982) (Anexo 8.6.2).
- El tercer instrumento utilizado fue el test de Pfeiffer, un instrumento utilizado para detectar la presencia y el grado de deterioro intelectual. Consiste en 10 preguntas que están calificadas con 0 si la respuesta es correcta o 1 si es incorrecta. Dos o más errores son indicativos de deterioro cognitivo; 8-10 errores se considera un puntaje más alto, que indica un deterioro cognitivo más significativo (Pfeiffer et al., 1975) (Anexo 8.6.3).
- El cuarto instrumento utilizado fue el Examen Mini-Mental del Estado (MMSE). Es una prueba utilizada para detectar demencia y también es útil en el seguimiento de pacientes. Se utiliza principalmente para detectar y evaluar la progresión de los trastornos cognitivos asociados con enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer (Folstein et al., 1975). El Mini Examen Cognoscitivo, o MEC, fue la primera versión española del MMSE (Lobo y Ezquerra, 1979) (Anexo 8.6.4). Es una escala estructurada simple, con una puntuación máxima de 35. Sus elementos exploran 5 áreas cognitivas: orientación, fijación, concentración y cálculo, memoria y lenguaje.

- Otros problemas médicos (multimorbilidad).
- Motivo de la hospitalización.
- Variables relacionadas con el uso de medicamentos: número de medicamentos utilizados en el momento de la admisión, principio activo, dosis, posología, vía de administración, fecha de inicio de la prescripción (si era posible).

3.5. Estudio prospectivo

3.5.1. Diseño

Estudio de intervención prospectivo de un año de duración realizado entre Julio de 2015 y Julio de 2016. Se llevo a cabo en la unidad de psicogeriatría en HSS Mutuam Güell.

3.5.2. Obtención de datos

La información se obtuvo de diferentes fuentes como la receta electrónicas, registros historia clínica en el centro sociosanitario (Aegerus®), registros médicos al ingreso y en el momento del alta y el sistema de historia clínica compartida de Cataluña (HC3). También durante la entrevista semanal con el médico responsable del paciente.

3.5.2.1. Criterios de inclusión

Fueron candidatos a ser participantes del estudio todos los pacientes ingresados en la unidad de psicogeriatría del centro sociosanitario en el periodo que comprendía Julio de 2015 y Julio de 2016.

3.5.2.2. Criterios de exclusión

Fueron excluidos del estudio los pacientes que cumplieran con alguno de los siguientes criterios: pacientes sin deterioro cognitivo, duración de la estancia inferior a 7 días, patología psiquiátrica previa o situación paliativa de últimos días.

3.5.3. Variables de estudio

Las variables incluidas fueron:

- Datos demográficos; edad, sexo y lugar de origen del paciente al ingreso, duración de la estancia en el centro, destino al alta.
- Datos clínicos; diagnóstico (ICD-10 Clasificación Internacional de Enfermedades, 10ª Revisión), tipo de demencia, síndromes geriátricos (caídas, disfagia, dolor, úlceras, estreñimiento, disnea, pérdida de la audición, deficiencia visual, desnutrición, insomnio, síndrome de ansiedad-depresiva e incontinencia).
- Evaluación cognitiva (según la escala GDS-FAST) (Anexo 8.6.2) evaluación funcional (según el índice de Barthel) (Anexo 8.6.1).
- El análisis de los síntomas conductuales se evaluó y analizó con el cuestionario de Inventario Neuropsiquiátrico (NPI) (Anexo 8.6.5), para evaluar los síntomas de BPSD (Kaufer et al., 2000): este es un cuestionario de 12 ítems, cada dominio de NPI se califica para frecuencia en una escala de 4 puntos que varía de cero (ausente) a tres (grave).
- Datos del perfil farmacológico: número y tipo de medicamentos, dosis, frecuencia, vía de administración y fechas de inicio de prescripción (si era posible). La polifarmacia se definió como cinco o más fármacos prescritos (Masnoon et al., 2017).
- Herramientas para analizar y evaluar la mejora del tratamiento:
 - Se define Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) como resultados clínicos negativos, derivados de la farmacoterapia que, producidos por diversas causas, conducen a la no consecución del objetivo terapéutico o a la aparición de efectos no deseados (Comité de Consenso. Segundo Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos,

2002). Para el registro y clasificación se utilizó la clasificación de la American Society of Health-System Pharmacists (ASHP Guidelines, 1996).

- El (MAI) Índice de Adecuación de la Medicación (Hanlon et al., 1992) se utilizó para evaluar la mejora en la adecuación de los tratamientos, evaluando su puntuación antes y después, este índice consta de 10 preguntas, que se clasifican de acuerdo con la idoneidad del medicamento (una puntuación más alta indica peor estado) y diferentes aspectos relacionados con la prescripción (indicación, eficacia, seguridad y coste).
- La carga anticolinérgica de los medicamentos y el perfil farmacoterapéutico se evaluó con el Índice de carga anticolinérgica (DBI) Drug Burden Index (Hilmer et al., 2007; Villalba-Moreno et al., 2016): la carga anticolinérgica se define como el efecto acumulativo de tomar uno o más fármacos que son capaces de producir efectos anticolinérgicos adversos (Tune, 2001). Las puntuaciones altas se han asociado con un mayor riesgo de sufrir eventos adversos (como caídas, delirio y trastornos cognitivos). La medida de la escala DBI del efecto anticolinérgico se basa en el cálculo de una fórmula matemática que toma en cuenta la dosis prescrita y la dosis efectiva mínima del medicamento.
- Para la clasificación cualitativa de los medicamentos se utilizó el sistema de clasificación Anatomical Therapeutic Chemical Code (ATC).
- Respecto a los eventos adversos por medicamentos (EAM), término que se define como cualquier lesión, leve o grave, causada por el uso terapéutico (incluido el no uso) de un medicamento (Otero et al., 2008). Para la evaluación y análisis de EAM se utilizó:

- La escala de Naranjo (Naranjo et al., 1981) (Anexo 8.6.6) para evaluar la causalidad de todos los eventos adversos de medicamentos. La escala de probabilidad de EAM consta de 10 preguntas que se responden como Sí, No o “No sé”. Se asignan diferentes valores de puntos (-1, 0, +1 o +2) a cada respuesta. Las puntuaciones totales oscilan entre -4 y +13; la reacción se considera definitiva si la puntuación es 9 o superior, probable si es de 5 a 8, posible si es de 1 a 4, y dudoso si es 0 o menos.
- Se realizó la prueba de Schumock-Thornton (Schumock y Thornton, 1992) (Anexo 8.6.7) para la evaluación de la evitabilidad de la sospecha de EAM. Doce preguntas componen la prueba y si la respuesta es sí en una o más de estas preguntas, el EAM puede considerarse prevenible.
- Para el análisis de la severidad se utilizó la clasificación del Institute for Healthcare Improvement (Griffin y Resar, 2009) (Anexo 8.6.8).
- El análisis del riesgo de caídas y su valoración se utilizaron dos test específicos:
 - La evaluación del equilibrio de Tinetti: la calificación de la herramienta de evaluación Tinetti se realiza en una escala ordinal de tres puntos con un rango de 0 a 2. Una puntuación de 0 representa la mayor deficiencia, mientras que una puntuación de 2 representa la independencia. Las puntuaciones individuales se combinan para formar tres medidas; una puntuación general de evaluación de la marcha, y una puntuación general de evaluación del equilibrio, y una puntuación combinada de marcha y equilibrio. La puntuación máxima para el componente de la marcha es de 12 puntos. La puntuación máxima para el componente de equilibrio es de 16 puntos. La puntuación total máxima es de 28 puntos. En general, los residentes que obtienen puntuaciones por debajo de 19 tienen un alto

riesgo de caídas. Los residentes que obtienen puntuaciones en el rango de 19 a 24 puntos indican existe cierto riesgo de caída (Tinetti et al., 1986) (Anexo 8.6.10).

- La segunda herramienta es Downton Fall Risk Index. El índice de riesgo de caída de Downton incluye factores de riesgo de caídas bien documentados y, por lo tanto, ofrece una validez de contenido satisfactoria y también parece ser muy fácil de administrar. El índice de riesgo de caída de Downton incluye 11 ítems de riesgo que se puntúan en un punto cada uno. Las puntuaciones se suman a una puntuación total del índice, rango 0-11. Se toma una puntuación de 3 o más para indicar un alto riesgo de caídas (Downton, 1993) (Anexo 8.6.9).

3.5.4. Recogida de datos y procedimiento

Se implementó un programa de atención farmacéutica para mejorar los tratamientos farmacológicos en pacientes psicogerítricos, a través de un equipo multidisciplinar compuesto por un farmacéutico y un geriatra, basado en revisiones del perfil farmacoterapéutico y seguimiento.

La información se obtuvo de la receta electrónica, registro historia clínica en el centro sociosanitario (Aegerus®), registros médicos al ingreso y en el momento del alta y el sistema de historia clínica compartida de Cataluña (HC3).

La farmacéutica realizó una revisión de la medicación basada en el procedimiento desarrollado en el servicio de farmacia (Mestres et al., 2018). Dicho procedimiento comprendía un primer análisis de riesgos valorando el número de fármacos (nueve o más fármacos), seis o más diagnósticos i/o fármacos no recomendados.

Seguidamente se revisaban los diagnósticos, estado fisiopatológico del paciente (insuficiencia renal o hepática) y el grado de adecuación del tratamiento actual. Como resultado se detectaban los diferentes PRM y se

realizaban las recomendaciones. Estas se comunicaban al médico para su solución mediante correo electrónico, teléfono y en las reuniones presenciales con periodicidad semanal. El médico procedía a realizar los cambios de tratamientos siguiendo las recomendaciones según su criterio.

Se realizó una revisión y seguimiento adicional de los tratamientos en las reuniones semanales entre la farmacéutica y el médico a cargo de estos pacientes, se evaluaron los PRM encontrados y se discutían diferentes aspectos de la evolución de los pacientes. Las EAMs se identificaron durante la reunión multidisciplinar y durante el seguimiento del paciente durante toda la estancia mediante el registro clínico del paciente (Aegerus®) (Figura 1).

Todos los datos, tanto las intervenciones/recomendaciones relacionadas con los PRM, sus resultados, EAMs y la información general, se registraron en una base de datos utilizando Microsoft Excel® 2010 y posteriormente mediante un aplicativo web Power Pivot® diseñado por los farmacéuticos del Grup Mutuam (Mestres et al., 2018).

Power Pivot® es un aplicativo complemento de Excel®2010 para la gestión de datos. En este aplicativo se registraron principalmente las variables referentes a datos del perfil farmacológico (número y tipo de medicamentos, dosis, frecuencia, vía de administración, PRM o EAM detectado, recomendación y resultado de la misma) junto a datos demográficos.

Adecuación de la farmacoterapia de los trastornos conductuales en pacientes con demencia ingresados en una unidad de psicogeriatría

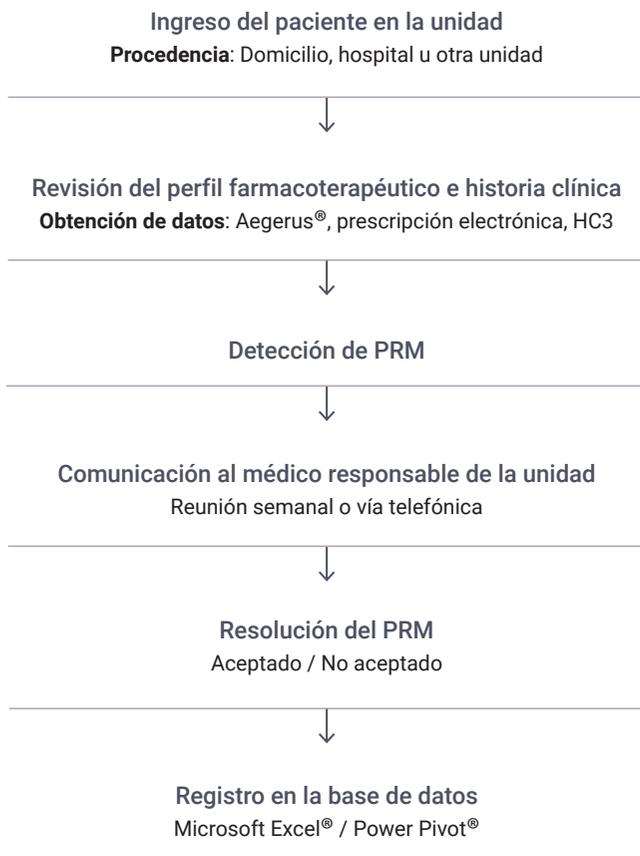


FIGURA 1: Esquema del procedimiento del estudio y recogida de datos.

3.5.5. Análisis estadístico

El software SPSS (IBM-SPSS 25.0 versión) se utilizó para el análisis estadístico. Granmo (versión 7.12 de abril de 2012) se utilizó para calcular el tamaño de la muestra.

Al aceptar un riesgo alfa de 0.05, que supone un nivel de confianza del 95%. Y un riesgo beta de 0.2 en una prueba unilateral, son necesarios 58 sujetos para reconocer una diferencia mayor o igual a 0.7 unidades como estadísticamente significativa.

La desviación estándar se estableció en 2.03, basado en datos de estudios previos en pacientes geriátricos en el mismo centro, HSS Mutuam Güell (Mestres_a C et al., 2015).

Se anticipó una tasa de abandono del 10%, que es una proporción de $10/100=0.1$.

La prueba de Kolmogorov-Smirnov se utilizó para evaluar la distribución normal de la muestra para la comparación de las variables cuantitativas. Al tratarse de una distribución normal se utilizó la prueba t de Student o Test-T para las comparaciones.

Todas las variables cuantitativas se resumieron como media (DE). Las variables cualitativas se resumieron como la frecuencia y el porcentaje para cada valor.

4_ RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. Estudio retrospectivo

4.1.1. Características de los pacientes y comorbilidad

En el estudio retrospectivo 85 pacientes cumplieron los requisitos de inclusión. Las características generales de estos pacientes se muestran en la Tabla 4.

Los resultados de las diferentes pruebas realizadas al ingreso mostraron que los pacientes presentaban alteraciones cognitivas moderadas y dependencia severa-moderada. Del total de pacientes, el 76% tomaba cinco o más fármacos (media de 8,8 fármacos por paciente, rango: 2-20 fármacos).

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la estancia media en el centro en lo que respecta al género: una media de 99 días en mujeres frente a una media de 191 días en hombres ($p=0.0151$). Las características cognitivas y funcionales fueron similares en ambos grupos. Tampoco hubo diferencias significativas en la polifarmacia según el sexo.

En referencia al diagnóstico de demencia, un 30.6% tenían enfermedad de Alzheimer, 17.6% demencia vascular, 4.7% demencia secundaria a enfermedad de Parkinson, 1.2% demencia mixta y 7.1% otros. El diagnóstico de demencia no se completó en el 38% de los pacientes.

Las comorbilidades de los pacientes incluyeron hipertensión (31.8%), diabetes (24.7%), alguna clase de arritmia (23.5%), cardiopatía isquémica (22.4%), enfermedad cerebrovascular (23%), insuficiencia cardíaca (9.4%), insuficiencia renal (7.1%) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (4.7%).

Otra característica relevante fue que la mayoría de los pacientes experimentaron algún episodio de agitación o agresión, como se esperaba en esta unidad (85%). Todos los pacientes deambulaban y presentaban un alto riesgo de caídas (35.3% de ellos tenían antecedentes de fracturas óseas previas). Durante la estancia, el 25.9% de los pacientes tenían dolor y el 20% presentaron disfagia.

TABLA 4: Características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos en el estudio retrospectivo.

CARACTERÍSTICAS	PACIENTES (n=85)	HOMBRES (n=42)	MUJERES (n=43)
Edad, media \pm DE (años)	84.3 \pm 6.9	85.6 \pm 6.1	82.6 \pm 7.1
Duración del ingreso, media \pm DE (días)	129 \pm 176	191 \pm 214	99 \pm 115
Barthel (media)	37.4	43.7	31
Pfeiffer (media)	7.8	7.8	7.2
GDS* (media)	5	5	5
MEC** (media)	15	14	15
Número de fármacos, media \pm DE	8.8 \pm 3.94	8.8 \pm 3.6	8.8 \pm 4.2

* GDS: Global Deterioration Scale, **MEC: Mini-Mental State Examination, Spanish version.

4.1.2. Características de la prescripción

En el momento de la admisión al centro, se prescribió un fármaco psicoactivo al 88% de los pacientes y al 56% se le recetaron dos fármacos psicoactivos. Durante la estancia, el 56% de los pacientes recibieron benzodiazepinas de acción prolongada, a pesar de que el 31% ya tomaban antipsicóticos típicos. Hubo 44% de pacientes que tomaron más de un antipsicótico, 31% de los cuales fueron antipsicóticos típicos. Con respecto a los antidepresivos, el 19% de los pacientes tomaban más de un medicamento.

Se observó una amplia gama de fármacos psicoactivos prescritos a los pacientes (Figura 2, Figura 3 y Figura 4). Como puede observarse

en las figuras la benzodiazepina más prescrita fue lorazepam (39.5% de las benzodiazepinas prescritas), el antipsicótico más utilizado fue la quetiapina (54.9%) y el antidepresivo más prescrito citalopram (29.7%). Además, el 31% de los pacientes presentaba en la prescripción como mínimo un fármaco inapropiado de acuerdo con al menos uno de los siguientes criterios: PRISCUS List, Beers Criterias o STOPP-START (O'Mahony et al., 2015; Beers Criteira, 2015; Holt et al., 2010; Salahudeen et al., 2015; Sköldunger et al., 2015). Del 31% de los pacientes que tomaron un medicamento inapropiado, el 6% tomaba más de uno de estos medicamentos de forma concomitante.

La enfermedad de Alzheimer se diagnosticó en 26 pacientes al ingreso (30.6% del total de pacientes), pero únicamente 18 de ellos estaban siendo tratados con fármacos específicos como donepezilo, rivastigmina, galantamina o memantina (21,2% del total de pacientes, 70% de los pacientes con diagnóstico de Alzheimer). Dos pacientes estaban siendo tratados con una combinación de dos medicamentos antidemencia.

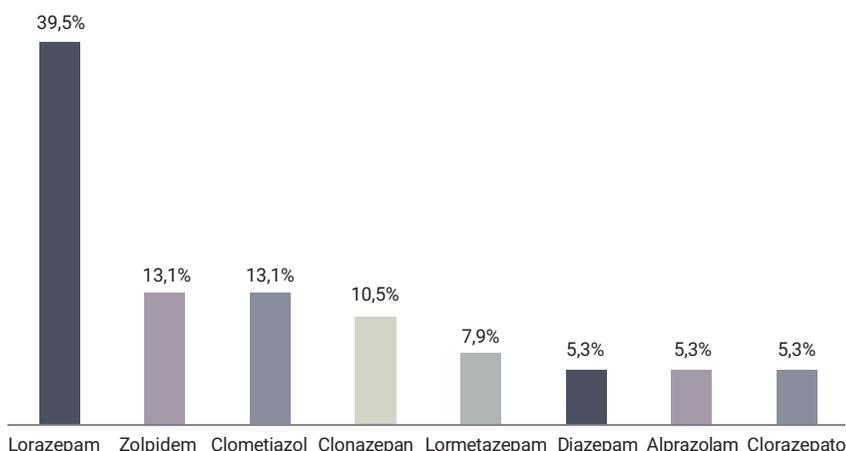


FIGURA 2: Distribución de la prescripción de benzodiazepinas y otros hipnóticos y sedantes.

Adecuación de la farmacoterapia de los trastornos conductuales en pacientes con demencia ingresados en una unidad de psicogeriatría

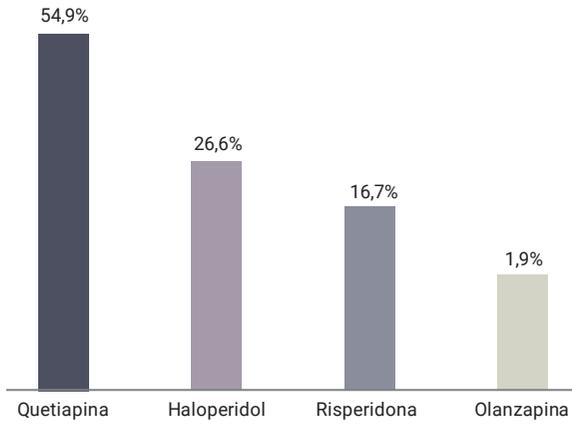


FIGURA 3: Distribución de la prescripción de antipsicóticos.

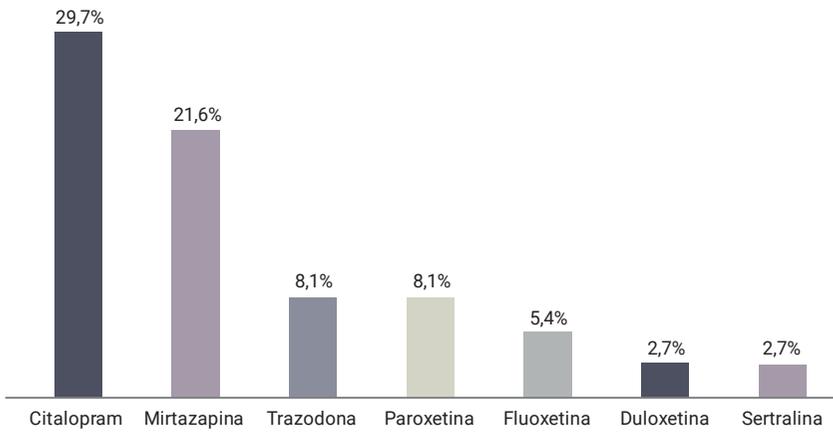


FIGURA 4: Distribución de la prescripción de antidepresivos.

4.2. Estudio prospectivo intervención

4.2.1. Características generales

Entre julio de 2015 y julio de 2016, cumplieron con los criterios de inclusión 65 pacientes (60% mujeres, edad media 84.9 años \pm 6.7) para el estudio (49 se excluyeron).

Las características basales (Tabla 5) mostraron deterioro cognitivo leve-moderado (media 4.5 \pm 1,8), dependencia funcional moderada-grave (media 43.8 \pm 23.9) y una alta prevalencia de síndromes geriátricos: incontinencia (n=44, 67.7%), estreñimiento (n=44, 67.7%), caídas (n=47, 72.3%) y fracturas previas (n=12, 18.5%).

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la duración de la estancia (media de 58.5 días) y en relación con el sexo: una media de 60.0 días en las mujeres frente a una media de 84.3 días en los hombres ($p=0.034$).

VARIABLE	RESULTADOS
Número de pacientes	65
Edad	84.9 años (± 6.7 ; rango=68-96)
Género	Mujeres = 39 (60%); Hombres = 26 (40%)
Procedencia	Domicilio = 36 (55.4%); Hospital de agudos = 27 (41.5%); Centro atención intermedia = 2 (3.1%)
Duración del ingreso (días)	58.5 (media)
Síndromes geriátricos	Caídas previas = 47 (72.3%); Fracturas previas = 12 (18.5%)
	Disfagia = 21 (32.3%)
	Dolor = 15 (23.1%)
	Úlceras = 16 (24.6%)
	Disnea = 3 (4.6%)
	Pérdida de audición = 10 (15.4%)
	Estreñimiento = 44 (67.7%)
	Pérdida de visión = 21 (32.3%)
	Malnutrición = 6 (9.2%)
	Insomnio = 22 (33.8%)
	Depresión/ansiedad = 21 (32.3%)
	Incontinencia = 44 (67.7%)
Destinación al alta	Domicilio = 26 (40%)
	Residencia geriátrica = 27 (41.5%)
	Otra unidad = 1 (1.5%)
	Hospital de agudos = 2 (3.1%)
	Hospital psiquiátrico = 1 (1.5%)
	Exitus = 8 (12.3%)

TABLA 5: Características basales de los pacientes incluidos en el estudio prospectivo.

El tipo de demencia más prevalente fue el Alzheimer (30.8%), pero el estudio de deterioro cognitivo no se completó en el 43.1% de los pacientes (Tabla 6). Las características cognitivas y funcionales fueron similares en ambos sexos. Tampoco hubo diferencias en la polifarmacia según el sexo.

VARIABLE	RESULTADOS
Tipo de demencia	Alzheimer = 20 (30.8%)
	Vascular = 5 (7.7%)
	Mixta = 3 (4.6%)
	No filiada = 28 (43.1%)
	Cuerpos de Lewy = 5 (7.7%)
	Otras = 4 (6.2%)
Habilidades funcionales (Barthel Index)	Independiente o ligeramente dependiente (IB 80-100) = 6 (9.2%)
	Dependencia baja (IB 60-75) = 16 (24.6%)
	Dependencia moderada (IB 40-55) = 18 (27.7%)
	Dependencia elevada (IB 20-35) = 12 (18.5%)
	Dependencia total (IB 0-15) = 13 (20%)
Deterioro cognitivo (GDS)	Incipiente (GDS 3) = 16 (24.6%)
	Bajo (4) = 18 (28%)
	Moderado (5) = 16 (25%)
	Grave (6) = 13 (20%)
	Muy grave (7) = 2 (3%)

TABLA 6: Tipo de demencia y características funcionales y cognitivas de los pacientes.

Con respecto al riesgo de caídas, la media de Tinetti fue de 15.5 ± 8 y la media de la prueba de Downton fue de 4.5 ± 1.3 , por lo que el riesgo de caídas era elevado.

Los diagnósticos de pacientes más comunes incluyeron enfermedades del sistema circulatorio (83.1%) y enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas (60%) (Figura 5). La media de comorbilidad fue de 4.8 ± 1.6 ; un total de 64.6% de los pacientes tenían más de cuatro enfermedades crónicas.

Adecuación de la farmacoterapia de los trastornos conductuales en pacientes con demencia ingresados en una unidad de psicogeriatría

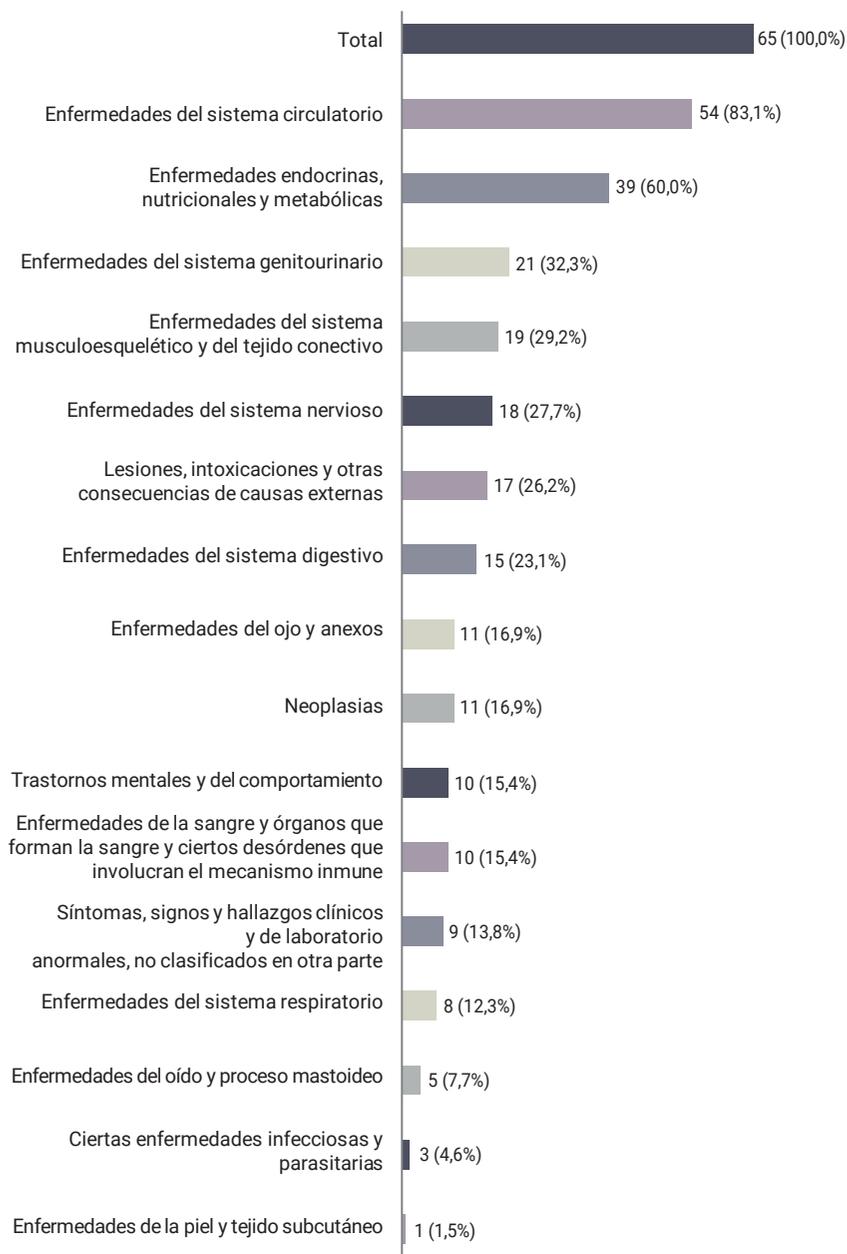


FIGURA 5: Diagnósticos registrados según ICD-10 International Classification of Diseases, 10th Revision.

Un 87.7% de los pacientes tomaban cinco o más fármacos (media de 9.0 ± 3.1 fármacos por paciente) y un 38.5% diez o más. No se hallaron diferencias entre sexos. Se observó al ingreso (clasificación N-ATC) los antipsicóticos N05A fueron los más frecuentes (51-78.5% de los pacientes), seguidos por N05C - hipnóticos y sedantes / N05B -ansiolíticos (31 - 47.7%), N06A - antidepresivos (35 - 53.9%), N02 - analgésicos (43-66.2%), N06D - medicamentos contra la demencia (24-30.9%), N03A antiepilépticos (8-12.3%) y N04 - medicamentos contra el Parkinson (3-4.6%).

4.2.2. Síntomas conductuales y neuropsiquiátricos

Los pacientes al ingreso presentaron valores de BPSD de 1.9 ± 0.8 . Los síntomas más prevalentes que motivaron el ingreso fueron agitación (47.7%) e irritabilidad (43.1%) (Figura 6). Se encontraron diferencias significativas ($p=0.017$) en la puntuación de NPI en pacientes con agitación (media al ingreso 20.8 ± 8.2) en comparación con los puntajes de otro BPSD (16.7 ± 7.1). También hubo diferencias en la duración de la estancia en pacientes con trastornos del sueño, que fue más prolongada para estos pacientes (92.3 ± 71.1 días frente a 58.9 ± 37.5 días $p=0.0077$). El NPI al ingreso 18.7 ± 7.9 versus 4.7 ± 5.2 , $p<0.0001$.

Adecuación de la farmacoterapia de los trastornos conductuales en pacientes con demencia ingresados en una unidad de psicogeriatría

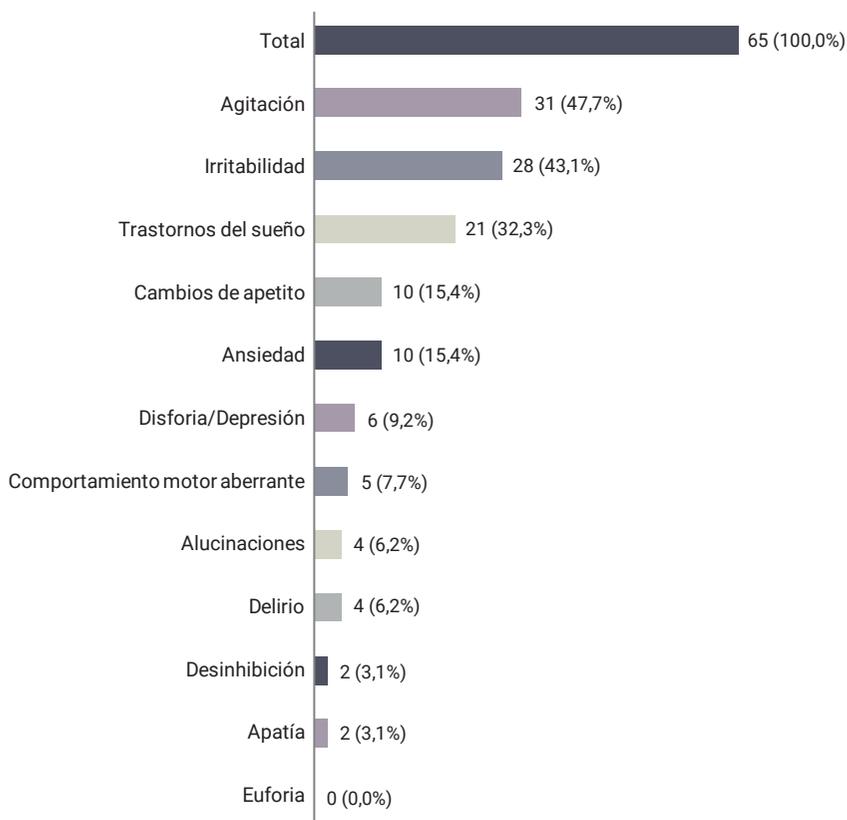


FIGURA 6: Distribución de BPSD por paciente.

4.2.3. Problemas relacionados con la medicación (PRM) e intervenciones farmacéuticas

Durante la revisión de la farmacoterapia de estos pacientes se detectaron un total de 175 PRM (3.0 por paciente), que se comunicaron al médico responsable. La aceptación por parte del médico de las intervenciones/recomendaciones para resolver PRM fue del 86.9% (Tabla 7).

CARACTERÍSTICAS	INTERVENCIONES
Número de intervenciones	175 (90.8% de los pacientes)
Género	Mujeres 104 (59.4%); 38 pacientes
	Hombres 71 (40.6%); 21 pacientes
Momento de la intervención	Ingreso 98 (56%)
Aceptada	Durante la hospitalización 77 (44%)
	152 (86.9%)

TABLA 7: Características de las intervenciones.

Los PRM más frecuentes fueron los relacionados con la dosis, la posología y la duración del tratamiento (25.7%), los eventos adversos con medicamentos (19%) y la prescripción inapropiada en los ancianos (17%) (Tabla 8).

EVENTOS ADVERSOS REALES Y POTENCIALES A MEDICAMENTOS	33 (19%)
Medicamentos prescritos inadecuadamente para una condición particular	29 (17%)
Duplicidad terapéutica	18 (10%)
Dosis inapropiada	17 (10%)
Medicación sin indicación	15 (9%)
Indicación de medicamento sin fármaco prescrito	14 (8%)
Duración del tratamientos	14 (8%)
Posología inadecuada	13 (7%)
Déficit en recibir el beneficio completo del medicamento prescrito	8 (5%)
Interacción fármaco-fármaco potencial o real clínicamente significativa	6 (3%)
Interacción fármaco-enfermedad clínicamente relevante	4 (2%)
Falta de comprensión de la medicación	2 (1%)
Dosis inapropiada en insuficiencia renal	1 (1%)
Forma farmacéutica no adecuada	1 (1%)

TABLA 8: Problemas relacionados con la medicación PRM (ASHP Classification).

El grupo ATC más prevalente con PRM fue el del Sistema nervioso con un 78% (Tabla 9). Los problemas más prevalentes en este grupo incluyeron N05A - antipsicóticos (31% de las intervenciones para Quetiapina y 8% para Haloperidol), N06A - antidepresivos (6% Citalopram y 4% Trazodona) y N05C - hipnóticos y sedantes / N05B - ansiolíticos (8% lorazepam y 6% clometiazol). Los PRM más frecuentes en este grupo (N) fueron dosis inadecuadas (20%), eventos adversos reales y potenciales (14%) y medicamentos sin indicación (12%), duración (11%), posología (11%) y duplicación terapéutica (11%). Los PRM más prevalentes con quetiapina fueron los problemas de dosis (30,2%), la duración inadecuada del tratamiento (14.0%), la indicación de quetiapina (14.0%) y la posología (16.3%). Los problemas en el caso de Lorazepam se debieron a eventos adversos (18.2%), y para haloperidol se relacionaron principalmente con duplicidad (36.4%).

Hubo una media de 9.0 fármacos por paciente (± 3.1) al ingreso, y después de la intervención se observó una ligera mejoría de 8.9 (± 2.9) aunque no fue significativa ($p=0.405$).

VARIABLE	RESULTADOS
A - Tracto alimentario y metabolismo	7 (4%)
B - Sangre y órganos que forman la sangre	7 (4%)
C - Sistema cardiovascular	15 (9%)
G - Sistema genitourinario y hormonas sexuales	3 (2%)
H - Preparaciones hormonales sistémicas, excluidas las hormonas sexuales y la insulina	2 (1%)
M - Sistema musculoesquelético	2 (1%)
N - Sistema nervioso	137 (78%)
S - Órganos sensoriales	2 (1%)

TABLA 9: Características de los PRM según la clasificación ATC Anatomical Therapeutic Chemical Classification System.

4.2.4. Criterio MAI

Se aplicó los criterios MAI como medida de la adecuación del tratamiento farmacológico de estos pacientes, en la prescripción en el ingreso y en la prescripción al alta una vez realizada la intervención. Como resultado se encontraron diferencias significativas ($p < 0.001$) entre las puntuaciones de MAI al ingreso (4 ± 4.6) y post intervención (0.5 ± 2.6). La proporción de pacientes afectados por algún criterio MAI fue de 90.8%. Los criterios MAI más prevalentes estuvieron relacionados con las interacciones (40%), la dosis (38.5%) y duplicidades (26.2%) (Tabla 10).

CRITERIOS MAI		VALORES CUALITATIVOS pacientes afectados (%)
1	¿Hay alguna indicación para el medicamento?	20.0
2	¿El medicamento es efectivo para la condición?	10.8
3	¿Es la dosis correcta?	38.5
4	¿Son correctas las instrucciones?	0.0
5	¿Son prácticas las instrucciones?	3.1
6	¿Hay interacciones farmacológicas clínicamente significativas?	9.2
7	¿Hay interacciones clínicamente significativas entre la medicación y la enfermedad?	40.0
8	¿Hay duplicación innecesaria con otro(s) medicamento(s)?	26.2
9	¿Es la duración del tratamiento aceptable?	16.9
10	¿Es este medicamento la alternativa más económica en comparación con otras de igual utilidad?	0.0

TABLA 10: Distribución de adecuación de la prescripción de los pacientes según MAI.

4.2.5. Carga anticolinérgica DBI

De los pacientes del estudio, 55 pacientes (84.6%) estaban tomando fármacos con efectos anticolinérgicos en el momento del ingreso, con un número promedio de fármacos por paciente de 2.6 (± 1.2). La carga anticolinérgica media por paciente fue de 1.4 (± 0.7) y el número de pacientes que presentaron una carga anticolinérgica superior a 1 (considerada como límite de carga de alto riesgo) fue de 44 (rango DBI 0.3-3).

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la pre y postintervención $p < 0.016$. El DBI promedio posterior a la intervención fue de 1.1 (± 0.7) y los pacientes con una carga anticolinérgica superior a 1 se redujeron a 30 (rango DBI 0.3-2.6).

También hubo diferencias estadísticamente significativas en el DBI (media DBI 1.1 ± 0.8) entre los pacientes que presentaban cuatro o más diagnósticos y los pacientes con menos de cuatro (media DBI 0.9 ± 0.6) $p=0.0445$. Por otro lado también se observó influencia de la carga anticolinérgica en el grado de BPSD, hallándose diferencias significativas en el test NPI entre los pacientes con DBI alto riesgo, carga anticolinérgica superior a 1 (NPI 20.1 ± 8.5) y los pacientes con carga anticolinérgica inferior o sin carga (NPI 16.7 ± 6.5) ($p=0.00443$).

4.2.6. Eventos adversos relacionados con medicación EAM

Durante el período de estudio se identificaron 68 EAM en 53 pacientes, el 81.5% del total de pacientes incluidos presentaron algún EAM durante el ingreso y/o la estancia. El 22.6% de estos pacientes presentaron más de una EAM (1 paciente 4 EAM, 1 paciente 3 EAM y 10 pacientes 2 EAM). No hubo diferencias que relacionasen la duración de la estancia entre los pacientes que presentaron EAM (duración media de 67.94 días ± 43.05 versus los que no presentaron un EAM (duración media 71.36 días ± 61.23) ($p=0.39$). Comparamos los dos grupos en función de la carga anticolinérgica al ingreso (DBI) y no se encontraron diferencias entre el grupo que presentó EAM (media 1.14 ± 0.82) y los pacientes sin EAM (media 0.95 ± 0.66) ($p=0.16$).

El 26.5% de los EAM fueron caídas durante la estancia y se describen por separado en el siguiente apartado. Del 73.5% fueron EAM restantes el 80% estaban relacionados con el sistema nervioso. Y de este grupo, el 46% (23 EAM) se atribuyeron al grupo de Psicolépticos (la quetiapina es la más prevalente con un 20% (10) de los relacionados con EAM (Figura 7).

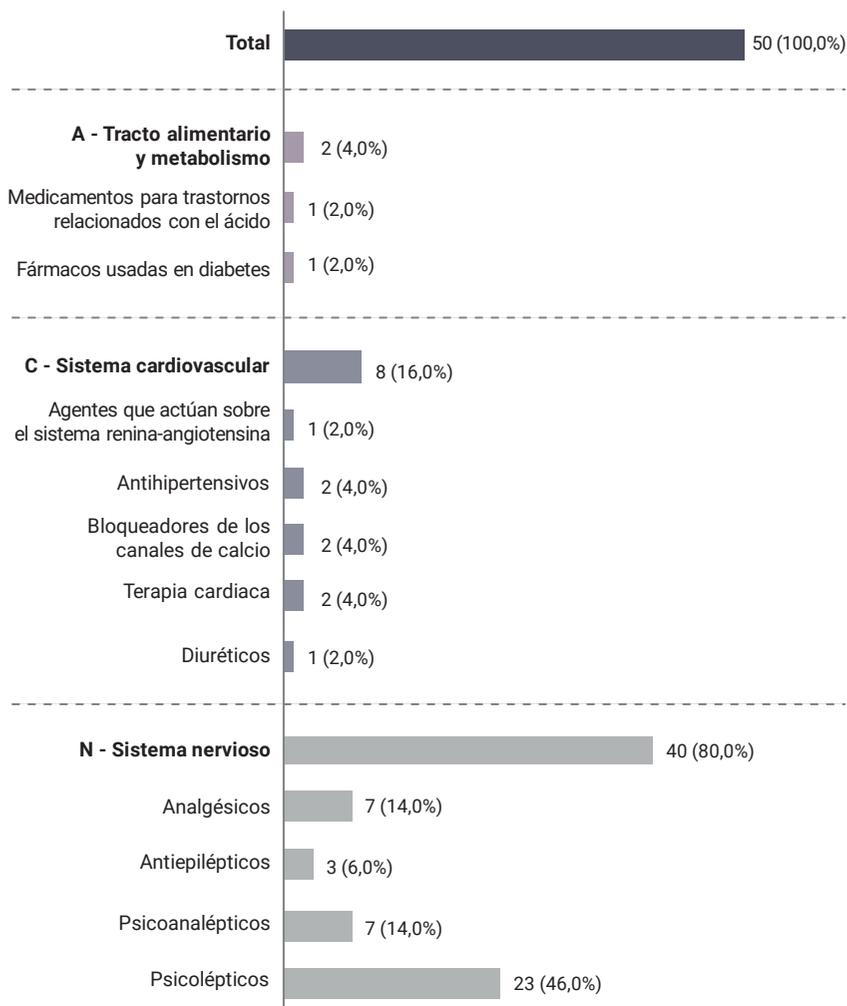


FIGURA 7: Distribución de EAM (no caídas) por grupo principal anatómico y grupo terapéutico.

La aplicación del algoritmo de Naranjo para determinar la causalidad de los EAMs dio como resultado que 1 (2%) de los EAM era definitiva, probable 45 (90%) de ADE, posible en 4 (8%) ADE y dudoso en ningún caso.

En cuanto a la severidad de EAM, estas fueron de Categoría E: daño temporal al paciente y la intervención requerida en 34 casos (68%) de los casos y Categoría F: daño temporal al paciente y requirió hospitalización inicial o prolongada en 16 (32%).

Con respecto a la capacidad de prevención y de acuerdo con la prueba de Schumork-Thornton, el 58% (29) de la EAM fueron prevenibles, posiblemente prevenibles en el 6% (3) de los casos y EAM inevitables en el 36% (18). Del 50% evitable (16) se identificaron al ingreso. En el 62% de los casos, el EAM derivó en parar el tratamiento y el resto en modificar la dosis.

Los EAM más frecuentes con un 27.7% fueron somnolencia, 12.8% debilidad e hipoactividad y 10.7% hipotensión. Con respecto a Quetiapina, el principal fármaco EAM relacionado, el 60% se manifestó con somnolencia, 20% de debilidad e hipoactividad y 20% de acatisia (Figura 8).

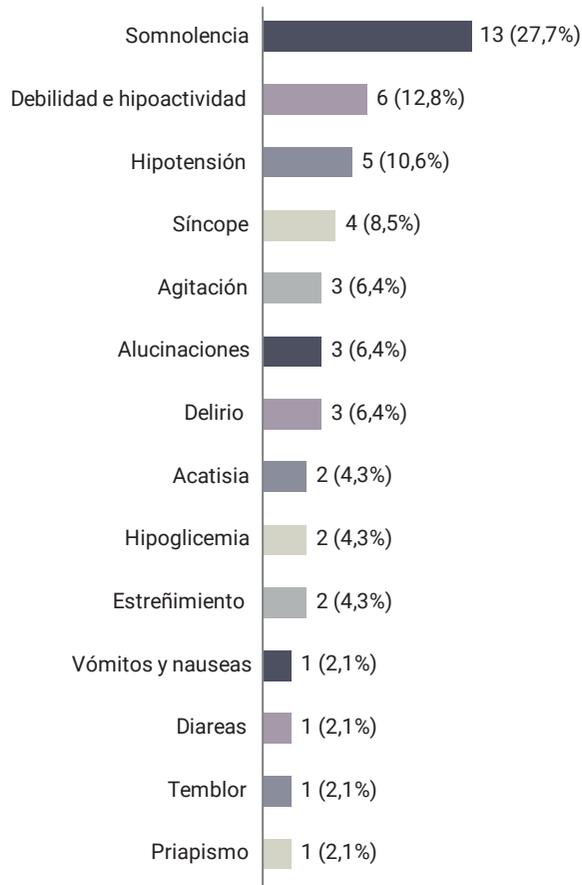


FIGURA 8: Distribución de los EAM excepto caídas.

4.2.6.1. EAM-Caídas

Tal como se ha indicado en el apartado anterior se realizó un análisis por separado con los pacientes que sufrieron caídas durante la estancia en la unidad.

El EAM relacionado con las caídas representó 18 (26.5% de EAM total) durante la estancia y afectó al 27.7% de los pacientes, solo 3 (16.7% de las caídas totales) de estos pacientes resultaron lesionados, ningún paciente sufrió más de una caída.

Con respecto al test de Tinetti (media $15,6 \pm 8,1$) para este grupo, 11 pacientes (61,1%) obtuvieron puntuaciones inferiores a 19, correspondiente a un riesgo alto de caídas, 6 pacientes (33,3%) obtuvieron puntuaciones de 19-24 de riesgo de caídas y 2 pacientes (11,1%) puntuaron más de 24 sin riesgo de caída.

Según Downton (media 4.5 ± 1.2), el 61.1% de los pacientes del estudio no presentaban déficits sensoriales y únicamente el 11.1% no presentaron dificultad en la deambulación.

Dentro de los grupos de medicamentos asociados a riesgo de caídas (Tabla 11) presentaron una alta prevalencia (72.2%) los hipotensores no diuréticos (4 pacientes de los 85 del estudio tomaban diuréticos e hipotensores no diuréticos de manera concomitante, y tan solo dos pacientes no tomaban diuréticos ni hipotensores).

De estos pacientes que sufrieron alguna caída durante el ingreso, 38.9% tomaban 4 medicamentos de alto riesgo de caída, 33.3% de los pacientes del grupo de caídas tomaban 3, 16.7% tomaban 2, un paciente tomaba 1 y solo un paciente que presentó caídas no tomaba medicamentos de riesgo.

TIPO DE MEDICACIÓN	PACIENTES CON PRESCRIPCIÓN (n)	PACIENTES CON PRESCRIPCIÓN (%)
Medicamento para el Parkinson	3	16,7%
Antipsicóticos	10	55,6%
Antidepresivos	11	61,1%
Benzodiazepinas	9	50,0%
Diuréticos	7	38,9%
Hipotensores no diuréticos	13	72,2%

TABLA 11: Distribución de medicamentos de alto riesgo de caída según escala Downton.

En cuanto a la prueba de Downton, no encontramos diferencias significativas ($p=0.08$) entre el grupo de pacientes que presentaron caídas 4.83 ± 1.04 y grupo que no presentó caídas 4.4 ± 1.31 .

Al comparar la puntuación del test de Tinetti (puntaje promedio del grupo de caída $17,4 \pm 6.2$ y el grupo sin caída $14,7 \pm 8,6$ $p=0,12$), se encontraron diferencias significativas al considerar la carga anticolinérgica en el momento del ingreso, medida con el DBI (grupo de caída puntuación media de 1.3 ± 0.8 versus el grupo sin caída de 0.9 ± 0.7 $p=0.05$).

5_ DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

5.1. Objetivo principal

El objetivo principal de este estudio prospectivo fue determinar si la intervención multidisciplinaria es una estrategia útil para mejorar el tratamiento farmacológico de BPSD. Se midió con dos herramientas ampliamente utilizadas, MAI y DBI, y ambas mejoraron después de la intervención. Existen pocos estudios publicados en la literatura que estén relacionados con intervenciones farmacéuticas que evalúen pacientes con demencia y aún menos en pacientes psicogerítricos (McGrattan et al., 2017).

En primer lugar, la estrecha colaboración farmacéutica-médico supuso un alto grado de aceptación de las recomendaciones / intervenciones sugeridas por la farmacéutica (86,9%), superiores a las mostradas en estudios anteriores en el mismo centro de atención intermedia (59.5 y 35.9% grado de aceptación de las recomendaciones) (Mestres et al., 2017).

Hubo una buena correlación en el estudio de intervención entre los PRM encontrados como los más prevalentes y los resultados de MAI.

5.1.1. Prescripción inadecuada

Tanto el estudio retrospectivo como el estudio prospectivo mostraron una alta prevalencia de prescripción no adecuada en esta población, especialmente los psicofármacos. El tratamiento farmacológico inadecuado se conoce como riesgo para pacientes geriátricos y se ha descrito ampliamente como un problema potencial en esta población (Robles et al., 2012; García-Alberca et al., 2008; Wang et al., 2005). El riesgo es aún mayor en pacientes con un deterioro cognitivo y sintomatología conductual, e incluso este tratamiento inadecuado puede ser el origen de dicha sintomatología. En el estudio retrospectivo, el 30% de los me-

dicamentos prescritos al ingreso resultaron ser inapropiados y el 17%, en el prospectivo. Esta diferencia es debida a dos factores. El primero de estos factores está relacionado con que los pacientes que ingresan en el centro provienen principalmente de los servicios de urgencias del hospital de agudos de referencia, donde en los últimos años se han incorporado farmacéuticos realizando conciliación de la medicación al alta (Mestres et al., 2018). El segundo factor está relacionado con que se ha implementado en el centro de intervención, entre los periodos de estudio, un programa de atención farmacéutica (Mestres_a et al., 2015).

Con respecto al test MAI en el estudio prospectivo se obtuvo, mediante la intervención, una diferencia estadísticamente significativa. En comparación con la mejora del test con resultados globales del mismo centro (incluyen el resto de unidades; subagudos, convalecencia, paliativos y larga estancia) durante el periodo 2015-2016 (Mestres et al., 2018), se observa que la prescripción en los pacientes de la unidad de psicogeriatría presentaba más puntuación y por lo tanto era más inadecuada que en el resto de unidades (Tabla 12).

	MAI PRE-INTERVENCIÓN	MAI POST-INTERVENCIÓN
Centro sociosanitario (2015-2016)	2.5 (±3.2)	0.8 (±2.2)
Unidad de psicogeriatría (estudio prospectivo)	4 (±4.6)	0.5 (±2.6)

TABLA 12: Comparativa resultados MAI centro 2015-2016 (Mestres et al., 2018) y unidad de psicogeriatría estudio prospectivo.

Estos datos también ponen de manifiesto que la intervención y la colaboración resultó altamente efectiva, y que existe una necesidad más elevada de adecuación de la prescripción en pacientes psicogeriátricos.

La bibliografía muestra una alta incidencia de medicamentos inapropiados en geriatría y que en el caso de fármacos para los síntomas neuropsiquiátricos encontramos que pocos son totalmente apropiados (Van der Spek et al., 2016). Otro hallazgo significativo con respecto al MAI fue la diferencia en el ingreso entre mujeres y hombres, resultando superior en el caso de las mujeres, aunque no se encontraron razones para esta diferencia.

El primer enfoque para prevenir una cascada terapéutica debida a eventos adversos por medicación inadecuada, es utilizar una prescripción más adaptada a la población geriátrica, intercambiar fármacos inadecuados por otros más apropiados y revalorar periódicamente la indicación.

5.1.2. Problemas relacionados con la medicación

Los resultados del estudio prospectivo mostraron que los PRM más prevalentes eran los asociados con la dosis, duplicidades y eventos adversos potenciales o reales, y como se esperaba, estos eran principalmente en psicofármacos, como viene descrito por la literatura en este grupo de población (Gustafsson et al., 2013).

Estos resultados, sin embargo, contrastan con los PRM más frecuentes registrados para el global del centro, donde se incluyen pacientes de otras tipologías. En estudios sobre el global de los pacientes del centro se observa que los más prevalentes son los relacionados con el coste beneficio del fármaco, omisión de tratamiento y duplicidades (Mestres et al., 2018).

5.1.3. Psicofármacos

En un intento de tratar la sintomatología conductual asociada a la demencia, generalmente hay una tendencia a agregar nuevos psicofármacos. Estos datos nos confirman la necesidad real de revisar los tratamientos de forma regular y sistemática. La efectividad limitada de estos tratamientos en estos pacientes y el aumento de la dosis o la adición de la misma clase de antipsicóticos o nuevos fármacos psicotrópicos para el tratamiento expone a los pacientes a un riesgo muy elevado de efectos adversos por un efecto acumulativo (Pan et al., 2014). Se han informado efectos adversos cardiovasculares en varias alertas por parte de las agencias reguladoras (AEMPS, 2004; AEMPS, 2008; FDA, 2005; FDA, 2011; FDA, 2012) y ha ido en aumento la preocupación sobre eventos fatales de este tipo debidos a antipsicóticos cuando se usan en pacientes frágiles con alta comorbilidad y una alta prevalencia de patología cardiovascular (Luppa et al., 2009; Olazaran-Rodriguez et al., 2012).

En la población de estudio encontramos que en el estudio retrospectivo el 30% de los participantes estaba tomando como mínimo un antipsicótico y el 61.2% tenía patología vascular. En el estudio prospectivo encontramos una situación similar el 83.1% de los pacientes presentaban enfermedad cardiovascular y al ingreso en la unidad el 78.5% de los pacientes estaba tomando algún antipsicótico. Es recomendable adaptar en caso de necesidad el antipsicótico con menor riesgo, aunque se incrementa el coste del tratamiento debería ser considerado adecuado ya que puede tener consecuencias fatales.

5.1.4. Fármacos con carga anticolinérgica

Resultó también destacable la alta prevalencia de fármacos anticolinérgicos al ingreso (84.6% de los pacientes del estudio prospectivo) con una media de 2.14 medicamentos por paciente. Estos resultados indican una elevada exposición de los pacientes incluidos en el estudio. En comparación con otros estudios se observa porcentajes inferiores (23%

de los pacientes) en estudios donde se incluyen poblaciones de edad superior a 65 años (Kröger et al., 2018), y hasta un 79% en población con delirio de diferente etiología (Pascina et al., 2018).

La intervención fue efectiva y dio lugar a una reducción de la carga anticolinérgica con diferencias significativas. Se encontró relación entre la comorbilidad y una mayor prescripción de fármacos con efecto anticolinérgico. Los pacientes con cuatro o más comorbilidades tuvieron una DBI más alto que los pacientes con menos de cuatro comorbilidades. Otro de los hallazgos respecto a la carga anticolinérgica lo encontramos en referencia a las puntuaciones del NPI-síntomas conductuales, los pacientes con alta carga anticolinérgica (>1 según DBI) también tuvieron puntuaciones más altas en NPI, mostrando una relación entre un mayor exposición al efecto anticolinérgico y un empeoramiento de los BPSD añadido al riesgo intrínseco de los anticolinérgicos en esta población (caídas, delirio, trastornos cognitivos, etc.) (Tune, 2001; Richardson et al., 2018).

El efecto anticolinérgico realmente debe considerarse al prescribir, especialmente en lo que respecta a los fármacos psicotrópicos utilizados para tratar BPSD. Se ha observado que el efecto anticolinérgico de los antipsicóticos varía según el medicamento tal como recoge la ficha técnica de la AEMPS para estos fármacos, y es importante priorizar al elegir entre las diferentes opciones para estos pacientes, y elegir la que tenga menor efecto anticolinérgico. A partir de los resultados de este estudio se decidió realizar una solicitud a la Comisión de Farmacia y Terapéutica de nuestro hospital para presentar una nueva y mejor opción (Aripiprazol) para tratar pacientes con BPSD (Sociedad Española de Psicogeriatría - SEPG, 2017), especialmente aquellos con dosis altas de fármacos que tienen asociado efecto anticolinérgico o una DBI de alto riesgo. Apoyando esta solicitud también había el hecho que aripiprazol presenta un perfil cardiovascular más seguro. Añadido a estos riesgos, es sabido que el efecto anticolinérgico asociado, en estos pacientes empeora por diversos mecanismos el deterioro cognitivo acelerando así la enfermedad y promoviendo la presencia de BPSD.

5.1.5. Seguridad

5.1.5.1. EAM

Para el análisis de la seguridad mediante el seguimiento de las EAM se emplearon diferentes (Naranjo et al., 1981; Schumock y Thornton, 1992) para la evaluación y se encontró que una gran proporción de los EAM se podían prevenir (64%), no difiriendo demasiado de la tasa habitual que se considera en la población geriátrica que oscila entre el 27,6% y 51% (Background Paper 7.3. Priority medicines for elderly WHO). Probablemente sea más alta como consecuencia del aumento de riesgo que producen los neurolépticos, a menudo inapropiado y que exponen a un mayor riesgo de EAM (Kanagaratnam et al., 2014). Una alta proporción de EAM se identificó al ingreso (50%) (Laroche et al., 2007; Howard et al., 2007), por lo que estos EAM probablemente empeoraron la sintomatología que motivó la admisión. Una vez que se suspendió o cambió este medicamento por uno más apropiado, los síntomas mejoraron rápidamente. Este es un resultado altamente relevante para la seguridad del paciente y es indicativo de que es necesaria la revisión de la farmacoterapia de manera rutinaria, que puede resultar, tal como han detallado algunos autores en una mejor calidad clínica, calidad de vida y resultados económicos (Howard et al., 2007; Hartholt et al., 2011). Las características de esta población se asocian a condiciones bien conocidas que aumentan la EAM, como comorbilidad (4.8 ± 1.6 comorbilidades) y polifarmacia (9.0 ± 3.1 fármacos por paciente), que está asociado al aumento en la utilización de recursos sanitarios, empeoramiento del deterioro cognitivo, síndromes geriátricos asociados y mortalidad (Hilmer y Gnjjidic, 2009). Esto, sumado al deterioro cognitivo y BPSD, requiere un equipo de atención centrado en el paciente para mejorar la seguridad y la eficiencia de estos tratamientos.

5.1.5.2. Caídas

Dentro de los eventos adversos relacionados con la medicación se hizo un análisis al grupo de pacientes que presentaron caídas. Hubo una diferencia de 15.7 días de ingreso, más prolongada en este grupo respecto al grupo que no presentó caídas. A pesar de que no hubo significación estadística, sí tiene significación clínica relevante respecto a resultados clínicos y el impacto económico que representa en el sistema sanitario, dado que las caídas en los adultos mayores están incluidas en las 20 condiciones médicas de coste económico más elevado (Carroll et al., 2005; Hartholt et al., 2011). Es una prioridad identificar los diferentes factores relacionados con el riesgo de caídas, especialmente en estos pacientes que presentan un alto riesgo (93,8% de alto riesgo de caídas según Downton, 1994) como características basales. En nuestro estudio, según el riesgo de la escala de caída utilizada (Tinetti et al., 1986; Downton, 1994), no encontramos diferencias entre los dos grupos, por lo que en esta población estas escalas no resultaron útiles para optimizar la intervención y la estratificación del riesgo.

En cuanto al perfil de prescripción de estos pacientes con BPSD, los psicotrópicos están directamente asociados con el riesgo de caída (Lotta et al., 2017). El test que sí resultó diferencial entre los dos grupos (caídas y no caídas) fue la carga anticolinérgica (Tune, 2001). Se obtuvieron diferencias estadísticas significativas respecto al DBI que resultó tener un alto impacto en las caídas. Por lo tanto, debemos adaptar la medicación en estos pacientes para reducir la carga anticolinérgica, ya que la carga anticolinérgica elevada genera resultados clínicos negativos. En estos pacientes psicogeríátricos será importante considerar una estrategia imprescindible de prevención la disminución de la carga anticolinérgica, ya que las consecuencias superan el coste del fármaco más seguro (SEPG, 2017; Chan et al., 2009).

Por otro lado es importante considerar el riesgo de caídas con la medicación cardiovascular. Se observó también que las EAM que afectan el sistema cardiovascular representaron 10.7% por hipotensión y 12.8% por debilidad e hipoactividad. La medicación cardiovascular debe ser especialmente seleccionada y se debe hacer seguimiento para una prescripción adecuada y la reducción del riesgo de caídas. En nuestra población de intervención el 83.1% tenía alguna afección cardiovascular, y en referencia al grupo de caídas el 72.2% tomaba medicamentos hipotensores y el 38.9% diuréticos (4 pacientes tomaban ambos), asociando este riesgo al intrínseco de los medicamentos psicotrópicos a caer (Woolcott et al., 2009).

Es importante saber qué medicamentos cardiovasculares están más asociados a riesgo de caídas y elegir en consecuencia. Los diuréticos del asa tiene una correlación bien conocida y en cambio en el grupo de hipotensores encontramos características heterogéneas y deben considerarse los que mostraron una mejor correlación o incluso un efecto protector sobre el riesgo de caída (Vries et al., 2018). La relación de riesgo de caídas y medicación cardiovascular no obstante genera cierta controversia y algunos autores exponen que este riesgo no va unido únicamente al fármaco sino al tiempo de exposición al mismo en una determinada dosis, es por ello que proponen analizar el riesgo diferenciando uso crónico y agudo (Kahlaee et al., 2017).

5.2. Objetivos secundarios

5.2.1. Descripción de la población

Los objetivos secundarios del estudio comprendían la descripción de la población y establecer el perfil farmacoterapéutico de este grupo de pacientes. En estos dos estudios se ponen de manifiesto datos relevantes para poder conducir las intervenciones de una manera óptima.

5.2.1.1. Polifarmacia

Respecto a la polifarmacia encontramos que en los dos estudios es muy elevada (76% de los pacientes en el retrospectivo y el 87.7% de los pacientes en el prospectivo. Como es de esperar, también encontramos una alta incidencia de comorbilidad (estudio prospectivo 4.8 ± 1.6 por paciente).

El número total de medicamentos prescritos al alta no fue significativamente diferente al ingreso pese a la intervención, sin embargo, hubo diferencias significativas respecto al MAI, lo que sugiere que puede no ser la polifarmacia por si sola la causa de resultados clínicos indeseables, sino también la subutilización de alternativas más seguras o más efectivas como otros autores han señalado (Chan et al., 2009).

5.2.1.2. Síndromes geriátricos

La población mostró una alta prevalencia de síndromes geriátricos, especialmente riesgo de caídas (alto riesgo en el estudio retrospectivo 35.3% y en el estudio prospectivo 72.3%), que es uno de los mayores riesgos para pacientes frágiles geriátricos como pacientes con demencia, y especialmente donde hay una alta prevalencia de uso de fármacos psicotrópicos en esta población. Como la bibliografía muestra, se ha de tener especial precaución en la elección de estos fármacos como por ejemplo las benzodiazepinas y otros hipnóticos tienen una correlación dosis-dependiente con el riesgo de caídas (Seppala, 2018).

5.2.1.3. Tipo de demencia

Respecto al tipo de demencia se observó cómo era esperable que la demencia más prevalente fue la enfermedad de Alzheimer seguida de la demencia vascular, y sí encontramos diferencia entre los dos estudios en la proporción de demencia mixta, con un aumento de casos (retrospectivo 1.2% y prospectivo 4.6%).

En este estudio encontró sin embargo que aunque todos los pacientes incluidos tenían un diagnóstico de deterioro cognitivo, no todos los pacientes tenían un estudio completo y diagnóstico filiado (en el estudio retrospectivo 38% y 43.1% de los pacientes en el prospectivo). Esto genera dificultades para elegir el tratamiento correcto y aumenta el riesgo tanto de utilizar fármacos contraindicados (ej.: neurolépticos y demencia por cuerpos de Lewy) como de omisión de tratamiento o tratamiento insuficiente con medicamentos que podrían mejorar la sintomatología del comportamiento y la progresión del deterioro cognitivo.

Este tratamiento insuficiente en la enfermedad de Alzheimer es una preocupación creciente en los últimos años, y ha sido observado por otros autores en estudios previos (Lockhart et al., 2011; Grossberg et al., 2009).

Respecto al perfil de síntomas conductuales, como era previsible mayoritariamente se refiere agitación e irritabilidad, principalmente como motivación de ingreso en la unidad debido al impacto en los cuidadores y difícil control. Es sin embargo una peculiaridad de la unidad.

5.2.1.4. Duración del ingreso

Otro hallazgo notable fue la diferencia estadísticamente significativa en la duración de la estancia entre hombres y mujeres; los hombres tuvieron una estancia más larga, aunque no se encontraron diferencias estadísticas en las pruebas de capacidad cognitiva o funcional. Estas

diferencias podrían asociarse con características culturales y recursos sociales para su regreso a domicilio.

Por otro lado estos estudios ponen de manifiesto el cambio del perfil del paciente atendido en los centros sociosanitarios a lo largo de estos años. Como se observa hay diferencias significativas entre la duración del ingreso en el estudio retrospectivo de media 129 días y en el estudio prospectivo media 58.5 días.

Por otro lado los pacientes presentan más comorbilidades en el prospectivo (cardiovascular 61.2% en el retrospectivo y 83.1% en el prospectivo), mayor riesgo de caídas (35.3% versus 72.3%) y menor deambulación en el prospectivo.

También la utilización de antipsicóticos, tal y como las autoridades sanitarias indican (Riscos de l'ús d'antipsicòtics en gent gran Catalunya, 2016), se ha ido incrementando. Así encontramos un 30% de los pacientes al ingreso que en el retrospectivo tomaba algún antipsicótico versus 78.5% al ingreso en el prospectivo. La media de número de fármacos también se encuentra ligeramente incrementada (8.8 fármacos por paciente retrospectivo frente a fármacos por paciente prospectivo).

5.3. Limitaciones del estudio

Nuestro estudio tiene ciertas limitaciones, como el hecho que se ha establecido el tamaño de muestra en función del objetivo principal y la variable principal (MAI) aunque no se ha establecido un tamaño de muestra específico para proporcionar un poder predeterminado al análisis estadístico de los eventos adversos o caídas, ya que forma parte de los objetivos secundarios como subestudio. Sin embargo, el período de estudio es largo y esto puede contrarrestar este defecto.

6_ CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

- La intervención resultó efectiva en cuanto a la mejora del MAI como a la reducción de la carga anticolinérgica. Las intervenciones mejoran la calidad de la prescripción, la seguridad del paciente en relación a la medicación.
- La revisión del perfil farmacoterapéutico evidenció un alto grado de prescripción inadecuada de medicamentos y un alto uso de psicofármacos. Pone de manifiesto el complejo equilibrio entre un tratamiento efectivo y los riesgos en pacientes psicogerítricos.
- El deterioro cognitivo y los medicamentos utilizados para tratarlo se suman a otras fragilidades del paciente geriátrico.
- La estrategia de seguridad en esta población debe incluir intervenciones de un equipo multidisciplinar para evaluar el riesgo, un tratamiento adecuado centrado en el paciente y adaptado a la progresión de la enfermedad.
- Las intervenciones multidisciplinarias, tal como muestra el estudio, son una estrategia efectiva que debería sumarse a la práctica habitual para equilibrar la eficiencia y los riesgos de los tratamientos.
- Se ha descrito un elevado riesgo de caídas con las consecuencias fatales que conlleva para el paciente y el sistema de salud en general. Las caídas como eventos adversos, deberían ser consideradas para su inclusión en los ensayos clínicos de nuevos medicamentos, a fin de tener evidencia fiable de caídas ajustadas al riesgo.
- Se ha hallado una elevada correlación entre la carga anticolinérgica y resultados negativos en salud, tanto a nivel de eventos ad-

versos como caídas como empeoramiento de la sintomatología conductual y mayor deterioro cognitivo. La carga anticolinérgica debería priorizarse al hacer el análisis de coste eficacia para esta población.

- Es importante implementar estrategias tales como el desarrollo de herramientas para clasificar el riesgo de los pacientes, optimizando así la atención proporcionada por los farmacéuticos, así como fomentar la plena inclusión de estos en equipos multidisciplinarios, y también en otros niveles de atención continuada y coordinada para mejorar los resultados en salud.

7_ BIBLIOGRAFÍA

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS - CIMA. Fichas técnicas medicamentos de uso humano.
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - La AEMPS Informa - Notas Informativas - Medicamentos de Uso Humano - Seguridad - 2004 - Olanzapina y Risperidona.
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - La AEMPS Informa - Notas Informativas - Medicamentos de Uso Humano - Seguridad - 2004 - Risperidona.
4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - La AEMPS Informa - Notas informativas - Medicamentos de Uso Humano - Seguridad - 2008 - Antipsicóticos clásicos.
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Notas informativas Medicamentos de Uso Humano Seguridad (2008). Ref: 2008/19. Antipsicóticos clásicos y aumento de mortalidad en pacientes ancianos con demencia. Disponible ent: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamento-sUsoHumano/seguridad/2008/NI_2008-19_antipsicoticos.htm. Consultado 20 Marzo 2018.
6. Ailabouni NJ, Nishtala PS, Tordoff JM. Examining potentially inappropriate prescribing in residential care using the STOPP/START criteria. *Eur Geriatr Med.* 2016;7:40–6.
7. Alexopoulos GS, Jeste DV, Chung H, Carpenter D, Ross R, Docherty JP. The expert consensus guidelines series. Treatment of dementia and its behavioral disturbances. Introduction: methods, commentary, and summary. *Postgrad Med.* 2005; spec No: 6-22

8. Alexopoulos GS, Streim J, Carpenter D, Docherty JP. Expert Consensus Panel for Using Antipsychotic Drugs in Older Patients. Using antipsychotic agents in older patients. *J Clin Psychiatry*. 2004;65 Suppl 2:5-99.
9. American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(11):2227–46.
10. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. *J Am Geriatr Soc*. 2012 Apr;60(4):616-31.
11. American Society of Hospital Pharmacy. ASHP Statement on Pharmaceutical Care. *Am J Hosp Pharm*. 1993;50:1720–3.
12. American Society of Hospital Pharmacy. Implementing pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm*. 1993;50:1585–656.
13. Ancoli-Israel S, Gehrman P, Martin JL, Shochat T, Marler M, Corey-Bloom J, Levi L. Increased light exposure consolidates sleep and strengthens circadian rhythms in severe Alzheimer’s disease patients. *Behav Sleep Med*. 2003; 1:22.
14. Antipsychotic drug use: HHS Has Initiatives to Reduce Use among Older Adults in Nursing Homes, but Should Expand Efforts to Other Settings. GAO-15-211: Published: Jan 30, 2015. Publicly Released: Mar 2, 2015. <https://www.gao.gov/products/GAO-15-211> Consultado Mayo 2018.
15. Arvanitakis Z, Leurgans SE, Barnes LL, Bennett DA, Schneider JA.. Microinfarct pathology, dementia, and cognitive systems. *Stroke* 2011; 42:722.

16. ASHP guidelines on a standardized method for pharmaceutical care. *Am J Health Syst Pharm.* 1996;53(14):1713-6.
17. Ayalon L, Gum AM, Feliciano L, Areán PA. Effectiveness of nonpharmacological interventions for the management of neuropsychiatric symptoms in patients with dementia: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2006; 166:2182.
18. Background Paper 7.3. Priority Medicines for Elderly. Disponible en: www.who.int/medicines/areas/...medicines/BP7_3Elderly.pdf. Consultado Julio 2018.
19. 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. No.: CD003476.
20. Banerjee S. The use of antipsychotic medication for people with dementia: time for action. A report for the minister of state for care services. Department of Health, London, UK (2009).
21. Banerjee S. Good news on dementia prevalence we can make a difference. *Lancet.* 2013; 382:1384.
22. Barbara C. Jost MS George T. Grossberg MD. The Evolution of Psychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease: A Natural History Study. *J Am Geriatr Soc.* 1996 Sep;44(9):1078-81.
23. Barry PJ, Gallagher P, Ryan C, O'mahony D. START (screening tool to alert doctors to the right treatment)—an evidence-based screening tool to detect prescribing omissions in elderly patients. *Age Ageing.* 2007;36:632-8.
24. Barthel, D., M. F. Baltimore. Md. *State Med. J.* 1965;14:56-61.

25. Baskys, A. Lewy body dementia: the litmus test for neuroleptic sensitivity and extrapyramidal symptoms. *J Clin Psychiatry*. 2004; 65(suppl 11), 16-22.
26. Beers E, Moerkerken DC, Leufkens HGM, Jansen PA. Participation of older people in preauthorization trials of recently approved medicines. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(10):1883-90.
27. Beuscart JB, Dalleur O, Boland B, Thevelin S, Knol W, Cullinan S, Schneider C, O'Mahony D, Rodondi N, Spinewine A. Development of a core outcome set for medication review in older patients with multimorbidity and polypharmacy: a study protocol. *Clin Interv Aging*. 2017; 12: 1379–1389.
28. Billioti de Gage S, Moride Y, Ducruet T, Kurth T, Verdoux H, Tournier M, Pariente A, Bégaud B. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *BMJ*. 2014; 349:g5205.
29. Bloch F, Thibaud M, Dugué B, Brèque C, Rigaud AS, Kemoun G. Psychotropic drugs and falls in the elderly people: Updated literature review and meta-analysis. *J Aging Health*. 2011;23: 329-346.
30. Boot BP, Orr CF, Ahlskog JE, Ferman TJ, Roberts R, Pankratz VS, Dickson DW, Parisi J, Aakre JA, Geda YE, Knopman DS, Petersen RC, Boeve BF. Risk factors for dementia with Lewy bodies: a case-control study. *Neurology*. 2013; 81:833.
31. Brodaty H, Aerts L, Harrison F, Jessop T, Cations M, Chenoweth L, Shell A, Popovic GC, Heffernan M, Hilmer S, Sachdev PS, Draper B. Antipsychotic Deprescription for Older Adults in Long-term Care: The HALT Study. *JAMDA*. 2018;19:592-600.
32. Brodie D. Societal needs for drugs and drug-related services. *Am J Pharm Educ*. 1980;44:276–8.

33. Brodie D. The Ninth Annual Rho Chi Lecture. *Rep Rho Chi*. 1973;39:6–12.
34. Brown JD, Hutchison LC, Li C, Painter JT, Martin BC. Predictive validity of the Beers and screening tool of older persons' potentially inappropriate prescriptions (STOPP) criteria to detect adverse drug events, hospitalizations, and emergency department visits in the United States. *J Am Geriatr Soc*. 2016;64:22–30.
35. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med*. 2011; 365:2002–2012.
36. Cahir C, Bennett K, Teljeur C, Fahey T. Potentially inappropriate prescribing and adverse health outcomes in community dwelling older patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;77:201–10.
37. Cahir C, Fahey T, Teeling M, Teljeur C, Feely J, Bennett K. Potentially inappropriate prescribing and cost outcomes for older people: a national population study. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;69:543–52.
38. Campanelli C. American Geriatrics Society updated Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: the American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert.
39. Fick D, Semla T, Beizer J, Brandt N, Dombrowski R, DuBeau CE, Flanagan N, Hanlon J, Hollmann P, Linnebur S, Nau D, Rehm B, Sandhu S, Steinman M. *J Am Geriatr Soc*. 2012; 60(4): 616–631.
40. Carroll NV, Slattum PW, Cox FM. The cost of falls among the community-dwelling elderly. *J Manag Car Pharm*. 2005;11:307-316.
41. Centers for Disease Control and Prevention. 2005 Home and recreational safety: Important facts about falls. Disponible en: <http://www.cdc.gov/homeandrecreational/safety/falls/adultfalls.html>. Consultado Julio, 2018.

42. Chan VT, Woo BK, Sewell DD, Allen EC, Golshan S, Rice V, Minassian A, Daly JW. Reduction of suboptimal prescribing and clinical outcome for dementia patients in a senior behavioral health inpatient unit. *Int Psychogeriatr.* 2009 ; 21(1):195-9
43. Charlesworth CJ, Smit E, Lee DS, Alramadhan F, Odden MC. Polypharmacy among adults aged 65 years and older in the United States: 1988-2010. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2015;70(8):989-95.
44. Chen LL, Tangiisuran B, Shafie AA, Hassali MAA. Evaluation of potentially inappropriate medications among older residents of Malaysian nursing homes. *Int J Clin Pharm.* 2012;34:596–603.
45. Chen TF. Pharmacist-Led Home Medicines Review and Residential Medication Management Review: The Australian Model. *Drugs Aging.* 2016;33(3):199–204.
46. Chen Y, Briesacher BA, Field TS, Tjia J, Lau DT, Gurwitz JH: Unexplained variation across US nursing homes in antipsychotic prescribing rates. *Arch Intern Med.* 2010, 170:89–95.
47. Chui H. Vascular dementia, a new beginning: shifting focus from clinical phenotype to ischemic brain injury. *Neurol Clin.* 2000; 18:951.
48. Clague F, Mercer SW, McLean G, Reynish E, Guthrie B. Comorbidity and polypharmacy in people with dementia: insights from a large, population-based cross-sectional analysis of primary care data. *Age Ageing.* 2017;46:33-39.
49. Clodomiro A, Gareri P, Puccio G, Frangipane F, Lacava R, Castagna A, Manfredi VG, Colao R, Bruni AC. Somatic comorbidities and Alzheimer's disease treatment. *Neurol Sci.* 2013; 34: 1581–9.

50. Colenda CC, Mickus MA, Marcus SC, Tanielian TL, Pincus HA. Comparison of adult and geriatric psychiatric practice patterns: Findings from the American Psychiatric Association's Practice Research Network. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2002;10(5):609-17.
51. Collamati A, Martone AM, Poscia A, Brandi V, Celi M, Marzetti E, Cherubini A, Landi F. Anticholinergic drugs and negative outcomes in the older population: From biological plausibility to clinical evidence. *Aging Clin Exp Res*. 2016;28:25-35.
52. Comité de Consenso. Segundo Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos. *Ars Pharmaceutica*. 2002;43(3-4):175-184.
53. Connor MNO, Gallagher P, Mahony DO. Inappropriate prescribing: criteria, detection and prevention. *Drugs Aging*. 2012;29:437-52.
54. Cooper Jp. Buspirone for anxiety and agitation in dementia. *J Psychiatry Neurosci*. 2003;28 (6): 469
55. Corsonello A, Pedone C, Incalzi RA. Age-related pharmacokinetic and pharmacodynamic changes and related risk of adverse drug reactions. *Curr Med Chem*. 2010;17:571-584.
56. Corsonello A, Pedone C, Lattanzio F, Lucchetti M, Garasto S, Di Muzio M, Giunta S, Onder G, Di Iorio A, Volpato S, Corica F, Mussi C, Antonelli Incalzi R; Pharmacosur Veillance in the Elderly Care Study Group. Potentially inappropriate medications and functional decline in elderly hospitalized patients. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57:1007-14.
57. Danysz W, Parsons CG. Glycine and N-methyl-D-aspartate receptors: physiological significance and possible therapeutic applications. *Pharmacol Rev*. 1998 Dec;50(4):597-664.

58. 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
59. de Vries M, Seppala LJ, Daams JG, van de Glind EMM, Masud T, van der Velde N; EUGMS Task and Finish Group on Fall-Risk-Increasing Drugs. Fall-risk-Increasing drugs: a systematic review and Meta-analysis. *Cardiovascular. J Am Med Dir Assoc*. 2018;19(4):371. e1-371e9.
60. Declercq T, Petrovic M, Azermai M, Vander Stichele R, De Sutter AI, van Driel ML, Christiaens T. Withdrawal versus continuation of chronic antipsychotic drugs for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 28;(3):CD007726.
61. Dementia Fact sheet N°362 Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/en/>. Consultado Mayo 2018.
62. Dementia: A public health priority. World Health Organization and Alzheimer's disease International. Disponible en: http://www.who.int/mental_health/publications/dementia_report_2012/en. Consultado Marzo 2018.
63. Dementia. The NICE-SCIE guideline on supporting people with dementia and their carers in health and social care. London (United Kingdom): National Collaborating Centre for Mental Health. Social Care Institute for Excellence. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2007. National Clinical Practice Guideline Number 42.
64. Departament de Salut. Anàlisi de la mortalitat 2013. Disponible en: http://salutweb.gencat.cat/ca/el_departament/estadistiques_sanitaries/dades_de_salut_i_serveis_sanitaris/mortalitat/. Consultado Mayo 2018.

65. Di Giorgio C, Provenzani A, Polidori P. Potentially inappropriate drug prescribing in elderly hospitalized patients: an analysis and comparison of explicit criteria. *Int J Clin Pharm*. 2016;38:462–8.
66. Documento de la Sociedad de Psicogeriatría (SEPG) sobre el uso de antipsicóticos en personas de edad avanzada. *Psicogeriatría*. 2017;7(Supl 1): S1-S37.
67. Doraiswamy PM, Leon J, Cummings JL, Marin D, Neumann PJ. Prevalence and impact of medical comorbidity in Alzheimer's disease. *J Gerontol*. 2002; 57A: M173–7.
68. Downton JH. Falls in the elderly. London: Edward Arnold. *Nurs Stand*. 1994;2;8(19):54.
69. Evans LK. Sundown syndrome in institutionalized elderly. *J Am Geriatr Soc*. 1987; 35:101.
70. Finkel SI, Cooler C. Clinical experiences and methodologic challenges in conducting clinical trials on behavioral disturbances of dementia. *Int Psychogeriatr*. 1996;8 Suppl 2:151-63; discussion 163-4.
71. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3): 189–98.
72. Food and Drug Administration, Information for Healthcare Professionals: Clarification of dosing and warning recommendations for Celexa (March 2012). Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/SpecialFeatures/ucm297764.htm> . Consultado Mayo 2018.
73. Food and Drug Administration. FDA public health advisory: Deaths with antipsychotics in elderly patients with behavioral disturbances, 2005. Available at <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/antipsychotics.htm>. Consultado Marzo 2018.

74. Food and Drugs Administration. Information on Conventional Antipsychotics. FDA. 2011. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/ucm107211>. Consultado Marzo 2018.
75. Forrester LT, Maayan N, Orrell M, Spector AE, Buchan LD, Soares-Weiser K. Aromatherapy for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;25;(2):CD003150.
76. Frolich L, Blum-Degen D, Riederer P, Hoyer S. A disturbance in the neuronal insulin receptor signal transduction in sporadic Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci*. 1999;893:290-3.
77. Fu AZ, Jiang JZ, Reeves JH, Fincham JE, Liu GG, Perri M 3rd. Potentially inappropriate medication use and healthcare expenditures in the US community-dwelling elderly. *Med Care*. 2007;45:472-6
78. Gallagher J, O'Sullivan D, McCarthy S, Gillespie P, Woods N, O'Mahony D, Byrne S. Structured Pharmacist Review of Medication in Older Hospitalised Patients: A Cost-Effectiveness Analysis. *Drugs Aging*. 2016;33(4):285-94.
79. Gallagher P, Lang PO, Cherubini A, Topinková E, Cruz-Jentoft A, Montero Errasquín B, Mádlová P, Gasperini B, Baeyens H, Baeyens JP, Michel JP, O'Mahony D. Prevalence of potentially inappropriate prescribing in an acutely ill population of older patients admitted to six European hospitals. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67: 1175-88.
80. GAO-15-211: HHS Has Initiatives to Reduce Use among Older Adults in Nursing Homes, but Should Expand Efforts to Other Settings. 2015.
81. Garcia-Alberca JM, Pablo Lara J, Gonzalez-Baron S, Barbancho MA, Porta D, Berthier M. Prevalence and comorbidity of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Actas Esp Psiquiatr*. 2008;36(5):265-70.

82. Gascón-Bayarri J, Reñé R, Del Barrio JL, De Pedro-Cuesta J, Ramón JM, Manubens JM, Sánchez C, Hernández M, Estela J, Juncadella M, Rubio FR. Prevalence of dementia subtypes in El Prat de Llobregat, Catalonia, Spain: the PRATICON study. *Neuroepidemiology*. 2007; 28(4): 224-34.
83. Generalitat de Catalunya_Riscos de l'ús d'antipsicòtics en gent gran. 2016. Disponible en: <http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/seguretat/fitxes-seguretat/riscos-us-antipsicotics-en-gent-gran/#bloc8>. Consultado Mayo 2018.
84. Gitlin LN, Kales HC, Lyketsos CG. Nonpharmacologic management of behavioral symptoms in dementia. *JAMA*. 2012; 308:2020-9.
85. Gitlin LN, Winter L, Dennis MP, Hodgson N, Hauck WW. A biobehavioral home-based intervention and the well-being of patients with dementia and their caregivers: the COPE randomized trial. *JAMA*. 2010;1;304(9):983-91.
86. Gottesman RF, Albert MS, Alonso A, Coker LH, Coresh J, Davis SM, Deal JA, McKhann GM, Mosley TH, Sharrett AR, Schneider ALC, Windham BG, Wruck LM, Knopman DS. Associations Between Midlife Vascular Risk Factors and 25-Year Incident Dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Cohort. *JAMA Neurol*. 2017; 74:1246.
87. Gottesman RF, Schneider AL, Zhou Y, Coresh J, Green E, Gupta N, Knopman DS, Mintz A, Rahmim A, Sharrett AR, Wagenknecht LE, Wong DF, Mosley TH. Association Between Midlife Vascular Risk Factors and Estimated Brain Amyloid Deposition. *JAMA*. 2017; 317:1443.
88. Grace AR, Briggs R, Kieran RE, Corcoran RM, Romero-Ortuno R, Coughlan TL, O'Neill D, Collins R, Kennelly SP. A comparison of beers and STOPP criteria in assessing potentially inappropriate medica-

- tions in nursing home residents attending the emergency department. *J Am Med Dir Assoc.* 2014;15:830–4.
89. Graham WV, Bonito-Oliva A, Sakmar TP. Update on Alzheimer's disease Therapy and Prevention Strategies. *Annu Rev Med.* 2017;68:413–30.
90. Gray SL, Dublin S, Yu O, Walker R, Anderson M, Hubbard R A, Crane P K , Larson E B. Benzodiazepine use and risk of incident dementia or cognitive decline: prospective population based study. *BMJ.* 2016; 352:i90
91. Griffin FA, Resar RK . IHI global trigger tool for measuring adverse events (second edition). IHI Innovation Series white paper. Cambridge, Massachusetts: Institue for Healthcare Improvement. 2009.
92. Grion AM, Gallo U, Tinjala DD, Daragjati J, Loreggian M, Cardaci G, Mangoni A, Pilotto A. A New Computer-Based Tool to Reduce Potentially Inappropriate Prescriptions in Hospitalized Geriatric Patients. *Drugs Aging.* 2016;33(4):267–75.
93. Grossberg GT, Pejović V, Miller ML, Graham SM. Memantine therapy of behavioral symptoms in community-dwelling patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2009;27(2):164-72.
94. Grossman M. Frontotemporal dementia: a review. *J Int Neuropsychol Soc.* 2002; 8:566.
95. Guies mèdiques de la societat catalana de neurologia . Disponible en: http://www.scn.cat/docs/grups_treball/2_Diagnostic_tractament_Alzheimer_2015.pdf. Consultado Mayo 2018.

96. Guo JL, Lee VM. Seeding of normal Tau by pathological Tau conformers drives pathogenesis of Alzheimer-like tangles. *J Biol Chem.* 2011; 286:15317.
97. Gustafsson M, Karlsson S, Lövheim H. Inappropriate long-term use of antipsychotic drugs is common among people with dementia living in specialized care units. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2013; 8;14:10.
98. Guthrie B, Makubate B, Hernandez-Santiago V, Dreischulte T. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995–2010. *BMC Med.* 2015;13:1–10.
99. Hajek A, Brettschneider C, Lange C, Posselt T, Wiese B, Steinmann S, Weyerer S, Werle J, Pentzek M, Fuchs A, Stein J, Luck T, Bickel H, Mösch E, Wagner M, Jessen F, Maier W, Scherer M, Riedel-Heller SG, König HH; AgeCoDe Study Group. Longitudinal predictors of institutionalization in old age. *PLoS One.* 2015;10(12):1–11.
100. Haloperidol. Ficha técnica. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <http://www.agemed.es/> Consultado Marzo 2018.
101. Hamilton H, Gallagher P, Ryan C, Byrne S, O'Mahony D. Potentially inappropriate medications defined by STOPP criteria and the risk of adverse drug events in older hospitalized patients. *Arch Intern Med.* 2011; 171:1013–1019.
102. Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP, Weinberger M, Uttech KM, Lewis IK, Cohen HJ, Feussner JR. A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidemiol.* 1992;45(10):1045-51.
103. Hannah Cioltan H , Alshehri S, Howe C, Lee J, Fain M, Eng H, Schachter K, Mohler J. Variation in use of antipsychotic medications in nursing homes in the United States: A systematic review. *BMC Geriatrics.* 2017;17:32.

104. Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*. 2002;297:353–6.
105. Harrison SL, Kouladjian O'Donnell L, Bradley CE, Milte R, Dyer SM, Gnanamanickam ES, Liu E8, Hilmer SN, Crotty M. Associations between the Drug Burden Index, Potentially Inappropriate Medications and Quality of Life in Residential Aged Care. *Drugs Aging*. 2018;35(1):83-91.
106. Hartholt KA, van Beeck EF, Polinder S, van der Velde N, van Lieshout EM, Panneman MJ, van der Cammen TJ, Patka P. Societal consequences of falls in the older population: Injuries, healthcare costs, and long-term reduced quality of life. *J Trauma*. 2011;71:748-753.
107. Hartikainen S, Lonroos E, Louhivuori K. Medication as a risk factor for falls: Critical systematic review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*; 2007:62.
108. Hedna K, Hakkarainen KM, Gyllensten H, Jönsson AK, Petzold M, Hägg S. Potentially inappropriate prescribing and adverse drug reactions in the elderly: a population-based study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(12):1525-33.
109. Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm*. 1990;47:533–43.
110. Hernandez MH, Mestres C, Modamio P, Junyent J, Lastra CF, Mariño EL. A two-year retrospective study of comorbidities and drug use in psychogeriatric patients. *Lat Am J Pharm*. 2018;37(2): 368-72.
111. Hernandez MH, Mestres C, Junyent J, Costa-Tutusaus L, Modamio P, Lastra CF, Mariño EL. Effects of a multifaceted intervention in psychogeriatric patients: one-year prospective study. *Eur J Hosp Pharm*. 2018; 0:1-6.

112. Hilmer S, Gnjidic D. The effects of polypharmacy in older adults. *Clinical Pharmacol Ther.* 2009;85:86-88.
113. Hilmer SN, Mager DE, Simonsick EM, Cao Y, Ling SM, Windham BG, Harris TB, Hanlon JT, Rubin SM, Shorr RI, Bauer DC, Abernethy DR. A drug burden index to define the functional burden of medications in older people. *Arch Intern Med.* 2007;167(8):781–7.
114. Hippus H, Neundorfer G. The discovery of Alzheimer's disease. *Dialogues Clin Neurosci.* 2003;5:101–8.
115. Hodges JR, Davies RR, Xuereb JH, et al. Clinicopathological correlates in frontotemporal dementia. *Ann Neurol* 2004; 56:399.
116. Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA. Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. *Dtsch Arztebl Int.* 2010 Aug;107(31-32):543-51.
117. Horizon 2020. Disponible en: <https://ec.europa.eu/programmes/horizon2020/en/h2020-section/health-demographic-change-and-wellbeing>. Consultado Julio 2018.
118. Howard RL, Avery AJ, Slavenburg S, Royal S, Pipe G, Lucassen P, Pirmohamed M. Which drugs cause preventable admissions to hospital? A systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* 2007; 63:136–147.
119. Hudhra K, Beci E, Petrela E, Xhafaj D, Garcia-Caballos M, Bueno-Cavanillas A. Prevalence and factors associated with potentially inappropriate prescriptions among older patients at hospital discharge. *J Eval Clin Pract.* 2016;22:707–13.
120. Iba M, Guo JL, McBride JD, Zhang B, Trojanowski JQ, Lee VM. Synthetic tau fibrils mediate transmission of neurofibrillary tangles in a transgenic mouse model of Alzheimer's-like tauopathy. *J Neurosci.* 2013; 33:1024.

121. Imfeld P, Bodmer M, Jick SS, Meier CR. Benzodiazepine Use and Risk of Developing Alzheimer's Disease or Vascular Dementia: A Case-Control Analysis. *Drug Saf* 2015; 38:909.
122. International Classification of Diseases-ICD 10. Disponible en: <http://www.cdc.gov/nchs/icd/icd10cm.htm>. Consultado Marzo 2018.
123. Jellinger KA. Clinicopathological analysis of dementia disorders in the elderly an update. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2006, 9 (3 Suppl): 61–70.
124. Jeste DV, Blazer D, Casey D, Meeks T, Salzman C, Schneider L, Tariot P, Yaffe K. ACNP White Paper: Update on use of antipsychotics drugs in elderly persons with dementia. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33(5):957-70.
125. Jost BC, Grossberg GT. The evolution of psychiatric symptoms in Alzheimer's disease: a natural history study. *J Am Geriatr Soc*. 1996;44 (9):1078-81.
126. Kaboli PJ, Hoth AB, McClimon BJ, Schnipper JL. Clinical pharmacists and inpatient medical care: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2006; 8;166(9):955-64.
127. Kahlaee HR, Latt MD, Scheneider CR. Association between chronic or acute use of antihypertensive class of medications and falls in older adults. A systematic review and meta-analysis. *Am J Hypertens*. 2017;31(4):467-79.
128. Kalaria RN, Ballard C. Overlap between pathology of Alzheimer disease and vascular dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1999; 13 Suppl 3:S115.

129. Kalaria RN. Cerebrovascular disease and mechanisms of cognitive impairment: evidence from clinicopathological studies in humans. *Stroke*. 2012; 43:2526.
130. Kales HC, Kim HM, Zivin k, Valenstein M, Seyfried LS, Chiang C, Cunningham F, Schneider LS, Blow FC. Risk of Mortality Among Individual Antipsychotics in Patients with Dementia. *Am J Psychiatry*. 2012; 169(1): 71–79.
131. Kanagaratnam L, Mahmoudi R, Novella JL, Jolly D, Dramé M, Trenque T. Adverse drug reactions in elderly subjects hospitalized in a specialized dementia management unit. *Drug Aging*. 2014;31(10):769-76.
132. Kaufer DI, Cummings JL, Ketchel P, Smith V, MacMillan A, Shelley T, Lopez OL, DeKosky ST. Validation of the NPI-Q, a brief clinical form of the Neuropsychiatric Inventory. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2000;12(2):233-9.
133. Kaufmann CP, Tremp R, Hersberger KE, Lampert ML. Inappropriate prescribing: a systematic overview of published assessment tools. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70:1–11.
134. Keenmon C, Sultzer D. The role of antipsychotic drugs in the treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia. *FOCUS Geriatric Psychiatry* 2013;11:32-8.
135. Kornhuber J, Weller M, Schoppmeyer K, Riederer P. Amantadine and memantine are NMDA receptor antagonists with neuroprotective properties. *J Neural Transm Suppl*. 1994;43:91-104.
136. Kosik K Joachim C Selkoe D. Microtubule-associated protein tau (T) is a major antigenic component of paired helical filaments in Alzheimer disease (cytoskeleton/neurofibrillary tangles/neuronal degeneration). *Proc. Nati. Acad. Sci. USA*. 1986;83: 4044-4048.

137. Kröger E, Simard M, Sirois MJ, Giroux M, Sirois C, Kouladjian-O'Donnell L, Reeve E, Hilmer S, Carmichael PH, Émond M. Is the drug burden index related to declining functional status at follow-up in community-dwelling seniors consulting for minor injuries? Results from the Canadian Emergency Team Initiative Cohort Study. *Drugs and Aging*. 2019;36:73-83.
138. Kuller LH, Lopez OL. Dementia and Alzheimer's disease: a new direction. The 2010 Jay L. Foster Memorial Lecture. *Alzheimers Dement* 2011; 7:540.
139. Kurzen H, Wessler I, Kirkpatrick CJ, Kawashima K, Grando SA. The non-neuronal cholinergic system of human skin. *Horm Metab Res*. 2007;39:125-135.
140. Kuske B, Luck T, Hanns S, et al. Training in dementia care: a cluster-randomized controlled trial of a training program for nursing home staff in Germany. *Int Psychogeriatr*. 2009; 21:295.
141. Lace GL, Wharton SB, Ince PG. A brief history of tau: the evolving view of the microtubule-associated protein tau in neurodegenerative diseases. *Clin Neuropathol*. 2007;26:43–58.
142. Lancelot E, Beal MF. Glutamate toxicity in chronic neurodegenerative disease. *Prog Brain Res*. 1998;116:331-47.
143. Lang PO, Hasso Y, Dramé M, Vogt-Ferrier N, Prudent M, Gold G, Michel JP. Potentially inappropriate prescribing including under-use amongst older patients with cognitive or psychiatric co-morbidities. *Age Ageing*. 2010;39:373–81.
144. Laroche ML, Charmes 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;63:177–186.

145. Lattanzio F, Onder G, La Fauci M, Volpato S, Cherubini A, Fabbietti P, Ruggiero C, Garasto S, Cozza A, Crescibene L, Tarsitano A, Corsonello A. Anticholinergic Burden is Associated With Increased Mortality in Older Patients With Dependency Discharged From Hospital. *J Am Med Dir Assoc*. 2018;19(11):942-947.
146. Lawlor B, Kennelly S, O'Dwyer S, Cregg F, Walsh C, Coen R, Kenny RA, Howard R, Murphy C, Adams J, et al. NILVAD protocol: a European multicentre double-blind placebo-controlled trial of nilvadipine in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *BMJ Open*. 2014;4:e006364.
147. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Prevalence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998;279(15):1200-1205.
148. Lee DTF, Yu DSF, Kwong ANL. Quality of life of older people in residential care home: a literature review. *J Nurs Healthc Chronic Illn*. 2009;1(2):116-25.
149. Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME. Drugs and falls in older people: A systematic review and meta-analysis: I. Psychotropic drugs. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:30-39.
150. Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME. Drugs and falls in older people: A systematic review and meta-analysis: II. Cardiac and analgesic drugs. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:40-50.
151. Leon C, Gerretsen P, Uchida H, Suzuki T, Rajji T, Mamo DC. Sensitivity to antipsychotic drugs in older adults. *Curr Psychiatry Rep*. 2010;12:28-33.
152. Livingston G, Kelly L, Lewis-Holmes E, Baio G, Morris S, Patel N, Omar RZ, Katona C, Cooper C. Non-pharmacological interventions for agitation in dementia: systematic review of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry*. 2014; 205:436.

153. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, Andersen K, Di Carlo A, Breteler MM, Copeland JR, Dartigues JF, Jagger C, Martinez-Lage J, Soininen H, Hofman A. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*. 2000; 54:S4.7.
154. Lobo, A., J. Ezquerro. *Actas Luso-Esp. Neurol. Psiquiatr.* 1979;3:189–202.
155. Lockhart IA, Orme ME, Mitchell SA. The efficacy of licensed-indication use of donepezil and memantine monotherapies for treating behavioural and psychological symptoms of dementia in patients with Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2011 Jan;1(1):212-27.
156. Lombardo S, Maskos U. Role of the nicotinic acetylcholine receptor in Alzheimer's disease pathology and treatment. *Neuropharmacology*. 2015;96:255–62.
157. Lonergan E, Luxenberg J, Colford J. Haloperidol for agitation in dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(2):CD002852.
158. Lonergan E, Luxenberg J. Valproate preparations for agitation in dementia. *Cochrane Database Syst Rev*; 2009: CD003945.
159. Luppá M, Luck T, Weyerer S, König HH, Brähler E, Riedel-Heller SG. Prediction of institutionalization in the elderly. A systematic review. *Age Ageing*. 2010;39(1):31-8.
160. Maglione M, Ruelaz Maher A, Hu J, Wang Z, Shanman R, Shekelle PG, Roth B, Hilton L, Suttrop MJ, Ewing BA, Motala A, Perry T. Off-Label Use of Atypical Antipsychotics: An Update. Comparative Effectiveness Review No. 43 (Prepared by the Southern California Evidence-based Practice Center under Contract No. HHS290-2007-10062-1) Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. September 2011. Disponible en: www.effectivehealthcare.hrg.gov/reports/final.cfm. Consultado Marzo 2018.

161. Maher AR, Maglione M, Bagley S, Suttorp M, Hu JH, Ewing B, Wang Z, Timmer M, Sultzer D, Shekelle PG. Efficacy and comparative effectiveness of atypical antipsychotic medications for off-label uses in adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2011; 306 (12): 1359-69.
162. Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13:57–65.
163. Marcum_a ZA, Amuan ME, Hanlon JT, Aspinall SL, Handler SM, Ruby CM, Pugh MJ. Prevalence of unplanned hospitalizations caused by adverse drug reactions in older veterans. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60:34–41.
164. Marcum_b ZA, Pugh MJ, Amuan ME, Aspinall SL, Handler SM, Ruby CM, Hanlon JT. Prevalence of potentially preventable unplanned hospitalizations caused by therapeutic failures and adverse drug withdrawal events among older veterans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012;67:867–874
165. Martin J, Marler M, Shochat T, Ancoli-Israel S. Circadian rhythms of agitation in institutionalized patients with Alzheimer's disease. *Chronobiol Int*. 2000; 17:405.
166. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr*. 2017; 10;17(1):230
167. Mathers CD, Stevens GA, Boerma T, White RA, Tobias MI. Causes of international increases in older age life expectancy. *Lancet*. 2015;385:540–8.
168. McCarthy JV, Twomey C, Wujek P. Presenilin-dependent regulated intramembrane proteolysis and gamma-secretase activity. *Cell Mol Life Sci*. 2009;66:1534–55.

169. McGrattan M, Ryan C, Barry HE, Hughes CM. Interventions to Improve Medicines Management for People with Dementia: A Systematic Review. *Drugs Aging*. 2017;34(12):907-916. doi: 10.1007/s40266-017-0505-3.
170. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA, Salmon DP, Lowe J, Mirra SS, Byrne EJ, Lennox G, Quinn NP, Edwardson JA, Ince PG, Bergeron C, Burns A, Miller BL, Lovestone S, Collerton D, Jansen EN, Ballard C, de Vos RA, Wilcock GK, Jellinger KA, Perry RH. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy Bodies: Report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology*. 1996;47:1113-24.
171. Medina M, Avila J. The role of extracellular Tau in the spreading of neurofibrillary pathology. *Front Cell Neurosci*. 2014; 8:113.
172. Mendez MF. Frontotemporal Dementia: Therapeutic Interventions. *Front Neurol Neurosci*. 2009;24:168–178.
173. Mestres C, Agustí A, Hernandez MH, Puerta L, Llagostera B. Pharmacist Intervention Program at Different Rent Levels of Geriatric Healthcare. *Pharmacy*. 2017;5(2):27.
174. Mestres_a C, Agusti A, Puerta L, Barba M. Prescription of potentially inappropriate drugs for geriatric patients in long-term care: improvement through pharmacist's intervention. *Eur J Hosp Pharm Sci Pract*. 2015;22(4):198–201.
175. Mestres_b C, Hernandez MH, Llagostera B, Espier M, Chandre M. Improvement of pharmacological treatments in nursing homes: medication review by consultant pharmacists. *Eur J Hosp Pharm* 2015;0:1–5.

176. Mestres C, Hernández MH, Agustí A, Puerta L, Llagostera B, Amorós P. Development of a pharmaceutical care program in progressive stages in geriatric institutions. *BMC Geriatrics*. 2018;18:316.
177. Mintzer J, Burns A. Anticholinergic side-effects of drugs in elderly people. *J R Soc Med*. 2000;93:457-462.
178. Moniz Cook ED, Swift K, James I, Malouf R, De Vugt M, Verhey F. Functional analysis-based interventions for challenging behaviour in dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(2):CD006929.
179. Moretti R, Torre P, Antonelli RM, Cazzato G, Bava A: Olanzapine as a treatment of neuropsychiatric disorders of Alzheimer's disease and other dementias: a 24-month follow-up of 68 patients. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2003;18:205–214.
180. Napolitano F, Izzo MT, Di Giuseppe G, Angelillo IF. Frequency of inappropriate medication prescription in hospitalized elderly patients in Italy. *PLoS ONE*. 2013;8:e82359.
181. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, Domecq C, Greenblatt DJ. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981; 30: 239-45.
182. Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function and Aging Study. Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales. Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study (MRC CFAS). *Lancet*. 2001;20;357(9251):169-75.
183. Nijk RM, Zuidema SU, Koopmans RTCM: Prevalence and correlates of psychotropic drug use in Dutch nursing-home patients with dementia. *International Psychogeriatrics / IPA*. 2009; 21:485–493.

184. O'Connor MN, Gallagher P, O'Mahony D. Inappropriate prescribing: criteria, detection and prevention. *Drugs Aging*. 2012; 29(6):437-52.
185. O'Mahony D, O'Sullivan DP, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing*. 2015; 44:213-8.
186. Olanzapina. Ficha técnica. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <http://www.agemed.es/>.
187. Olazarán-Rodríguez J, Agüera-Ortiz LF, Muñiz-Schwochert R. Síntomas psicológicos y conductuales de la demencia: Prevención, diagnóstico y tratamiento. *Rev Neurol*. 2012; 55(10):598-608.
188. Onder G, Liperoti R, Foebel A, Fialova D, Topinkova E, van der Roest HG, Gindin J, Cruz-Jentoft AJ, Fini M, Gambassi G, Bernabei R; SHELTER project. Polypharmacy and mortality among nursing home residents with advanced cognitive impairment: results from the SHELTER study. *J Am Med Dir Assoc*. 2013; 14: 450.e7-12.
189. Oscanoa TJ, Lizaraso F, Carvajal A. Hospital admissions due to adverse drug reactions in the elderly. A meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017; 73:759-770.
190. Otero M, Castaño B, Pérez M, Codina C, Tamés MJ, Sánchez T, en representación del Grupo de Trabajo Ruiz-Jarabo 2000. Actualización de la clasificación de errores de medicación del grupo Ruiz-Jarabo 2000. *Farm Hosp*. 2008; 32:38-52.
191. Pan YJ, Wu CS, Gau SS, Chan HY, Banerjee S. Antipsychotic discontinuation in patients with dementia: A systematic review and meta-analysis of published randomized controlled studies. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2014;37(3-4):125-40.

192. Paolo Fabbietti, Carmelinda Ruggiero, Federica Sganga, Sergio Fusco, Federica Mammarella, Norma Barbini, Laura Cassetta, Graziano Onder, Andrea Corsonello, Fabrizia Lattanzio, Mirko Di Rosa. Effects of hyperpolypharmacy and potentially inappropriate medications (PIMs) on functional decline in older patients discharged from acute care hospitals. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2018; 77:158-162.
193. Paris D, Bachmeier C, Patel N, Quadros A, Volmar CH, Laporte V, Ganey J, Beaulieu-Abdelahad D, Ait-Ghezala G, Crawford F, Mullan MJ. Selective antihypertensive dihydropyridines lower Abeta accumulation by targeting both the production and the clearance of Abeta across the blood-brain barrier. *Mol Med*. 2011; 17:149–62.
194. Park H, Satoh H, Miki A, Urushihara H, Sawada Y. Medications associated with falls in older people: Systematic review of publications from a recent 5-year period. *Eur J Clin Pharmacol* 2015;71:1429e1440.
195. Pasina L, Colzani L, Cortesi L, Tettamanti M, Zambon A, Nobili A, Mazzone A, Mazzola P, Annoni G, Bellelli G. Relation between Delirium and anticholinergic drug burden in a cohort of hospitalized older patients; and observational study. *Drugs and aging*. 2019;36:85-91.
196. Passani MB, Blandina P. Cognitive implications for H3 and 5-HT3 receptor modulation of cortical cholinergic function: a parallel story. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 1998;20:725–33.
197. Patel H, Bell D, Molokhia M, Srishanmuganathan J, Patel M, Car J, Majeed A. Trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England: analysis of national hospital episode statistics 1998–2005. *BMC Clin Pharmacol*. 2007;7:9.

198. Patel NS, Patel TK, Patel PB, Naik VN, Tripathi CB. Hospitalizations due to preventable adverse reactions-a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017;73(4):385–398.
199. Pellfolk TJ, Gustafson Y, Bucht G, Karlsson S. Effects of a restraint minimization program on staff knowledge, attitudes, and practice: a cluster randomized trial. *J Am Geriatr Soc.* 2010; 58:62.
200. Peters KR, Rockwood K, Black SE, et al. Characterizing neuropsychiatric symptoms in subjects referred to dementia clinics. *Neurology* 2006; 66:523.
201. Pfeiffer, E. A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. *J Am Geriatr Soc.* 1975;23(10):433-41.
202. Philips C, Spry M, Sloane P, Hawes C. Use of physical restraints and psychotropic medications in Alzheimer special care units in nursing homes. *Am J Public Health* 2000;90:92-96.
203. Pla de salut 2016-2020. Disponible en: http://salutweb.gencat.cat/ca/el_departament/Pla_salut/pla-de-salut-2016-2020/. Consultado Mayo 2018.
204. Quetiapina. Ficha técnica. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <http://www.agemed.es/>. Consultado Mayo 2018.
205. Ratnavalli E, Brayne C, Dawson K, Hodges JR. The prevalence of frontotemporal dementia. *Neurology* 2002; 58:1615.
206. Ray WA. Evaluating medication effects outside of clinical trials: new-user designs. *Am J Epidemiol.* 2003;158(9):915-20.

207. Razani-Boroujerdi S, Behl M, Hahn FF, et al. Role of muscarinic receptors in the regulation of immune and inflammatory responses. *J Neuroimmunol* 2008; 194:83-88.
208. Richardson K, Fox C, Maidment I, Steel N, Loke YK, Arthur A, Myint PK, Grossi CM, Mattishent K, Bennett K, Campbell NL, Boustani M, Robinson L, Brayne C, Matthews FE, Savva GM. Anticholinergic drugs and risk of dementia: Case-control study. *BMJ*. 2018;361:k1315
209. Risperidona. Ficha técnica. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <http://www.agemed.es/> Consultado Mayo 2018.
210. Robles Castiñeiras A, Díaz Grávalos G, Reinoso Hermida S, López González A, Vázquez Gil C, García Caballero A. Prevalencia de síntomas neuropsiquiátricos en pacientes institucionalizados con diagnóstico de demencia y factores asociados: Estudio transversal multicéntrico. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2012; 47: 96-101.
211. Rosen HJ, Allison SC, Schauer GF, Gorno-Tempini ML, Weiner MW, Miller BL. Neuroanatomical correlates of behavioural disorders in dementia. *Brain*. 2005; 128:2612.
212. Rosin RA, Raskind MA. Gonadotropin-releasing hormone agonist treatment of aggression in Alzheimer's disease: a case report. *Int Psychogeriatr*. 2005; 17 (2): 313-8.
213. Ryan C, O'Mahony D, Kennedy J, Weedle P, Byrne S. Potentially inappropriate prescribing in an Irish elderly population in primary care. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;68:936-47.
214. Salahudeen MS, Duffull SB, Nishtala PS. Anticholinergic burden quantified by anticholinergic risk scales and adverse outcomes in older people: a systematic review. *BMC Geriatr*. 2015 Mar 25;15:31.

215. Savica R, Grossardt BR, Bower JH, Boeve BF, Ahlskog JE, Rocca WA. Incidence of dementia with Lewy bodies and Parkinson disease dementia. *JAMA Neurol.* 2013; 70:1396.
216. Scarmeas N, Brandt J, Albert M, Hadjigeorgiou G, Papadimitriou A, Dubois B, Sarazin M, Devanand D, Honig L, Marder K, Bell K, Wegesin D, Blacker D, Stern Y. Delusions and hallucinations are associated with worse outcome in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2005;62:1601.
217. Scarmeas N, Brandt J, Blacker D, Albert M, Hadjigeorgiou G, Dubois B, Devanand D, Honig L, Stern Y. Disruptive behavior as a predictor in Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2007; 64:1755.
218. Schmader KE, Hanlon JT, Pieper CF, Sloane R, Ruby CM, Twersky J, Francis SD, Branch LG, Lindblad CI, Artz M, Weinberger M, Feussner JR, Cohen HJ. Effects of geriatric evaluation and management on adverse drug reactions and suboptimal prescribing in the frail elderly. *Am J Med.* 2004; 116: 394–401.
219. Schneider_a LS, Dagerman K, Insel PS. Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: Meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2006;14(3):191-210.
220. Schneider_b LS, Tariot PN, Dagerman KS, Davis SM, Hsiao JK, Ismail MS, Lebowitz BD, Lyketsos CG, Ryan JM, Stroup TS, Sultzer DL, Weintraub D, Lieberman JA; CATIE-AD Study Group. Effectiveness of Atypical Antipsychotic Drugs in Patients with Alzheimer's Disease. *N Engl J Med.* 2006; 355:1525-1538.
221. Schumock GT, Thornton JP. Focusing on the preventability of adverse drug reactions. *Hosp Pharm.* 1992;27:538.

222. Sehgal V, Bajwa SJ, Sehgal R, Bajaj A, Khaira U, Kresse V. Polypharmacy and potentially inappropriate medication use as the precipitating factor in readmissions to the hospital. *J Family Med Prim Care*. 2013;2(2):194-9.
223. Seitz DP, Adunuri N, Gill SS, Gruneir A, Herrmann N, Rochon P. Antidepressants for agitation and psychosis in dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; Feb 16 (2): CD008191.
224. Seitz DP, Gill SS, Herrmann N, Brisbin S, Rapoport MJ, Rines J, Wilson K, Le Clair K, Conn DK. Pharmacological treatments for neuropsychiatric symptoms of dementia in long-term care: a systematic review. *Int Psychogeriatr*. 2013; 25(2): 185–203.
225. Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol Med*. 2016;8:595–608.
226. Seppala LJ, Wermelink AMAT, de Vries M, Ploegmakers KJ, van de Glind EMM, Daams JG, van der Velde N; EUGMS task and Finish group on fall-risk-increasing drugs. Fall-risk-increasing drugs: A systematic review and meta-analysis: II. Psychotropics. *J Am Med Dir Assoc*. 2018;19(4):371.e11-371.e17.
227. Sevigny J, Chiao P, Bussière T, Weinreb PH, Williams L, Maier M, Dunstan R, Salloway S, Chen T, Ling Y, O'Gorman J, Qian F, Arastu M, Li M, Chollate S, Brennan MS, Quintero-Monzon O, Scannevin RH, Arnold HM, Engber T, Rhodes K, Ferrero J, Hang Y, Mikulskis A, Grimm J, Hock C, Nitsch RM, Sandrock A. The antibody aducanumab reduces Abeta plaques in Alzheimer's disease. *Nature*. 2016;537:50–6.
228. Sevilla-Sánchez D, Espauella-Panicot J, de Andres-Lazaro AM, Torres-Allepuz R, Soldevila-Llagostera M, Codina-Jane C. Potentially inappropriate medication on admission to a medium-stay unit according to STOPP and START criteria. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2012;47:155-7.

229. Shi S, Klotz U. Age-related changes in pharmacokinetics. *Current Drug Metabolism*. 2011; 12(7):601-10.
230. Sköldunger A, Fastbom J, Wimo A, Fratiglioni L, Johnell K. Impact of Inappropriate Drug Use on Hospitalizations, Mortality, and Costs in Older Persons and Persons with Dementia: Findings from the SNAC Study. *Drugs Aging*. 2015;32(8):671-8.
231. Smith AD, Yaffe K. Dementia (including Alzheimer's disease) can be prevented: statement supported by international experts. *J Alzheimers Dis*. 2014; 38:699.
232. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. *JAMA*. 1997; 277:813-7.
233. Sociedad Española de Psicogeriatría (SEPG). Documento De la sociedad española de psicogeriatría sobre el uso de antipsicóticos en personas de edad avanzada. *Psicogeriatría* 2017; 7 (Supl 1): S1-S3.
234. Sommer OH, Aga O, Cvancarova M, Olsen IC, Selbaek G, Engedal K. Effect of oxcarbazepine in the treatment of agitation and aggression in severe dementia. *Dement Geriatr Cog Disord*. 2009; 27 (2): 155-63.
235. Stinton C, McKeith I, Taylor JP, Lafortune L, Mioshi E, Mak E, Cambridge V, Mason J, Thomas A, O'Brien JT. Pharmacological Management of Lewy Body Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry*. 2015 Aug 1;172(8):731-42.
236. Suh DC, Woodall BS, Shin SK, Hermes-De Santis ER (2000) Clinical and economic impact of adverse drug reactions in hospitalized patients. *Ann Pharmacother* 34(12):1373–1379.

237. Tallon M, Barragry J, Allen A, Breslin N, Deasy E, Moloney E, Delaney T, Wall C, O'Byrne J, Grimes T. Impact of the Collaborative Pharmaceutical Care at Tallaght Hospital (PACT) model on medication appropriateness of older patients. *Eur J Hosp Pharm Sci Pract.* 2015;1-6.
238. Tangiisuran B, Davies JG, Wright JE, Rajkumar C. Adverse drug reactions in a population of hospitalized very elderly patients. *Drugs Aging.* 2012;29:669–679.
239. Teri L, Gibbons LE, McCurry SM, Logsdon RG, Buchner DM, Barlow WE, Kukull WA, LaCroix AZ, McCormick W, Larson EB. Exercise plus behavioral management in patients with Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290:2015.
240. Tinetti ME, Williams TF, Mayewski R. Fall Risk Index for elderly patients based on number of chronic disabilities. *Am J Med.* 1986; 80:429-434.
241. Todd S, Barr S, Roberts M, Passmore AP. Survival in dementia and predictors of mortality: a review. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2013;28:1109–24.
242. Tommelein E, Mehuys E, Petrovic M, Somers A, Colin P, Boussey K. Potentially inappropriate prescribing in communitydwelling older people across Europe: a systematic literatura review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71:1415–27.
243. Tratado de geriatría para residentes. Capítulo 17. Demencias. Pedro Gil Gregorio, Javier Martín Sánchez. Madrid. 2006.
244. Tune LE. Anticholinergic effects of medication in elderly patients. *J Clin Psychiatry.* 2001;62(21):11-4.

245. Upton N, Chuang TT, Hunter AJ, Virley DJ. 5-HT₆ receptor antagonists as novel cognitive enhancing agents for Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics*. 2008;5:458–69.
246. Van der Spek K, Gerritsen DL, Smalbrugge M, Nelissen-Vrancken MH, Wetzels RB, Smeets CH, Zuidema SU, Koopmans RT. Only 10% of the psychotropic drug use for neuropsychiatric symptoms in patients with dementia is fully appropriate. The PROPER I-study. *Int Psychogeriatr*. 2016; 28(10):1589-95.
247. Vandenberghe R, Rinne JO, Boada M, Katayama S, Scheltens P, Vellas B, Tuchman M, Gass A, Fiebach JB, Hill D, Lobello K, Li D, McRae T, Lucas P, Evans I, Booth K, Luscan G, Wyman BT, Hua L, Yang L, Brashear HR, Black RS; Bapineuzumab 3000 and 3001 Clinical Study Investigators.. Bapineuzumab for mild to moderate Alzheimer's disease in two global, randomized, phase 3 trials. *Alzheimers Res Ther*. 2016; 8:18.
248. Vann Jones SA, O'Brien JT. The prevalence and incidence of dementia with Lewy bodies: a systematic review of population and clinical studies. *Psychol Med* 2014; 44:673.
249. Vidal X, Agustí A, Vallano A, Formiga F, Moyano AF, García J, et al. Elderly patients treated with psychotropic medicines admitted to hospital: associated characteristics and inappropriate use. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016; 72:755–64.
250. Villalba-Moreno AM, Alfaro-Lara ER, Pérez-Guerrero MC, Nieto-Martín MD, Santos-Ramose B. Systematic review on the use of anticholinergic scales in poly pathological patients. *Arch Gerontol Geriatr*. 2016; 62:1-8.
251. Volicer L, Harper DG, Manning BC, Goldstein R, Satlin A. Sundowning and circadian rhythms in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*. 2001; 158(5):704-11.

252. Wallace E, McDowell R, Bennett K, Fahey T, Smith SM. Impact of potentially inappropriate prescribing on adverse drug events, health related quality of life and emergency hospital attendance in older people attending general practice: a prospective cohort study. *J Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci.* 2017; 72:271–7.
253. Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J, Fischer MA, Mogun H, Solomon DH, Brookhart MA. Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. *N Engl J Med.* 2005; 353(22):2335-41.
254. WHO_Political Declaration of the High-level Meeting of the General Assembly on the Prevention and Control of Non-communicable Diseases, 19-20 September 2011. New York, NY, United Nations, 2011. Disponible en: (Document A/66/L.1; http://www.un.org/ga/search/view_doc.asp?symbol=A/66/L.1). Consultado Febrero 2018.
255. WHO_ World Alzheimer' Report2010: global economic impact of dementia. World Alzheimer's Report 2010: the global economic impact of dementia. London, Alzheimer's Disease International, 2010.
256. WHO_ The global burden of disease: 2004 update. Geneva, World Health Organization, 2008.
257. WHO_Informe mundial sobre el envejecimiento y la salud, 2015. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186466/9789240694873_spa.pdf;jsessionid=3DC-B39467A111C9082E52004488500CB?sequence=1. Consultado Mayo, 2018.
258. WHO_World Population Aging 2009. Accesible en: World Population Ageing 2009. New York, NY, United Nations, 2009 Disponible en: http://www.un.org/esa/population/publications/WPA2009/WPA2009_WorkingPaper.pdf . Consultado Mayo 2018.

259. Wood-Mitchell A, James IA, Waterworth A, Swann A, Ballard C: Factors influencing the prescribing of medications by old age psychiatrists for behavioural and psychological symptoms of dementia: a qualitative study. *Age Ageing* 2008, 37:547–552.
260. Woodruff-Pak DS, Vogel RW 3rd, Wenk GL. Galantamine: effect on nicotinic receptor binding, acetylcholinesterase inhibition, and learning. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98:2089–94.
261. Woolcott JC, Richardson KJ, Wiens MO, Patel B, Marin J, Khan KM, Marra CA. Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. *Arch Intern Med*. 2009;169: 1952-1960.
262. World Alzheimer's Report 2009. London, Alzheimer's Disease International, 2009. Disponible en: <https://www.alz.co.uk/research/files/WorldAlzheimerReport.pdf>. Consultado Marzo 2018.
263. Yeh YC, Ouyang WC. Mood stabilizers for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia: an Update review. *Kaohsiung J Med Sci*. 2012; 28 (4): 185-93
264. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, Leirer VO. *J Psychiatr Res*. 1982-1983;17(1):37-49.
265. Zaccai J, McCracken C, Brayne C. A systematic review of prevalence and incidence studies of dementia with Lewy bodies. *Age Ageing*. 2005; 34:561.
266. Zuidema SU, de Jonghe JF, Verhey FR, Koopmans RT. Environmental correlates of neuropsychiatric symptoms in nursing home patients with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2010; 25:14–22.

267. Zuidema SU, de Jonghe JF, Verhey FR, Koopmans RT. Psychotropic drug prescription in nursing home patients with dementia: influence of environmental correlates and staff distress on physicians' prescription behavior. *Int Psychogeriatr* 2011; 23:1–8.
268. Zuidema SU, Derksen E, Verhey FR, Koopmans RT. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in a large sample of Dutch nursing home patients with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007; 22:632–638.

ANEXOS

8. ANEXO A

8.1. Autorización Agencia Española del Medicamento AEMPS



DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

DESTINATARIO:

**D^a MARTA HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ
C/ AUSIAS MARCH, 39. 1^a PLANTA
08010 - BARCELONA.**

Fecha: 1 de julio de 2014

REFERENCIA: ESTUDIO PSICOGERIATRIA

**ASUNTO: NOTIFICACIÓN DE PROPUESTA DE RESOLUCION DE
CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO**

Adjunto se remite propuesta de resolución de clasificación sobre el estudio titulado "ADECUACIÓN DE LA FARMACOTERAPIA LOS TRASTORNOS CONDUCTUALES EN PACIENTES CON DETERIORO COGNITIVO INGRESADOS EN UNA UNIDAD DE PSICOGERIATRÍA", con código MHH-ANT-2014-01.



MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS
SOCIALES E IGUALDAD
REGISTRO AUXILIAR
AGENCIA E. DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS
SANITARIOS
SALIDA
N. de Registro: 17868 / RG 51669
Fecha: 04/07/2014 09:32:19

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID



DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

**ASUNTO: PROPUESTA DE RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE
CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO**

DESTINATARIO: D^a MARTA HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ

Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha **18 de junio de 2014**, por **D^a MARTA HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ**, para la clasificación del estudio titulado **“ADECUACIÓN DE LA FARMACOTERAPIA LOS TRASTORNOS CONDUCTUALES EN PACIENTES CON DETERIORO COGNITIVO INGRESADOS EN UNA UNIDAD DE PSICOGERIATRÍA”**, con código **MHH-ANT-2014-01**, y cuyo promotor es **D^a MARTA HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ**, se emite propuesta de resolución.

Se han tenido en cuenta en la presente propuesta de resolución las respuestas remitidas por el solicitante con fecha **25 de junio de 2014**, en contestación a las aclaraciones solicitadas el **20 de junio de 2014**.

El Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables⁽¹⁾, propone clasificar el estudio citado anteriormente como **“Estudio Posautorización de seguimiento prospectivo** (abreviado como EPA-SP)

El promotor del estudio deberá remitir solicitud de autorización del mismo ⁽²⁾ a todas aquellas Comunidades Autónomas en las que se pretenda llevar a cabo, incluyendo la siguiente documentación (una copia en papel y otra en formato electrónico) y enviando una copia de la misma (papel y formato electrónico) a la AEMPS en el momento de la primera solicitud de autorización:

- Carta de presentación dirigida a los responsables de esta materia en la Comunidad Autónoma⁽³⁾ en la que se solicite la autorización del estudio e indique la dirección y contacto del solicitante y la relación de documentos que se incluyen⁽⁴⁾.
- Resolución de la AEMPS sobre la clasificación del estudio
- Protocolo completo, incluidos los anexos, y donde conste el número de pacientes que se pretenden incluir en España, desglosado por Comunidad Autónoma.
- Dictamen favorable del estudio por un CEIC acreditado en España.
- Listado de Centros Sanitarios donde se pretende realizar el estudio, desglosado por Comunidad Autónoma
- Listado de investigadores participantes en la Comunidad Autónoma.
- Si el estudio se pretende realizar en otros países, situación del mismo en éstos

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID

8.2. Autorización Departament de Salut Generalitat de Catalunya



Generalitat de Catalunya
 Departament de Salut
**Direcció General d'Ordenació
 i Regulació Sanitàries**

Travessera de les Corts, 131-159
 Pavelló Ave Maria.
 Planta 0. Ala Sud
 08028 Barcelona
 Tel 93 556 61 87
<http://salutweb.gencat.cat>

Sra. Marta Hernandez
 Farmacèutica
 GRUP MUTUAM
 C/ Ausiàs Marc, 39. 1e
 08010 Barcelona

D'acord amb l'article 58 de la Llei 30/1992, de 26 de novembre de Règim Jurídic de les Administracions Públiques i del Procediment Administratiu Comú, us notifiquem que en data 16 de gener de 2015, la Directora General d'Ordenació i Regulació Sanitàries ha dictat la resolució d'autorització administrativa, de la qual s'adjunta còpia autenticada, per a la realització de l'estudi, "Adecuación de la farmacoterapia de los trastornos conductuales en pacientes con deterioro cognitivo ingresados en una unidad de psicogeriatría", Codi de Protocol: MHH-ANT-2014-01.

Contra aquesta resolució, que no exhaureix la via administrativa, podeu interposar recurs d'alçada davant el Conseller de Salut, en el termini d'un mes a comptar des de l'endemà de la recepció d'aquesta notificació, de conformitat amb el que disposen els articles 114 i 115 de l'esmentada Llei 30.

La Secretària de la CAEPAM

Adela Perisé i Piquer
 Barcelona, 16 de gener de 2015
 EPA/2014-550/CAT

Generalitat de Catalunya
 Departament de Salut

Número: 0336S/400/2015
 Data: 16/01/2015 10:11:09

Registre de sortida

RESOLUCIÓ

Vist l'expedient de sol·licitud d'autorització administrativa per a la realització de l'estudi postautorització amb medicaments "Adecuación de la farmacoterapia de los trastornos conductuales en pacientes con deterioro cognitivo ingresados en una unidad de psicogeriatría", Codi de protocol: MHH-ANT-2014-01, es constaten els següents

FETS

- 1.- En data 23 d'octubre de 2014, la Sra. Marta Hernandez, en qualitat de Farmacèutica de l'empresa GRUP MUTUAM, sol·licita l'autorització administrativa per a la realització de l'estudi postautorització amb medicaments "Adecuación de la farmacoterapia de los trastornos conductuales en pacientes con deterioro cognitivo ingresados en una unidad de psicogeriatría", el promotor del qual és
- 2.- En data 16 de desembre de 2014, la Comissió Assessora sobre Estudis Postautorització amb Medicaments (CAEPAM), de la Direcció General d'Ordenació i Regulació Sanitàries, va avaluar el protocol presentat, decidint ajornar l'emissió del corresponent informe a l'espera que proporcionéssiu noves dades sobre l'estudi.
- 3.- En la reunió del dia 13 de gener de 2015, la CAEPAM, ha avaluat la informació aportada i ha emès el preceptiu informe, de conformitat amb el que disposa la Instrucció 1/2003 d'aquesta Direcció General.

FONAMENTS JURÍDICS

L'article 24.1 del Reial Decret 577/2013, de 26 de juliol, pel qual es regula la farmacovigilància de medicaments d'ús humà, disposa que els estudis postautorització hauran de tenir com a finalitat complementar la informació obtinguda durant el desenvolupament clínic dels medicaments previ a la seva autorització. Es prohibeix la planificació, realització o finançament d'estudis postautorització amb la finalitat de promoure la prescripció dels medicaments.

Així mateix l'article 2.16 de l'esmentat Reial Decret, defineix un estudi postautorització com qualsevol estudi clínic o epidemiològic realitzat durant la comercialització d'un medicament segons les condicions autoritzades en la seva fitxa tècnica, o bé en condicions normals d'ús, en el que el medicament o els medicaments d'interès són el factor d'exposició fonamental investigat. Aquest estudi podrà adoptar la forma d'un assaig clínic o un estudi observacional.

L'article 58.3 de la Llei 29/2006, de 26 de juliol, de garanties i ús racional dels medicaments i productes sanitaris, defineix un estudi observacional com un estudi en el que els medicaments es prescriuen de la forma habitual, d'acord amb les condicions establertes en la seva autorització. L'assignació d'un pacient a una estratègia terapèutica concreta no estarà decidida amb anterioritat pel protocol d'un assaig, si no que estarà determinada per la pràctica habitual de la medicina, i la decisió de prescriure un medicament determinat estarà clarament dissociada de la decisió d'incloure el pacient en

8.3. Aprobación del Comité Ètic d'Investigació Clínica de la Fundació Unió Catalana Hospitals (CEIC 14/42)



INFORME DEL COMITÈ ÈTIC D'INVESTIGACIÓ CLÍNICA

Dr. Miquel Nolla, com a President del Comitè Ètic d'Investigació Clínica de la FUNDACIÓ UNIO CATALANA HOSPITALS

CERTIFICA:

Que aquest Comitè en la seva reunió del dimarts, 2 de setembre, ha avaluat: La proposta de MUTUAM, per que es realitzi l'estudi EPA-SP, amb codi MHH-ANT-2014-01, que porta per títol: "Adequació de la farmacoteràpia dels trastorns conductuals en pacients amb demència ingressats a una unitat de psiquiatria.", versió 3, de 26 de maig de 2014, CEIC 14/42 i considera que:

Es compleixen els requisits necessaris d'idoneïtat del protocol en relació amb els objectius de l'estudi i que estan justificats els riscos i les molèsties previsibles per al subjecte. La capacitat de l'investigador i els mitjans disponibles són apropiats per portar a terme l'estudi. Són adequats tant el procediment per obtenir el consentiment informat com la compensació prevista per als subjectes per danys que es puguin derivar de la seva participació a l'estudi.

Que aquest comitè accepta que aquest estudi es digui a terme al CSS MUTUAM Güell, amb Marta Hernández com investigadora principal. I que l'investigador principal no ha estat present en les deliberacions i aprovació d'aquest estudi.

En aquesta reunió s'han complert els requisits establerts en la legislació vigent – RD 223/22004. El CEIC tant en la seva composició, com en els PNT compleix amb les normes de BPC (CPMP/ICH/135/95).

MEMBRES DEL CEIC DE LA FUNDACIÓ UNIO CATALANA D'HOSPITALS

Dr. Miquel Nolla	President	Metge
Dra. Anna Altés	Secretari	Metge
Dra. Imma Guasch	Vocal	Metge
Dr. Ernesto Ezequiel	Vocal	Metge
Dr. Jesús Montesinos	Vocal	Metge
Dra. Rosa Morros	Vocal	Farmacòloga Clínica
Dr. Jaume Trapé	Vocal	Farmacèutic
Dra. Imma Torre	Vocal	Farmacèutica
Dra. Concha Antolin	Vocal	Farmacèutica primària
Sra. Elisabet Juan	Vocal	Infermera
Sra. Laura Cedrón	Vocal	Infermera
Sra. Ana Barajas	Vocal	Psicòloga
Sra. Itziar Aliri	Vocal	Advocat
Sra. Vanessa Massó	Vocal	C. Empresarials

Barcelona, 15 de setembre de 2014

Dr. Miquel Nolla
President del CEIC



8.4. Aprobación por parte del Comité de Bioética de la Universidad de Barcelona



COMISSIÓ DE BIOÈTICA

En Albert Royes i Qui, Secretari de la Comissió de Bioètica de la Universitat de Barcelona

CERTIFICA

Que analitzada la sol·licitud presentada per la Sra. **Marta Hernández Hernández**, alumne del Departament de Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica de la Facultat de Farmàcia, i referent al Treball intitulat **“ADECUACIÓ DE LA FARMACOTERÀPIA DELS TRANSTORS CONDUCTUALS EN PACIENTS AMB DEMÈNCIA INGRESSATS A UNA UNITAT DE PSICOGERIATRIA”**, dirigit pel Dr. **Eduardo Luis Mariño Hernández** i per la Dra. **Conxita Mestres Miralles**, aquesta Comissió, per acord de data 11 de desembre de 2014, va aprovar informar favorablement des del punt de vista bioètic, la realització de l'esmentat treball.

I perquè en quedi constància a tots els efectes, signa aquest document, amb el vist i plau del President de la Comissió, a Barcelona, 11 de desembre de 2014.



 **Universitat de Barcelona**
Comissió de Bioètica

Vist i Plau
El president de la Comissió de
Bioètica de la Universitat de
Barcelona



 **LA UNIVERSITAT DE BARCELONA**
Oficina de Gestió
de la Reserca
Jordi Alberch Vié

8.5. Documento información al paciente o cuidador sobre la inclusión al estudio y consentimiento informado

ASPECTES ÈTICS/PROTECCIÓ DELS PARTICIPANTS:

Full d'informació al pacient

Títol de l'estudi

Adequació de la farmacoteràpia dels trastorns conductuals en pacients amb demència ingressats a una Unitat de Psicogeriatria.

Investigadors principal

Marta Hernández Hernández. Facultatiu especialista en Farmàcia Hospitalària. Farmacèutica Equips Atenció a Residències (EAR) Grup Mutuam.

Jaume Junyent Pares. Facultatiu especialista en Medicina Familiar i Comunitària. Hospital Socio Sanitari Mutuam Güell (HSS)

Conxita Mestres Miralles. Facultatiu especialista en Farmàcia Hospitalària. Doctora en Farmàcia. Directora de Farmàcia Grup Mutuam.

Centre

HOSPITAL SOCIOSANITARI Mutuam Güell gestionat pel grup Mutuam, formant part de la xarxa pública de sociosanitaris de Catalunya.

Introducció

Ens dirigim a vostè per informar-li sobre un estudi d'investigació en el qual se li convida a participar.

L'estudi ha estat aprovat pel Comitè Ètic d'Investigació Clínica de la Fundació Unió Catalana Hospitals, l'Agència Espanyola del Medicament i Productes Sanitaris (AEMPS) i el Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya d'acord amb la legislació vigent, i es du a terme amb respecte als principis enunciat en la declaració de Hèlsinki, Tòquio i a les normes de bona pràctica clínica.

La nostra intenció és només que vostè rebi la informació correcta i suficient perquè pugui avaluar i jutjar si vol o no participar en aquest estudi. Per a això llegeixi aquest full informatiu amb atenció i nosaltres li aclarirem els dubtes que li puguin sorgir després de l'explicació.

Participació voluntària

Ha de saber que la seva participació en aquest estudi és voluntària i que pot decidir no participar o canviar la seva decisió i retirar el consentiment en qualsevol moment, sense que per això s'alteri la relació amb el seu metge ni es produeixi cap perjudici en el seu tractament.

Descripció general de l'estudi

L'objectiu d'aquest estudi és la millora del tractament farmacològic en els trastorns conductuals associats a la demència mitjançant atenció farmacèutica:

1. Identificació dels factors de risc farmacològic, envers als trastorns conductuals en la demència, en el pla farmacològic del pacient (medicació a l'ingrés).
2. Paral·lelament es farà una revisió global de la medicació del pacient.
3. Elaboració d'unes recomanacions per part del farmacèutic, per tal d'optimitzar la teràpia i disminuir efectes adversos.
 - I. Aquestes recomanacions basades en la informació de la fitxa tècnica dels medicaments (AEMPS) i les guies de pràctica clínica. Recollides a la guia per el tractament dels Trastorns Conductuals en pacients amb demència aprovada per la Comissió de Farmàcia del Grup Mutuam.
4. El metge responsable sempre tindrà la decisió sobre quines recomanacions implementar o no. En cap cas el farmacèutic decidirà sobre el tractament.
5. Registre de dades referent a l'evolució del pacient durant l'ingrés i dades referents a l'estat de salut del pacient previ a l'ingrés.

La durada de l'estudi comprendrà el temps d'ingrés del pacient al centre.

S'inclouran al final de l'estudi fins a 200 pacients.

Beneficis i riscos derivats de la seva participació a l'estudi

La inclusió a l'estudi no suposa cap perjudici al participant. Tots els fàrmacs són fàrmacs aprovats per l'AEMPS i amb amplia experiència d'ús.

S'espera de l'estudi millorar la pràctica clínica i extreure mitjançant el tractament de les dades recollides conclusions fermes de la millora i individualització dels tractaments en aquest pacients. Podent d'aquesta manera millorar la polifarmàcia i minimitzant els possibles efectes adversos inherents als medicaments.

Confidencialitat

El tractament, la comunicació i la cessió de les dades de caràcter personal de tots els participants s'ajustarà al que disposa la Llei Orgànica 15/1999, de 13 de desembre, de protecció de dades de caràcter personal, i en el seu reglament de desenvolupament.

Les dades recollides per l'estudi estaran identificades mitjançant un codi i només els investigadors de l'estudi i col·laboradors podran relacionar aquestes dades amb vostè i amb la seva història clínica. Per tant, la seva identitat no serà revelada a cap persona.

°Consentiment Informat

Data Document :.....

En/Na.....en
 qualitat de (resident/ familiar responsable)
ingressat a HSS Mutuam
 Güell i afectat de.....ha rebut per
 part del Dr./a.....informació sobre
 l'estudi en Adequació terapèutica en pacients amb símptomes conductuals, els
 objectius de millora d'aquest tractament (identificació del risc farmacològic en
 el pla terapèutic i intervencions de millora aprovades per la Comissió de
 Farmàcia de la institució).

El tractament de les dades d'aquest pacient es farà segons la llei orgànica
 15/1999 de protecció de dades de caràcter personal (LOPD) i els principis
 internacionals de la Declaració d'Hèlsinki i Tòquio. Les dades dels participants
 només podran ser consultades pels investigadors amb fins relacionats amb la
 recerca de l'estudi.

Metge responsable:

Núm. Col:

Signatura:

Resident/Familiar/ Tutor

DNI:

Signatura:

8.6. Tests y escalas

8.6.1. Barthel test

ACTIVIDADES BÁSICAS DE LA VIDA DIARIA		
PARÁMETRO	SITUACIÓN DEL PACIENTE	PUNTUACIÓN
Total:		
Comer	Totalmente independiente	10
	Necesita ayuda para cortar carne, el pan, etc.	5
	Dependiente	0
Lavarse	Independiente: entra y sale solo del baño	5
	Dependiente	0
Vestirse	Independiente: capaz de ponerse y de quitarse la ropa, abotonarse, atarse los zapatos	10
	Necesita ayuda	5
	Dependiente	0
Arreglarse	Independiente para lavarse la cara, las manos, peinarse, afeitarse, maquillarse, etc.	5
	Dependiente	0
Deposiciones (valórese la semana previa)	Continencia normal	10
	Ocasionalmente algún episodio de incontinencia, o necesita ayuda para administrarse supositorios o lavativas	5
	Incontinencia	0
Micción (valórese la semana previa)	Continencia normal, o es capaz de cuidarse de la sonda si tiene una puesta	10
	Un episodio diario como máximo de incontinencia, o necesita ayuda para cuidar de la sonda	5
	Incontinencia	0
Usar el retrete	Independiente para ir al cuarto de aseo, quitarse y ponerse la ropa...	10
	Necesita ayuda para ir al retrete, pero se limpia solo	5
	Dependiente	0

ACTIVIDADES BÁSICAS DE LA VIDA DIARIA		
PARÁMETRO	SITUACIÓN DEL PACIENTE	PUNTUACIÓN
Trasladarse	Independiente para ir del sillón a la cama	15
	Mínima ayuda física o supervisión para hacerlo	10
	Necesita gran ayuda, pero es capaz de mantenerse sentado solo	5
	Dependiente	0
Deambular	Independiente, camina solo 50 metros	15
	Necesita ayuda física o supervisión para caminar 50 metros	10
	Independiente en silla de ruedas sin ayuda	5
	Dependiente	0
Escalones	Independiente para bajar y subir escaleras	10
	Necesita ayuda física o supervisión para hacerlo	5
	Dependiente	0

Máxima puntuación: 100 puntos (90 si va en silla de ruedas).

RESULTADO	GRADO DE DEPENDENCIA
< 20	Total
20-35	Grave
40-55	Moderado
≥ 60	Leve
100	Independiente

8.6.2. Test GDS-FAST Escala de deterioro global

ESTADIO GDS	ESTADIO FAST Y DIAGNÓSTICO CLÍNICO	CARACTERÍSTICAS
GDS 1. Ausencia de alteración cognitiva	1. Adulto normal	Ausencia de dificultades objetivas o subjetivas.
GDS 2. Defecto cognitivo muy leve	2. Adulto normal de edad	Quejas de pérdida de memoria. No se objetiva déficit en el examen clínico. Hay pleno conocimiento y valoración de la sintomatología.
GDS 3. Defecto cognitivo leve	3. EA incipiente	<p>Primeros defectos claros.</p> <p>Manifestación en una o más de estas áreas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Haberse perdido en un lugar no familiar. • Evidencia de rendimiento laboral pobre. Dificultad incipiente para evocar nombres de persona. • Tras la lectura retiene escaso material. • Escasa capacidad para recordar a personas nuevas que ha conocido. • Disminución de la capacidad organizativa. <p>Se observa evidencia objetiva de defectos de memoria únicamente en una entrevista intensiva.</p>
GDS 4. Defecto cognitivo moderado	4. EA leve	<p>Disminución de la capacidad para realizar tareas complejas.</p> <p>Defectos claramente definidos en una entrevista clínica cuidadosa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Conocimiento disminuido de acontecimientos actuales y recientes. • Cierta déficit en el recuerdo de su historia personal. • Dificultad de concentración evidente en la sustracción seriada. • Capacidad disminuida para viajar. • Controlar su economía, etc. Frecuentemente no hay defectos en orientación en tiempo y persona. • Reconocimiento de caras y personas. • Familiares. • Capacidad de viajar a lugares conocidos. <p>Negación como mecanismo de defensa predominante.</p>

ESTADIO GDS	ESTADIO FAST Y DIAGNÓSTICO CLÍNICO	CARACTERÍSTICAS
GDS 5. Defecto cognitivo moderadamente grave	5. EA moderada	El paciente no puede sobrevivir mucho tiempo sin alguna asistencia. Requiere asistencia para escoger su ropa. Es incapaz de recordar aspectos importantes de su vida cotidiana (dirección, teléfono, nombres de familiares). Es frecuente cierta desorientación en tiempo o en lugar. Dificultad para contar al revés desde 40 de 4 en 4 o desde 20 de 2 en 2. Sabe su nombre y generalmente el de su esposa e hijos.
GDS 6. Defecto cognitivo grave	6. EA moderada grave	Se viste incorrectamente sin asistencia o indicaciones. Olvida a veces el nombre de su pareja o de quien depende para vivir. Retiene algunos datos del pasado. Desorientación temporoespacial. Dificultad para contar de 10 en 10 en orden inverso o directo. Recuerda su nombre y diferencia los familiares de los desconocidos. Ritmo diurno frecuentemente alterado. Presenta cambios de la personalidad y la afectividad (delirio, síntomas obsesivos, ansiedad, agitación o agresividad y abulia cognoscitiva).
	6a	Se viste incorrectamente sin asistencia o indicaciones.
	6b	Incapaz de bañarse correctamente.
	6c	Incapaz de utilizar el váter.
	6d	Incontinencia urinaria.
	6e	Incontinencia fecal.

Adecuación de la farmacoterapia de los trastornos conductuales en pacientes con demencia ingresados en una unidad de psicogeriatría

ESTADIO GDS	ESTADIO FAST Y DIAGNÓSTICO CLÍNICO	CARACTERÍSTICAS
GDS 7. Defecto cognitivo muy grave	7. EA grave	Pérdida progresiva de todas las capacidades verbales y motoras. Con frecuencia se observan signos neurológicos
	7a	Incapaz de decir más de media docena de palabras.
	7b	Sólo es capaz de decir una palabra inteligible.
	7c	Incapacidad de deambular sin ayuda.
	7d	Incapacidad para mantenerse sentado sin ayuda.
	7e	Pérdida de capacidad de sonreír.
	7f	Pérdida de capacidad de mantener la cabeza erguida.

8.6.3. Test de Pfeiffer

El punto de corte está en 3 o más errores, en el caso de personas que al menos sepan leer y escribir y de 4 o más para los que no. A partir de esa puntuación existe la sospecha de deterioro cognitivo.

ÍTEMS	ERRORES
¿Qué día es hoy? -día, mes, año-	
¿Qué día de la semana es hoy?	
¿Dónde estamos ahora?	
¿Cuál es su nº de teléfono?	
¿Cuál es su dirección? -preguntar sólo si el paciente no tiene teléfono-	
¿Cuántos años tiene?	
¿Cuál es su fecha de nacimiento? -día, mes, año-	
¿Quién es ahora el presidente del gobierno?	
¿Quién fue el anterior presidente del gobierno?	
¿Cuáles son los dos apellidos de su madre?	
Vaya restando de 3 en 3 al número 20 hasta llegar al 0.	
Puntuación total	

8.6.4. MEC

Paciente Edad

Ocupación Escolaridad

Examinado por Fecha

ORIENTACIÓN

Dígame el día fecha mes.....

Estación año **(5 puntos)**

Dígame el hospital (o lugar) Planta

Ciudad Provincia Nación

(5 puntos)

FIJACIÓN

- Repita estas tres palabras; peseta, caballo, manzana (hasta que se las aprenda) **(3 puntos)**

CONCENTRACIÓN Y CÁLCULO

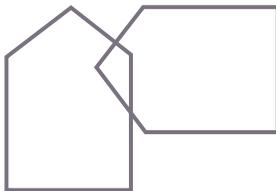
- Si tiene 30 ptas. y me dando de tres en tres ¿cuantas le van quedando? **(5 puntos)**
- Repita estos tres números: 5,9,2 (hasta que los aprenda). Ahora hacia atrás **(3 puntos)**

MEMORIA

¿Recuerda las tres palabras de antes? **(3 puntos)**

LENGUAJE Y CONSTRUCCIÓN

- Mostrar un bolígrafo. ¿Qué es esto? Repetirlo con un reloj. **(2 puntos)**
- Repita esta frase: En un trigal había cinco perros. **(1 punto)**
- Una manzana y una pera, son frutas ¿Verdad? **(2 puntos)**
- ¿Qué son el rojo y el verde?
- ¿Que son un perro y un gato? (1 punto)
- Coja este papel con la mano derecha dóblelo y póngalo encima de la mesa. **(3 puntos)**
- Lea esto y haga lo que dice: CIERRE LOS OJOS. **(1 punto)**
- Escriba una frase. **(1 punto)**
- Copie este dibujo: **(1 punto)**



Adecuación de la farmacoterapia de los trastornos conductuales en pacientes con demencia ingresados en una unidad de psicogeriatría

8.6.5. NPI

Multiplicar la frecuencia por la gravedad de cada trastorno:

TRASTORNO	NO VALORABLE (MARCAR)	FRECUENCIA	GRAVEDAD	FRECUENCIA x GRAVEDAD
Delirios		0 1 2 3 4	1 2 3	
Alucinaciones		0 1 2 3 4	1 2 3	
Agitación		0 1 2 3 4	1 2 3	
Depresión / disforia		0 1 2 3 4	1 2 3	
Ansiedad		0 1 2 3 4	1 2 3	
Euforia / júbilo		0 1 2 3 4	1 2 3	
Apatía / indiferencia		0 1 2 3 4	1 2 3	
Desinhibición		0 1 2 3 4	1 2 3	
Irritabilidad / labilidad		0 1 2 3 4	1 2 3	
Conducta motora sin finalidad		0 1 2 3 4	1 2 3	
Puntuación total				

Puntuación de cada ítem:

Frecuencia:

1. **Ausente.**
2. **Ocasionalmente** (menos de una vez por semana).
3. **A menudo** (alrededor de una vez por semana).
4. **Frecuentemente** (varias veces por semana, pero no a diario).
5. **Muy frecuentemente** (a diario o continuamente).

Gravedad:

1. **Leve** (provoca poca molestia al paciente).
2. **Moderada** (más molesto para el paciente, pero puede ser redirigido por el cuidador).
3. **Grave** (muy molesto para el paciente, y difícil de redirigir).

8.6.6. Algoritmo de Naranjo

PREGUNTA	SÍ	NO	NO SE SABE
¿Existen informes previos concluyentes acerca de esta reacción?	+1	0	0
El acontecimiento adverso ¿apareció después de que se administrara el fármaco sospechoso?	+2	-1	0
La reacción adversa ¿mejoró al interrumpirse el tratamiento o cuando se administró un antagonista específico?	+1	0	0
¿Reapareció la reacción adversa cuando se volvió a administrar el fármaco?	+2	-1	0
¿Hay otras causas (distintas de la administración del fármaco) que puedan por sí mismas haber ocasionado la reacción?	-1	+2	0
¿Se ha detectado el fármaco en sangre (o en otros humores) en una concentración cuya toxicidad es conocida?	+1	0	0
¿Aumentó la gravedad de la reacción al aumentarse la dosis o disminuyó al reducirla?	+1	0	0
¿Había sufrido el paciente una reacción similar al mismo fármaco o a fármacos análogos en alguna exposición previa?	+1	0	0
¿Se confirmó el acontecimiento adverso mediante pruebas objetivas?	+1	0	0
Puntuación total			

Las categorías correspondientes a la puntuación total son:

La RAM es:

- **Segura:** > 9
- **Probable:** 5-8
- **Posible:** 1-4
- **Improbable:** 0

8.6.7. Schumock-Thornton test para la preventabilidad de EAM

QUESTION
1. Considering the patient's clinical condition, was the drug involved in the ADE inappropriate?
2. Considering the patient's age, weight or underlying disease, were the dose, route or frequency of administration inappropriate?
3. Is treatment duration shorter or longer than the one established for the condition being treated?
4. Were clinical lab tests required for therapeutic monitoring not performed?
5. Did the patient have a history of allergic reaction or similar adverse effect to the medication or to other drugs that present with cross-reactivity or that have the same mechanism of action?
6. Did the ADE result from some type of drug interaction?
7. Were potentially toxic serum drug levels or abnormal values measured through use of other lab tests to monitor the treatment?
8. Was the preventive treatment required to avoid the occurrence of the adverse event suspected, although the patient met the criteria for receiving it?
9. Was the ADE caused by poor compliance with the prescription?
10. Was the ADE caused by an error in administration of the drug?
11. Was the ADE due to incorrect self-medication?
12. Was the ADE caused by some other circumstance that may be considered an error?
If the answer is yes to one or more of these questions the ADE can be considered preventable.

8.6.8. EAM severidad

CATEGORY	DEFINITION
	POTENTIAL ERRORS
Category A	Circumstances or events that have the capacity to cause error.
	ERRORS THAT CAUSE NO HARM (CATEGORIES B-D)
Category B	An error occurred but it did not reach the patient.
Category C	The error reached the patient but did not cause harm.
Category D	The error reached the patient and did not cause harm to him, but it required monitoring and/or intervention to confirm that no harm had resulted.
	ERRORS THAT CAUSE HARM (CATEGORIES E-H)
Category E	The error contributed to or resulted in temporary harm to the patient and required intervention.
Category F	The error contributed to or resulted in temporary harm to the patient and required or prolonged hospitalization.
Category G	The error contributed to or resulted in permanent harm to the patient.
Category H	The error threatened the patient's life and required intervention to sustain it.
	FATAL ERRORS
Category I	The error contributed to or resulted in the patient's death.

Adecuación de la farmacoterapia de los trastornos conductuales en pacientes con demencia ingresados en una unidad de psicogeriatría

8.6.9. Downton Escala de riesgo de caídas

ESCALA DE RIESGO DE CAÍDAS (J.H.DOWNTON)		
ALTO RIESGO	MAYOR A 2 PUNTOS	
Caídas previas	No	0
	Sí	1
Medicamentos	Ninguno	0
	Tranquilizantes-sedantes	1
	Diuréticos	1
	Hipotensores (no diuréticos)	1
	Antiparkinsonianos	1
	Antidepresivos	1
	Anestesia	1
Déficits sensitivo-motores	Ninguno	0
	Alteraciones visuales	1
	Alteraciones auditivas	1
	Extremidades (parálisis, paresia...)	1
Estado mental	Orientado	0
	Confuso	1
Deambulación	Normal	0
	Segura con ayuda	1
	Insegura con ayuda/sin ayuda	1
	Imposible	1
Edad	< 70 años	0
	> 70 años	1

*Puntos >2 existe riesgo de caídas

8.6.10. Tinnetti

Instrucciones: El paciente está sentado en una silla dura sin apoyabrazos. Se realizan las siguientes maniobras:

EQUILIBRIO	
EQUILIBRIO SENTADO	
Se inclina o se desliza en la silla	0
Se mantiene seguro	1
LEVANTARSE	
Imposible sin ayuda	0
Capaz, pero usa los brazos para ayudarse	1
Capaz sin usar los brazos	2
INTENTOS PARA LEVANTARSE	
Incapaz sin ayuda	0
Capaz, pero necesita más de un intento	1
Capaz de levantarse con sólo un intento	2
EQUILIBRIO EN BIPEDESTACIÓN INMEDIATA (LOS PRIMEROS 5 SEGUNDOS)	
Inestable (se tambalea, mueve los pies), marcado balanceo del tronco	0
Estable pero usa el andador, bastón o se agarra a otro objeto para mantenerse	1
Estable sin andador, bastón u otros soportes	2
EQUILIBRIO EN BIPEDESTACIÓN	
Inestable	0
Estable, pero con apoyo amplio (talones separados más de 10 cm)	1
Bastón u otro soporte	2
EMPUJAR	
El paciente en bipedestación con el tronco erecto y los pies tan juntos como sea posible). El examinador empuja suavemente en el esternón del paciente con la palma de la mano, tres veces.	
Empieza a caerse	0
Se tambalea, se agarra, pero se mantiene	1
Estable	2

Adecuación de la farmacoterapia de los trastornos conductuales en pacientes con demencia ingresados en una unidad de psicogeriatría

EQUILIBRIO	
OJOS CERRADOS (EN LA POSICIÓN DE 6)	
Inestable	0
Estable	1
VUELTA DE 360 GRADOS	
Pasos discontinuos	0
Contínuos	1
Inestable (se tambalea, se agarra)	0
Estable	1
SENTARSE	
Inseguro, calcula mal la distancia, cae en la silla	0
Usa los brazos o el movimiento es brusco	1
Seguro, movimiento suave	2

Puntuación equilibrio: 16

Instrucciones: El paciente permanece de pie con el examinador, camina por el pasillo o por la habitación (unos 8 metros) a «paso normal», luego regresa a «paso rápido pero seguro».

MARCHA	
INICIACIÓN DE LA MARCHA Inmediatamente después de decir que ande.	
Algunas vacilaciones o múltiples intentos para empezar	0
No vacila	1
LONGITUD Y ALTURA DE PASO	
a) Movimiento del pie dcho.:	
No sobrepasa al pie izdo. con el paso	0
Sobrepasa al pie izdo.	1
b) Movimiento del pie izdo.:	
No sobrepasa al pie dcho., con el paso	0
Sobrepasa al pie dcho.	1

MARCHA	
El pie izdo., no se separa completamente del suelo con el peso	1
El pie izdo., se separa completamente del suelo	1
SIMETRÍA DEL PASO	
La longitud de los pasos con los pies izdo. y dcho., no es igual	0
La longitud parece igual	1
FLUIDEZ DEL PASO	
Paradas entre los pasos	0
Los pasos parecen continuos	1
TRAYECTORIA	
Observar el trazado que realiza uno de los pies durante unos 3 metros.	
Desviación grave de la trayectoria	0
Leve/moderada desviación o usa ayudas para mantener la trayectoria	1
Sin desviación o ayudas	2
TRONCO	
Balanceo marcado o usa ayudas	0
No balancea pero flexiona las rodillas o la espalda o separa los brazos al caminar	1
No se balancea, no reflexiona, ni otras ayudas	2
POSTURA AL CAMINAR	
Talones separados	0
Talones casi juntos al caminar	1

Puntuación marcha: 12

PUNTUACIÓN TOTAL: 28

9. ANEXO B

9.1. Estudio retrospectivo



Latin American Journal of Pharmacy
(formerly *Acta Farmacéutica Bonaerense*)
Lat. Am. J. Pharm. 37 (2): 368-72 (2018)

Received: July 26, 2017
Accepted: January 11, 2018

A Two-Year Retrospective Study of Comorbidities and Drug Use in Psychogeriatric Patients

Marta H. HERNÁNDEZ¹, Concepción MESTRES², Pilar MODAMIO³, Jaume JUNYENT⁴,
Cecilia F. LASTRA³ & Eduardo L. MARINO^{3*}

¹ Pharmacy Department, Group Mutuam, Barcelona, Spain

² School of Health Sciences Blanquerna, University Ramon Llull, Barcelona, Spain

³ Clinical Pharmacy and Pharmacotherapy Unit, Department of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, and Physical Chemistry, Faculty of Pharmacy and Food Sciences, University of Barcelona, Barcelona, Spain

⁴ Mutuam Güell Hospital, Barcelona, Spain

SUMMARY. Dementia is often associated with behavioral and psychological symptoms (BPSD) that are treated with different drugs. The purpose of this retrospective study was to determine the prescribing patterns in patients with dementia and the use of psychotropic drugs to treat BPSD between December 2012 and 2014 in a psychogeriatric unit. A total of 85 patients were included. The results of the different tests performed at admission showed that patients presented with moderate cognitive impairments and severe-moderate dependence. The mean number of drugs for patients was 8.8 and 76% of them were taking more than one drug. Drug treatment was inappropriate in 31% of the patients. At admission, one psychoactive drug was prescribed to 88% of the patients, and 56% were prescribed two psychoactive drugs. Patient medication reviews displayed a high degree of polypharmacy, inappropriate drug prescribing, and extensive use of psychotropic drugs. A multidisciplinary approach is necessary to achieve better patient outcomes, including the participation of caregivers, as well as adequate training of all professionals who work with these patients.

RESUMEN. La demencia a menudo se asocia con síntomas conductuales y psicológicos (BPSD, por sus siglas en inglés) que se tratan con diferentes medicamentos. El propósito de este estudio retrospectivo fue determinar los patrones de prescripción en pacientes con demencia y el uso de fármacos psicotrópicos para tratar BPSD entre diciembre de 2012 y 2014 en una unidad de psicogeriatría. Un total de 85 pacientes fueron incluidos. Los resultados de las diferentes pruebas realizadas al ingreso mostraron que los pacientes presentaban alteraciones cognitivas moderadas y dependencia severa-moderada. El número promedio de medicamentos para los pacientes fue de 8.8 y el 76% de ellos tomaba más de un medicamento. El tratamiento farmacológico fue inapropiado en el 31% de los pacientes. En el momento de la admisión, se prescribió un fármaco psicoactivo al 88% de los pacientes y al 56% se le recetaron dos drogas psicoactivas. Las revisiones de medicamentos para pacientes mostraron un alto grado de polifarmacia, prescripción inapropiada de drogas y uso extensivo de drogas psicotrópicas. Es necesario un enfoque multidisciplinario para lograr mejores resultados en los pacientes, incluida la participación de los cuidadores, así como la capacitación adecuada de todos los profesionales que trabajan con estos pacientes.

INTRODUCTION

Dementia is a clinical multi-etiological syndrome, chronic and irreversible, and with slow evolution. It is characterized by an overall deterioration in mental functions with impaired memory, thinking, judgment and/or behavior. By 2020, it is estimated that there will be 35 million cases worldwide ¹.

Although cognitive impairment is the most important symptom, dementia may be associated with different behavioral and psychological symptoms (BPSD) that

affect functional abilities of the individual. It can interfere with family activities, social or labor standards, and reduce both their own quality of life and that of their caregivers. It constitutes one of the leading causes of premature admission in institutions ^{2,3}.

The prevalence of BPSD ^{4,5} in patients with dementia has been shown to be more than 80% ⁶. Heterogeneous symptoms include delusions, hallucinations, agitation/aggression, depression, apathy, euphoria, anxiety, disinhibition, irritability, and aberrant motor behav-

ior, which are frequently treated with psychotropic drugs. The psychotropic drugs prescribed are antipsychotics, anxiolytics, hypnotics, antidepressants, anticonvulsants, and antidementia drugs. However, even though psychotropic drugs have a limited effectiveness and are associated with a high incidence of side effects, especially in long-term use, they are used for long periods (over 3 months) ^{7,8}.

The present study aimed to review characteristics of psychogeriatric patients related to their illnesses and medications used. This study is a preliminary exercise to identify problems and to improve upon future interventions.

METHODS

Study design and setting

This was a two-year, retrospective, observational study. It was performed in a long-term care psychogeriatric unit (21 beds) and the sub-acute care hospital HSS Mutuam Güell (165 beds) in Barcelona, Spain.

Data collection

Patients were reviewed through the data available in electronic medical records and prescriptions (Aegerus[®] version 2.8.6) from December 2012 to December 2014. Patients who met any of the following criteria were excluded from the study: patients without cognitive impairment, length of stay under 7 days, palliative or previous psychiatric pathology.

Study variables

The variables studied were demographics such as age, gender, and length of stay. The level of dementia as well as cognitive and functional impairment were determined using different tests. The first instrument used was the Barthel Index, a scale that measures disability or dependence in activities of daily living. The main goal of the Barthel Index is to establish a degree of independence, physical or verbal, however minor and for whatever reason. Values range between 0 and 100, with the lowest score indicating a higher dependency ⁹. The second in-

strument, the Global Deterioration Scale (GDS), provides caregivers an overview of the stages of cognitive function for those suffering from a primary degenerative dementia such as Alzheimer's disease. It is broken down into 7 different stages: stages 1-3 are the pre-dementia stages and stages 4-7 are the dementia stages ¹⁰. The third instrument used was the Pfeiffer test, an instrument used to detect the presence and degree of intellectual impairment. It consists of 10 questions that are rated with 0 if the answer is correct or 1 if it is incorrect. Two or more mistakes is indicative of cognitive impairment; 8-10 mistakes is considered a higher score, which indicates a more significant cognitive impairment ¹¹. The fourth instrument used was the Mini-Mental State Examination (MMSE). It is a test used to screen for dementia and is also useful in patient follow-up. It is mainly used to detect and evaluate the progression of cognitive disorders associated with neurodegenerative diseases such as Alzheimer's ¹². The Mini Examen Cognoscitivo, or MEC, was the first Spanish version of the MMSE ¹³. It is a simple structured scale, with a maximum score of 35. Its items explore 5 cognitive areas: orientation, fixation, concentration and calculus, memory, and language.

Other recorded variables included type of dementia, other medical problems (comorbidity), and reason for hospitalization. Additionally, variables related to medication use included number of drugs used at the time of admission, generic name, dosage, frequency, route of administration, and starting prescriptions dates (if possible).

Ethics

Clinical Research Ethics Committee evaluation: Comitè Ètic d'Investigació Clínica de la Fundació Unió Catalana Hospitals (CEIC 14/42). Study approved by The Spanish Agency of Medicines and Medical Devices with the codification MHH-ANT-2014-01.

RESULTS

Patients' characteristics, diagnosis and comorbidity

There were 85 patients included in the study whose characteristics are shown in **Table 1**.

Characteristics	Total patients (n = 85)	Male (n = 42)	Female (n = 43)
Age, mean \pm SD (years)	84.3 \pm 6.9	85.6 \pm 6.1	82.6 \pm 7.1
Length of stay, mean \pm SD (days)	129 \pm 176	191 \pm 214	99 \pm 115
Barthel (mean)	37.4	43.7	31
Pfeiffer (mean)	7.8	7.8	7.2
GDS* (mean)	5	5	5
MEC ** (mean)	15	14	15
Number of drugs, mean \pm SD	8.8 \pm 3.94	8.8 \pm 3.6	8.8 \pm 4.2

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the patients included in the study.* GDS: Global Deterioration Scale, **MEC: Mini-Mental State Examination, Spanish version.

HERNÁNDEZ M.H., MESTRES C., MODAMIO P., JUNYENT J., LASTRA C.F. & MARIÑO E.L.

The results of the different tests performed at admission showed that patients presented with moderate cognitive impairments and severe-moderate dependence. Of the total patients, 76% were taking five or more drugs (mean of 8.8 drugs per patient; range: 2-20 drugs).

Statistically significant differences were observed in the length of stay, especially in regard to gender: a mean of 99 days in female versus a mean of 191 days in male ($p = 0.0151$). Cognitive and functional characteristics were similar in both groups. There were also no differences in the number of drugs depending on gender.

Regarding diagnosis of dementia, 30.6% was determined to be Alzheimer's, 17.6% vascular, 4.7% secondary Parkinson's disease, 1.2% mixed dementia, and 7.1% other. Diagnosis was not completed in 38% of the patients.

Patients' comorbidities included hypertension (31.8%), diabetes (24.7%), arrhythmia (23.5%), ischemic heart disease (22.4%), cerebrovascular disease

(23%), heart failure (9.4%), renal impairment (7.1%), and chronic obstructive pulmonary disease (4.7%).

Another relevant characteristic was that most patients experienced some episode of agitation or aggression, as was expected in this unit (85%). All patients were found to wander and presented a high risk of falls (35.3% of them had a history of previous bone fractures). High proportions of the population suffered from physical impairment (70.6%). During the stay, 25.9% of the patients had pain and 20% had some type of dysphagia.

Medication

A broad range of different psychoactive drugs was prescribed to the patients (Table 2). Moreover, 31% of patients had an inappropriate drug according to at least one of the following criteria: PRISCUS List, Beers Criteria or START-STOPP¹⁴⁻¹⁸. Of the 31% of patients taking an inappropriate drug, 6% were taking more than one of these drugs concomitantly¹⁹.

Psychotropic drug	Number of patients (%)
<i>Benzodiazepines and other hypnotics and sedatives</i>	25
Lorazepam	39.5
Clometiazol	13.1
Zolpidem	13.1
Clonazepan	10.5
Lormetazepam	7.9
Clorazepat	5.3
Diazepam	5.3
Alprazolam	5.3
<i>Antipsychotics</i>	56
Quetiapine	54.9
Haloperidol	26.6
Risperidone	16.7
Olanzapine	1.9
<i>Antidepressants</i>	19
Citalopram	29.7
Mirtazapine	21.6
Paroxetine	8.1
Trazodone	8.1
Fluoxetine	5.4
Duloxetine	2.7
Sertraline	2.7
<i>Antidementia drugs</i>	21
Donepezil	30
Galantamine	20
Memantine	5

Table 2. Percentage of patients with psychoactive drugs prescribed.

At admission, one psychoactive drug was prescribed to 88% of the patients, and 56% were prescribed two psychoactive drugs. During the stay, 56% of patients had long acting benzodiazepines prescribed, even though 31% of them were already taking typical antipsychotics. There were 44% of patients taking more than one antipsychotic, 31% of which were typical antipsychotics. With regard to antidepressants, 19% of patients were taking more than one drug.

Alzheimer's disease was diagnosed in 26 patients at admission (30% of total patients), but only 18 of them were being treated with antedementia drugs (21.2% of total patients, 70% of patients with an Alzheimer's diagnosis). Two patients were being treated with a combination of two antedementia drugs.

DISCUSSION

In this study, it was found that although most patients had a diagnosis of cognitive impairment, not all patients had a completed assessment (38.8%). This led to difficulties in choosing the correct treatment and increased the risk of undertreatment with drugs that could improve conductal symptomatology and progression of the main pathology.

It was discovered that not all patients with Alzheimer's disease were treated with the optimal therapy. A total of 30% of patients had been correctly diagnosed with Alzheimer's disease but only 21.2% were being treated. This undertreatment in Alzheimer's is an important concern that has been noted by other authors in previous studies^{20,21}.

Inadequate drug treatment is known as a risk for geriatric patients and has been widely described as a potential harm in this population⁵⁻⁷. The risk is even greater in patients with a cognitive impairment such as dementia, and this inadequate treatment may be the origin of conductal symptomatology. In the present study, 30% of inappropriate prescription drugs were found in patients with a high risk of adverse effects. An example of such would be a patient with dementia and a difficult conductal control symptomatology taking ranitidine 300 mg, when ranitidine is described as a medication that should be avoided due to the high risk or the potential worsening of delirium. The first approach in preventing a cascade of treating adverse events is to utilize deprescribing or to interchange other more appropriate drugs.

As stated before, in an attempt to treat dementia's symptomatology, there is usually a tendency to add new psychotropic drugs. The introduction of more drugs leads to a greater possibility of adverse effects with no evidence of improved effectiveness. This also

may consequently increase polypharmacy²².

Polypharmacy, added to the intrinsic risk of the psychotropic medication, especially tricyclic antidepressants, antipsychotics, and benzodiazepines, further increases the risk for falls. Benzodiazepines and other hypnotics have a dose-dependent correlation to the risk of falling. Taking this into consideration, the risk of falls is a serious concern in the patients of the present study with a combination of risk factors²³, such as polypharmacy (mean of 8.8 drugs per patient), taking psychotropic drugs (88% of patients), and taking more than 2 psychotropic drugs concomitantly. All of these factors increase the already intrinsic risk of falls in these patients, stemming from their cognitive impairment, poor mobility, and worsening base dementia pathology.

First line treatment of BPSD is non-pharmacological measures^{24,25}. There are studies about implementing non-pharmacological measures in addition to reducing prescription drugs in patients. However, though most of the non-pharmacological interventions were promising, more research is still needed. There are a lack of high-quality studies and a low level of evidence for these interventions. The aim of this study was not to analyze the non-pharmacological measures, but they are an important factor in the global approach to the treatment of BPSD. Future quality research in this area should include a combination of nonpharmacological strategies and pharmacological review²⁶⁻²⁸.

In recent years there have been concerns related to increased cardiovascular events associated with antipsychotic drugs^{3,4}, which is important to consider because 30% of study participants had at least one antipsychotic in their therapeutic plan. Not all antipsychotic drugs are associated with the same degree of risk, but all are considered to have an impact. In our study population, 96.5% had some type of vascular risk and 61.2% had a vascular pathology.

Another notable finding was the significant difference in the length of stay between men and women; the men had a longer length of stay although the mean test values show that they had a more conserved cognitive ability. These differences could be associated with cultural characteristics of the population and the men's ability to manage their health and seek social resources for their return home.

It is important to implement strategies such as the development of tools to classify patients' risk²⁹, therefore optimizing the pharmaceutical care provided by clinical pharmacists, as well as utilizing clinical pharmacists working in multidisciplinary teams, and other levels of continuing of care provided by pharmacists to improve health outcomes.

HERNÁNDEZ M.H., MESTRES C., MODAMIO P., JUNYENT J., LASTRA C.F. & MARIÑO E.L.

CONCLUSIONS

The medication review evidenced a high degree of polypharmacy. There is a high amount of inappropriate drug prescribing and a high use of psychotropic drugs. It is necessary to utilize a multidisciplinary approach, including the participation of caregivers, as well as adequate training of all professionals who work with these patients.

REFERENCES

1. Prince, M. & J. Jackson (2009) *Alzheimer's Dis Int.* 1-96. Available at <<https://www.alz.co.uk/research/files/WorldAlzheimerReport.pdf>>.
2. Hajek, A., C. Brettschneider, C. Lange, T. Posselt, B. Wiese, S. Steinmann, *et al.* (2015) *PLoS One.* 10(12): e0144203.
3. Luppá, M., T. Luck, S. Weyerer, H.H. König, E. Brähler & S. G. Riedel-Heller (2009) *Age Ageing* 39: 31-8.
4. Olazarán-Rodríguez, J., L.F. Agüera-Ortiz & R. Muñoz-Schwochert (2012) *Rev. Neurol.* 55: 598-608.
5. Robles, A., G. J. Díaz, S. Reinoso, A. López, C. Vázquez & A.A. García (2012) *Rev. Esp. Geriatr. Gerontol.* 47: 96-101.
6. Garcia-Alberca, J. M., J. Pablo Lara, S. Gonzalez-Baron, M.A. Barbancho, D. Porta & M. Berthier (2008) *Actas Esp. Psiquiatr.* 36: 265-70.
7. Wang, P. S., S. Schneeweiss, J. Avorn, M. A. Fischer, H. Mogun, D. H. Solomon, *et al.* (2005) *N. Engl. J. Med.* 353: 2335-41.
8. Food and Drugs Administration (2011) *Information on Conventional Antipsychotics.* Available at <<https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/ucm107211.htm>>.
9. Barthel, D. & M.F. Baltimore (1965) *Md. State Med. J.* 14: 56-61.
10. Yesavage, J.A., T.L. Brink, T.L. Rose, O. Lum, V. Huang, M. Adey, *et al.* (1982-1983) *J. Psychiatr. Res.* 17: 37-49.
11. Pfeiffer, E. (1975) *J. Am. Geriatr. Soc.* 23: 433-41.
12. Folstein, M.F., S.E. Folstein & P.R. McHugh (1975) *J. Psychiatr. Res.* 12: 189-98.
13. Lobo, A. & J. Ezquerro (1979) *Actas Luso-Esp. Neurol. Psiquiatr.* 3: 189-202.
14. O'Mahony, D., D. O'sullivan, S. Byrne, M.N. O'connor, C. Ryan & P. Gallagher (2015) *Age Ageing.* 44: 213-8.
15. By the American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel (2015) *J Am. Geriatr. Soc.* 63: 2227-46
16. Holt, S., S. Schmiedl & P.A. Thürmann (2010) *Dtsch. Arzteblatt. Int.* 107: 543-51.
17. Salahudeen, M.S., S.B. Duffull & P.S. Nishtala (2015) *BMC Geriatr.* 15: 31.
18. Sköldunger, A., J. Fastbom, A. Wimo, L. Fratiglioni & K. Johnell (2015) *Drugs Aging* 32: 671-8.
19. Gómez-Pavón, J., P. González, I. Francés, M. Vidán, J. Gutiérrez, G. Jiménez, *et al.* (2010) *Rev. Esp. Gerontol.* 45: 89-96.
20. Lockhart, I.A., M.E. Orme & S.A. Mitchell (2011) *Dement. Geriatr. Cogn. Dis.* 1: 212-27.
21. Grossberg, G.T., V. Pejović, M.L. Miller & S.M. Graham (2009) *Dement. Geriatr. Cogn.* 27: 164-72.
22. Pan, Y., C. Wu, S. Shur-Fen Gau, H. Chan & Sube Banerjee (2014) *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 37: 125-40.
23. de Jong, M.R., M. Van der Elst & K.A. Hartholt (2013) *Ther. Adv. Drug Saf.* 4: 147-54.
24. Alves, J., R. Magalhães, Á. Machado, Ó.F. Gonçalves, A. Sampaio & A. Petrosyan (2013) *World J. Clin. Cases* 1: 233-41.
25. Ayalon, L., A.M. Gum, L. Feliciano & P.A. Areá (2006) *Arch. Intern. Med.* 166: 2182-8.
26. Whitaker, R., J. Fossey, C. Ballard, M. Orrell, E. Moniz-Cook, R.T. Woods, *et al.* (2014) *Trials* 15: 284.
27. Kverno, K.S., B.S. Black, M.T. Nolan & P.V. Rabins (2009) *Int. Psychogeriatr.* 21: 825-43.
28. Juola, A-L., M.P. Bjorkman, S. Pylkkanen, H. Finne-Soveri, H. Soini, H. Kautiainen, *et al.* (2015) *Drugs Aging* 32: 947-55.
29. Martinbiancho, J.K., J. Zuckermann, S. D.P. Mahmud, L. Dos Santos, T. Jacoby, D. Da Silva, *et al.* (2011) *Lat. Am. J. Pharm.* 30: 1342-7.

9.2. Estudio prospectivo intervención

Original article

Effects of a multifaceted intervention in psychogeriatric patients: one-year prospective study

Marta Hernandez,¹ Concepción Mestres,² Jaume Junyent,³ Lluís Costa-Tutusaus,² Pilar Modamio,⁴ Cecilia Fernandez Lastra,⁴ Eduardo L. Mariño⁴¹Pharmacy Department, Grup Mutuam, Barcelona, Spain²School of Health Sciences

Blanquerna, University Ramon

Llull, Barcelona, Spain

³Mutuam Güell Hospital,

Barcelona, Spain

⁴Clinical Pharmacy and

Pharmacotherapy Unit,

Department of Pharmacy and

Pharmaceutical Technology,

and Physical Chemistry,

University of Barcelona,

Barcelona, Spain

Correspondence toDr Concepción Mestres,
School of Health Sciences
Blanquerna, University Ramon
Llull, Barcelona 08022, Spain;
concepcionm@blanquerna.
url.edu

Received 22 June 2018

Revised 30 September 2018

Accepted 23 October 2018

EAHP Statement 4: Clinical
Pharmacy Services.

Check for updates

© European Association of
Hospital Pharmacists 2018. No
commercial re-use. See rights
and permissions. Published
by BMJ.**To cite:** Hernandez M,
Mestres C, Junyent J, et al.
Eur J Hosp Pharm Epub
ahead of print: [please
include Day Month Year].
doi:10.1136/
ejhpharm-2018-001647.**ABSTRACT****Objectives** The aetiology of behavioural and psychological symptoms (BPSD) could be related to inadequate treatment in patients with dementia. The aim of this study was to determine how a multifaceted intervention based on a medication review and multidisciplinary follow-up could improve treatment and minimise risk in these patients.**Methods** A prospective interventional study was undertaken between July 2015 and July 2016 of patients with dementia admitted to control BPSD. Patients with previous psychiatric illness or palliative care were excluded. Prescription information was obtained from Aegerus and the Catalonia clinical record HC3. The intervention was conducted by a multidisciplinary team. The Medication Appropriateness Index (MAI) was used to assess the intervention.**Results** 65 patients (60% women, mean age 84.9±6.7 years) with mild-moderate cognitive impairment (mean 4.5±1.8), moderate-severe functional dependence (mean 43.8±23.9) and a high prevalence of geriatric syndromes and comorbidity were included in the study. 87.7% of the patients were taking ≥5 drugs (mean 9.0±3.1) and 38.5% were taking ≥10. Patients presented with BPSD values of 1.9±0.8 at admission. Common symptoms prompting admission were agitation (47.7%) and irritability (43.1%). A total of 175 drug-related problems (DRPs) were detected (2.97 per patient). Significant differences ($p<0.001$) were found between the MAI score at admission (4±4.6) and post-intervention (0.5±2.6). Most prevalent MAI criteria were related to interactions (40%), dosage (38.5%) and duplication (26.2%). 55 patients (84.6%) were taking anticholinergic drugs at admission (2.6±1.2 anticholinergic drugs per patient), and the post-intervention reduction was significant ($p<0.016$).**Conclusions** The balance between effective treatment and safety is complex in these patients. Medication review in interdisciplinary teams is an essential component to optimise interventions and assessment of safety.**INTRODUCTION**

Dementia is a multi-aetiological syndrome which is chronic, irreversible and with a slow evolution. It is a syndrome that affects memory, thinking, behaviour and the ability to perform everyday activities. The number of people living with dementia worldwide is currently estimated at 35.6 million. According to the World Health Organization, this number will

double by 2030 and more than triple by 2050, and it has been declared a public health priority.¹Cognitive impairment in patients with dementia is usually associated with behavioural and psychological symptoms (BPSD). The prevalence² of these neuropsychiatric disturbances is more than 80% and it is one of the leading causes of premature admission to institutions.³BPSD includes heterogeneous symptoms such as delusions, hallucinations, agitation/aggression, depression, apathy, euphoria, anxiety, disinhibition, irritability, aberrant motor behaviour, night-time behaviour disturbances, and appetite and eating abnormalities. The first options for treatment are non-pharmacological strategies⁴ but, once they fail, psychotropic drugs are prescribed.Inadequate drug treatment is recognised as a risk for geriatric patients and has been widely described.⁵ This inadequate treatment could be the aetiology behind behavioural symptomatology in patients with dementia. The higher number of comorbidities exposes them to higher risk⁶ (duplicate treatments, adverse drug events and interactions), inappropriate prescriptions⁷ and even further impairment of the BPSD and dementia. The management of psychotropic medication is complex and has been associated with a high incidence of side effects, especially in long-term use.^{8–12} Older patients are more susceptible to these effects due to decreased hepatic metabolism and renal excretion of drugs, as well as the increased permeability of the blood-brain barrier.^{13 14}There is a lack¹⁵ of evidence for the efficacy and safety of drugs due to the exclusion of this population from clinical trials (typically because of comorbidity and advanced chronic diseases). There is also a limited¹⁶ number of studies examining medicine management¹⁷ interventions for people with dementia and BPSD symptoms. Most interventions to improve psychotropic prescribing only focus on antipsychotic drugs.

The aim of the present study was to determine how multifaceted pharmacist intervention based on medication review and multidisciplinary follow-up could improve the treatment and minimise risk for people with dementia and BPSD symptoms in a psychogeriatric unit.

METHODS**Design, setting and inclusion/exclusion criteria**

This was a one-year prospective interventional study performed in a long-term care psychogeriatric unit (21 beds) in an intermediate care hospital (HSS Mutuam Güell, 165 beds) in Barcelona, Spain.

Original article

The study was conducted from July 2015 to July 2016. All patients admitted to the ward were eligible for enrolment. Patients who met any of the following criteria were excluded from the study: patients without cognitive impairment, length of stay <7 days, palliative or previous psychiatric pathology. During this period a pharmacist and a specialist doctor in the unit collected and carried out the intervention.

Instruments used

Tests used to assess functional and cognitive impairment were:

- ▶ Barthel Index: a scale that measures disability or dependence in activities of daily living. The main goal of the Barthel Index is to establish the degree of independence, physical or verbal, however minor and for whatever reason. Values range between 0 and 100, with the lowest score indicating a higher dependency.¹⁸
- ▶ Global Deterioration Scale (GDS), which provides caregivers with an overview of the stages of cognitive function for those suffering from a primary degenerative dementia such as Alzheimer's disease. It is divided into seven stages: stages 1–3 are pre-dementia stages and stages 4–7 are dementia stages.¹⁹
- ▶ Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPI-Q) to assess BPSD symptoms²⁰: this is a 12-item questionnaire; each NPI domain is scored for frequency on a 4-point scale ranging from 0 (absent) to 3 (severe).

Tools used to assess the improvement of the treatment after pharmacist intervention:

- ▶ Improvement in the appropriateness of drug treatments was evaluated using the Medication Appropriateness Index (MAI).²¹ MAI criteria consists of 10 questions, which are graded according to the suitability of the medication (a higher score indicates worse status) and different aspects related to prescription (indication, efficacy, safety and cost). MAI is the main variable to assess the result of the intervention.
- ▶ Anticholinergic burden was evaluated using the Drug Burden Index (DBI).²² The anticholinergic burden is defined as the cumulative effect of taking one or more drugs that are capable of producing adverse anticholinergic effects.²³ High scores have been associated with an increased risk of adverse events (including falls, delirium and cognitive disorders). The DBI scale measure of the anticholinergic effect is based on the calculation of a mathematical formula that takes into account the prescribed dose and the minimum effective dose of the drug.

Procedure and data collection

A programme was implemented to improve drug treatments in psychogeriatric patients through a multidisciplinary team consisting of a pharmacist and a geriatrician, based on medication reviews and follow-up.

Information was obtained from sources such as electronic prescriptions and electronic medical records in HSS (Aegerus), medical records at admission and at discharge of different healthcare levels and the Catalonian Healthcare System electronic record (HC3).

The variables included were: (i) demographics: age, gender and place of patient origin at admission, length of stay, destination at discharge; (ii) pharmacological: number and type of drugs, dosage, frequency, route of administration, and prescription start dates (if possible); (iii) clinical: diagnosis (ICD-10 International Classification of Diseases, 10th Revision), dementia type, geriatric syndromes (falls, dysphagia, pain,

ulcers, constipation, dyspnoea, hearing loss, visual impairment, malnutrition, insomnia, depressive-anxiety syndrome and incontinence), cognitive assessment (according to the GDS-FAST scale, functional assessment (according to Barthel Index) and NPI (Neuropsychiatric Inventory). Polypharmacy was defined as ≥ 5 drugs prescribed.²⁴ Inadequate drug treatment was defined as medication which is prescribed with an unclear evidence-based indication, whose risk outweighs the benefits, is not well tolerated in most patients and is cost ineffective.⁵

Demographic and pharmacological data were obtained from electronic medical records and HC3 by the pharmacist. Clinical

Table 1 Baseline diagnoses (ICD-10 International Classification of Diseases, 10th Revision)

Variable	Results
Number of patients	65
	Qualitative Quantitative
Age	84.9 years (SD 6.7)
Gender	Women 39 (60%); men 26 (40%)
Place of origin	Home 36 (55.4%); acute hospital 27 (41.5%); intermediate care 2 (3.1%)
Length of stay (days)	58.5 (mean)
Geriatric syndromes	Falls, 47 (72.3%); previous fractures, 12 (18.5%) Dysphagia, 21 (32.3%) Pain, 15 (23.1%) Ulcers, 16 (24.6%) Dyspnoea, 3 (4.6%) Hearing loss, 10 (15.4%) Constipation, 44 (67.7%) Visual impairment, 21 (32.3%) Malnutrition, 6 (9.2%) Insomnia, 22 (33.8%) Depression/anxiety, 21 (32.3%) Incontinence, 44 (67.7%)
Type of dementia	Alzheimer, 20 (30.8%) Vascular, 5 (7.7%) Mixed, 3 (4.6%) Diagnosis not completed, 28 (43.1%) Lewy body, 5 (7.7%) Others, 4 (6.2%)
Functional abilities (Barthel Index)	Some dependence or independence (BI 80–100), 6 (9.2%) Slight dependence (BI 60–75), 16 (24.6%) Moderate dependence (BI 40–55), 18 (27.7%) Severe dependence (BI 20–35), 12 (18.5%) Total dependence (BI 0–15), 13 (20%)
Cognitive function (GDS-R)	Incipient (GDS 3), 16 (24.6%) Mild (4), 18 (28%) Moderate (5), 16 (25%) Severe (6), 13 (20%) Very severe (7), 2 (3%)
Discharge destination	Home, 26 (40%) Nursing home, 27 (41.5%) Change ward, 1 (1.5%) Acute hospital, 2 (3.1%) Psychiatric hospital, 1 (1.5%) Death, 8 (12.3%)

Table 2 Baseline characteristics of the study patients

Diagnosis	Results
Diseases of the circulatory system	54 (83.1%)
Endocrine, nutritional and metabolic diseases	39 (60%)
Diseases of the genitourinary system	21 (32.3%)
Diseases of the musculoskeletal system and connective tissue	19 (29.2%)
Diseases of the nervous system	18 (27.7%)
Neoplasms	11 (16.9%)
Injury, poisoning and certain other consequences of external causes	17 (26.2%)
Diseases of the digestive system	15 (23.1%)
Diseases of the eye and adnexa	11 (16.9%)
Diseases of the blood and blood-forming organs and certain disorders involving the immune mechanism	10 (15.4%)
Mental and behavioural disorders	10 (15.4%)
Symptoms, signs and abnormal clinical and laboratory findings not elsewhere classified	9 (13.8%)
Diseases of the respiratory system	8 (12.3%)
Diseases of the ear and mastoid process	5 (7.7%)
Certain infectious and parasitic diseases	3 (4.6%)
Diseases of the skin and subcutaneous tissue	1 (1.5%)

date registration and tests for functional, cognitive assessment and NPI were performed by the physician.

The pharmacist performed a review of the medication and the drug-related problems (DRPs) detected and recommendations for their solution were communicated to the physician via email, telephone and a weekly meeting. A further review of the treatments was performed at the weekly meetings between the pharmacist and the physician in charge of the patients and any DRPs found were evaluated and the outcomes and evolution of the patients were discussed.

All data, such as the interventions/recommendations related to the DRP, its outcomes and general information, were recorded in a database using Microsoft Excel 2010 and Power Pivot.

From the prescription we recorded the DRP using the classification of the American Society of Health-System Pharmacists (ASHP). The Anatomical Therapeutic Chemical Code (ATC) classification system was used for the qualitative classification of drugs.

To assess the result of the intervention, MAI was used to evaluate improvement in the appropriateness of drug treatments. The pharmacist obtained a score before and after the intervention based on the treatments the patient was taking on admission and discharge. A decrease in the initial score was considered positive.

The Drug Burden Index (DBI) was used for anticholinergic burden. The pharmacist obtained a score before and after the intervention based on the treatments the patient was taking on admission and discharge through the DBI. The score allows us to classify these treatments according to the risk.

Statistical analysis

SPSS software (IBM-SPSS 25.0 version) was used for the statistical analysis. Grammo (version 7.12 April 2012) was used to calculate the sample size based on the main variable to assess intervention MAI. Accepting an alpha risk of 0.05 and a beta risk of 0.2 in a one-sided test, 58 subjects are necessary to recognise a difference greater than or equal to 0.7 units as statistically significant. The SD is assumed to be 2.03 (data from previous studies

Table 3 Distribution of behavioural and psychological symptoms

	N	%
Agitation	31	47.7
Irritability	28	43.1
Sleep disturbances	21	32.3
Anxiety	10	15.4
Appetite changes	10	15.4
Dysphoria/depression	6	9.2
Aberrant motor behaviour	5	7.7
Delusions	4	6.2
Hallucinations	4	6.2
Apathy	2	3.1
Disinhibition	2	3.1
Euphoria	0	0.0

in geriatric patients in HSS Mutuum Güell). A drop-out rate of 10% was anticipated.

The Kolmogorov-Smirnov test was used to assess the normal distribution of the sample for comparison of the quantitative variables. The Student's *t*-test was used for all comparisons before and after the intervention.

All quantitative variables were summarised as mean (SD). Qualitative variables were summarised as the frequency and percentage for each value.

RESULTS

General characteristics

Between July 2015 and July 2016, 65 patients met the inclusion criteria for the study (60% women, mean (SD) age 84.9 (6.7) years); 49 were excluded.

Baseline characteristics showed mild-moderate cognitive impairment 4.5 (SD1.8), moderate-severe functional dependence 43.8 (SD23.9) and a high prevalence of geriatric syndromes: incontinence in 44 patients (67.7%), constipation in 44 (67.7%), falls in 47 (72.3%) and previous fractures in 12 (18.5%). The most prevalent type of dementia was Alzheimer's disease in 20 patients (30.8%), but the cognitive impairment study was not completed for 28 (43.1%) patients (table 1).

Statistically significant differences were observed in the length of stay (mean 58.5 days) with regard to gender: a mean of 60.0 days in women versus a mean of 84.3 days in men ($p=0.034$). Cognitive and functional characteristics were similar in both groups. There were also no differences in the number of drugs with regard to gender.

The most common patient diagnoses included diseases of the circulatory system (54, 83.1%) and endocrine, nutritional and metabolic disease (39, 60%) (table 2). The comorbidity mean was 4.8 ± 1.6 ; a total of 64.6% of patients had >4 chronic diseases.

87.7% of the patients were taking ≥ 5 drugs (mean (SD) 9.0 (3.1) drugs per patient) and 38.5% were taking ≥ 10 . We observed at admission that, according to the N-ATC classification, N05A (antipsychotics) were the most frequent (51, 78.5% of patients), followed by N05C (hypnotics and sedatives)/N05B (anxiolytics) (31, 47.7%), N06A (antidepressants) (35, 53.9%), N02 (analgesics) (43, 66.2%), N06D (anti-dementia drugs) (24, 30.9%), N03A (antiepilepticdrugs) (8, 12.3%) and N04 (anti-Parkinson drugs) (3, 4.6%).

Original article

Table 4 Intervention characteristics, drug-related problem (ASHP Classification), ATC code (Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System)

Characteristics	Interventions	
Number of interventions	175 (90.8% of patients)	
Gender	Women, 104 (59.4%); 38 patients Men, 71 (40.6%); 21 patients	
Point of the intervention	Admission, 98 (56%) Hospitalisation, 77 (44%)	
Accepted	152 (86.9%)	
Drug-related problem	Actual and potential adverse drug events	33 (19%)
	Medication prescribed inappropriately for a particular condition	29 (17%)
	Therapeutic duplication	18 (10%)
	Inappropriate dose	17 (10%)
	Medication with no indication	15 (9%)
	Condition for which no drug is prescribed	14 (8%)
	Length	14 (8%)
	Schedule	13 (7%)
	Failure to receive the full benefit of prescribed therapy	8 (5%)
	Actual and potential drug-drug that are clinically significant	6 (3%)
	Drug-disease that are clinically significant	4 (2%)
	Lack of understanding of the medication	2 (1%)
	ATC Code	A - Alimentary tract and metabolism
B - Blood and blood forming organs		7 (4%)
C - Cardiovascular system		15 (9%)
G - Genitourinary system and sex hormones		3 (2%)
H - Systemic hormonal preparations, excluding sex hormones and insulin		2 (1%)
M - Musculoskeletal system		2 (1%)
N - Nervous system		137 (78%)
S - Sensory organs		2 (1%)

Behavioural and psychological symptoms (BPSD)

Patients at admission had BPSD values of 1.9 ± 0.8 . The most prevalent symptoms prompting admission were agitation (47.7%) and irritability (43.1%) (table 3). We found significant differences ($p=0.017$) in NPI scoring in patients with agitation (mean at admission 20.8 ± 8.2) compared with scores for other BPSD (16.7 ± 7.1). We also found differences in the length of stay in patients presenting with sleep disturbances, which was longer for these patients (92.3 ± 71.1 days vs 58.9 ± 37.5 days, $p=0.0077$). NPI at admission was 18.7 ± 7.9 vs 4.7 ± 5.2 , $p<0.0001$ (table 3, distribution of BPSD per patient).

Drug-related problems (DRPs) and pharmaceutical interventions

A total of 175 DRPs were detected by the pharmacist (2.97 per patient). The physician's acceptance of the interventions/recommendations for solving the DRPs was 86.9%. The most frequent DRPs were those related to dose, schedule and length of treatment (25.7%), adverse drug events (19%) and inappropriate prescription in the elderly (17%). The most prevalent ATC group with DRPs was the nervous system (78%) (table 4).

Table 5 Potentially inappropriate medication by Mean Appropriateness Index (MAI)

MAI criteria		
1	Is there an indication for the drug?	20.0
2	Is the medication effective for the condition?	
3	Is the dosage correct?	
4	Are the directions correct?	
5	Are the directions practical?	
6	Are there clinically significant drug-drug interactions?	
7	Are there clinically significant drug-disease/condition interactions?	
8	Is there unnecessary duplication with other drug(s)?	
9	Is the duration of therapy acceptable?	
10		
Total patients affected by some criteria by MAI criteria (%)		90.8
Mean (SD) score at admission 4 (4.6)	Mean (SD) score post-intervention 0.5 (2.6)	

The most prevalent problems in this group involve psychotics (31% of the interventions for quetiapine, haloperidol), N06A (antidepressants) (6% citalopram and 6% clomipramine) and N05C (hypnotics and sedatives) (8% lorazepam and 6% clonazepam). The DRPs in this group (N) were inappropriate dose and potential adverse drug events (14%) and medication indication (12%), length (11%), schedule (11%) duplication (11%). The most prevalent DRPs were dose problems (30.2%), inappropriate length (14.0%), no indication of quetiapine (14.0%), (16.3%). Problems in the case of lorazepam were events (18.2%), and for haloperidol were medication duplication (36.4%).

There was a mean (SD) of 9.0 (3.1) drugs/patient. After the intervention we found a slight increase to 9.0 (3.0) drugs/patient, although the difference was not significant ($p=0.405$).

MAI criteria

There were significant differences ($p<0.001$) between (SD) MAI scores at admission and post-intervention (0.5 (2.6)). The most prevalent MAI criteria were drug-disease interactions (40%), dosage (38.5%) and duplication (table 5).

We also found a significant difference ($p<0.001$) between the mean scores at admission depending on gender (men 4.5).

Anticholinergic burden per DBI

Fifty-five patients (84.6%) were taking anticholinergic medication at admission, with the mean (SD) number per patient (1.2). The mean (SD) anticholinergic burden was 1.38 (0.7) and the number of patients who presented anticholinergic burden >1 (considered high-risk) was 44 (DBI range 0.3–3).

Statistically significant differences were found between pre- and post-intervention ($p<0.016$). The post-

mean (SD) DBI was 1.08 (0.7) and the number of patients with an anticholinergic burden >1 was 30 (DBI range 0.3–2.6).

There were also statistically significant differences between patients who had ≥ 4 diagnoses (mean DBI 1.1 ± 0.8) and patients with < 4 (0.9 ± 0.6) ($p=0.0445$). According to the NPI, there were 20.1 ± 8.5 >1 DBI high-risk patients and 16.7 ± 6.5 <1 DBI low or no risk patients ($p=0.00443$).

DISCUSSION

The primary goal of this prospective interventional study was to determine whether multidisciplinary intervention was a useful strategy with which to improve treatment management and minimise risk for people with dementia and BPSD symptoms. A widely employed tool—MAI—was used and improved after the intervention.

There are few studies reported in the literature related to pharmacist interventions evaluating patients with dementia and even fewer in psychogeriatric patients.¹⁶

The close collaboration of the pharmacist and physician resulted in a high degree of acceptance of the recommendations/interventions suggested by the pharmacist (86.9%).

There was a good correlation between the DRPs found as most prevalent and the MAI results. The study demonstrated the high prevalence of non-adequate prescription in this population, especially psychotropic drugs, as the literature shows that few of the drugs for neuropsychiatric symptoms are fully appropriate.²⁵ Another significant finding regarding MAI was the difference at admission between women and men, although no reason was found for this difference.

Using MAI criteria, the results showed that the most prevalent problems were those associated with clinically significant drug–disease interactions (40% of patients), dose (38.5% of patients) and duplication of therapies (26.2% of patients), and these were mostly with psychotropic drugs. This confirms a real need to review treatments regularly and systematically. The limited efficiency of the treatments in these patients and increasing the dose or adding the same class of antipsychotic or new psychotropic drugs to the treatment exposes them to a very high risk of adverse events.²⁶ Adverse effects have been reported in various alerts from the Food and Drug Administration concerning fatal cardiovascular events due to antipsychotics when used in frail patients with high comorbidity and a high prevalence of cardiovascular pathology (in our case 83.1% of patients presented with cardiovascular disease).

Anticholinergic medications are considered inadequate for geriatric patients and especially those with psychogeriatric symptoms.²⁷ We found a high prevalence of anticholinergic drugs at admission (84.6% of patients), with a mean of 2.14 drugs per patient. We also found a relationship between comorbidity and drugs with a greater anticholinergic effect. Patients with ≥ 4 comorbidities had higher DBI than those with < 4 . Those with a high risk of anticholinergic burden also had higher scores in NPI, showing a relationship between a higher risk of anticholinergic effect and an increased risk of adverse events (eg, falls, delirium, cognitive disorders), and even more those patients who can worsen BPSD.²⁷ The anticholinergic effect should really be considered when prescribing, especially with psychotropic drugs used to treat BPSD. It has been noted that the anticholinergic effect of antipsychotics varies depending on the drug, and it is important to prioritise this when choosing from the different options for these patients and to choose the option with less anticholinergic effect.

We found polypharmacy in 87.7% of the patients and, as expected, we also found a high incidence of comorbidity (4.8 ± 1.6 per patient). The total number of medications prescribed at discharge was not significantly different from at admission. However, there was a significant difference in MAI, suggesting that it may not be polypharmacy alone that causes undesirable clinical outcomes but also the underuse of safer or more effective alternatives, as noted by other authors.²⁸

This study population showed a high prevalence of geriatric syndromes, especially falls (72.3%) and previous fractures (18.5%), which is one of the highest risks for frail geriatric patients such as those with dementia, especially where there is a high prevalence of psychotropic drug use in this population. Benzodiazepines and other hypnotics have a dose-dependent correlation with the risk of falling.²⁹

Another notable finding was the significant difference in the length of stay between men and women, with men having a longer length of stay, although no significant differences were found in cognitive ability tests. These differences could be associated with cultural characteristics and social resources for their return home.

This study found that, although most patients had a diagnosis of cognitive impairment, not all patients had a complete assessment (43.1%). This led to difficulties in choosing the correct treatment and increased the risk of undertreatment with drugs that could improve behavioural symptomatology and progression of the main pathology. This undertreatment in Alzheimer's is an important concern and has been noted by authors in previous studies.³⁰

This study has the limitation of not being able to include the patient's objectives in the review of the medication and in the adjustment to the current situation, mainly due to the cognitive deterioration that prevents direct communication with the patient and consequently the interlocution takes place with the main caregivers.

What this paper adds

What is already known on this subject

- ▶ Geriatric patients are a complex group for medicines management, even more so in patients with cognitive impairment. Patients commonly present polypharmacy and multimorbidity.
- ▶ The risks associated with the treatments usually outweigh the benefits. There is evidence of a high rate of inadequate prescriptions in this population.
- ▶ There is limited evidence of studies examining medicines management in patients with dementia and behavioural and psychological symptoms.

What this study adds

- ▶ This research specifically contributes to the literature because only a limited number of studies considering a global approach to medicines management in patients with dementia and targeting patients presenting with behavioural and psychological symptoms have been conducted.
- ▶ It adds evidence of medicines management in a multidisciplinary team including a hospital pharmacist.
- ▶ This study shows the use of different strategies to follow-up.

Original article

CONCLUSIONS

There is a complex balance between effective treatment and risks of adverse outcomes in psychogeriatric patients. Cognitive impairment and the medication used to treat it are added to other frailties of the geriatric state and, as the study shows, this results in high-risk medication.

The safety strategy in this population should include multi-disciplinary team interventions to assess risk and adequate treatment centred on the patient and disease progression. Systematic review of the treatments and their adequacy should be part of regular practice to balance efficiency and risk.

Contributor CM, MH, PM, CF and EM conceived and designed the study. MH and JI enrolled the patients and made the interventions. CM, MH, LC, PM, CF and EM evaluated the results. LC performed the statistical analysis. CM and MH wrote the manuscript.

Funding The authors have not declared a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Competing interests None declared.

Patient consent Obtained.

Ethics approval Comitè Ètic d'Investigació Clínica de la Fundació Unió Catalana Hospitals (CEIC 14/42). The study was approved by the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices with the codification MH-A-NTF-2014-01.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

REFERENCES

- 1 Dementia: a public health priority. World Health Organization and Alzheimer's disease International. http://www.who.int/mental_health/publications/dementia_report_2012/en/ (accessed 20 Mar 2018).
- 2 Robles Castañeiras A, Diaz Grávalos GJ, Reinoso Hermida S, et al. Prevalencia de síntomas neuropsiquiátricos en pacientes institucionalizados con diagnóstico de demencia y factores asociados: estudio transversal multicéntrico. *Revista Española Geriatria Gerontología* 2012;47:96–101.
- 3 Luppa M, Luck T, Weyerer S, et al. Prediction of institutionalization in the elderly. A systematic review. *Age Ageing* 2010;39:31–8.
- 4 Ayalon L, Gum AM, Feliciano L, et al. Effectiveness of nonpharmacological interventions for the management of neuropsychiatric symptoms in patients with dementia: a systematic review. *Arch Intern Med* 2006;166:2182–8.
- 5 Sködlunger A, Fastborn J, Wimo A, et al. Impact of inappropriate drug use on hospitalizations, mortality, and costs in older persons and persons with dementia: findings from the SNAC study. *Drugs Aging* 2015;32:671–8.
- 6 Clague F, Mercer SW, McLean G, et al. Comorbidity and polypharmacy in people with dementia: insights from a large, population-based cross-sectional analysis of primary care data. *Age Ageing* 2017;46:33–9.
- 7 Hedna K, Hakkarainen KM, Gyllenstein H, et al. Potentially inappropriate prescribing and adverse drug reactions in the elderly: a population-based study. *Eur J Clin Pharmacol* 2015;71:1525–33.
- 8 Seitz DP, Gill SS, Herrmann N, et al. Pharmacological treatments for neuropsychiatric symptoms of dementia in long-term care: a systematic review. *Int Psychogeriatr* 2013;25:185–203.
- 9 Schneider LS, Dagerman K, Insel PS. Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:191–210.

- 10 Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J, et al. Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. *N Engl J Med* 2005;353:2335–41.
- 11 Food and Drug Administration. Information on conventional antipsychotics. 2011 <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/ucm107211.htm> (accessed 20 Mar 2018).
- 12 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios ref: 2008/19 28 de noviembre de 2008 nota informativa antipsicóticos clásicos y aumento de mortalidad en pacientes ancianos con demencia. https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentos/usoHumano/seguridad/2008/NI_2008-19_antipsicoticos.htm (accessed 20 Mar 2018).
- 13 Shi S, Klotz U. Age-related changes in pharmacokinetics. *Curr Drug Metab* 2011;12:601–10.
- 14 Food and Drug Administration. FDA Public Health Advisory: Deaths with antipsychotics in elderly patients with behavioral disturbances. <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/antipsychotics.htm> (accessed 20 Mar 2018).
- 15 Beers E, Moerkerken DC, Leufkens HG, et al. Participation of older people in preauthorization trials of recently approved medicines. *J Am Geriatr Soc* 2014;62:1883–90.
- 16 McGrattan M, Ryan C, Barry HE, et al. Interventions to improve medicines management for people with dementia: a systematic review. *Drugs Aging* 2017;34:907–16.
- 17 Ray WA. Evaluating medication effects outside of clinical trials: new-user designs. *Am J Epidemiol* 2003;158:915–20.
- 18 Collin C, Wade DT, Davies S, et al. The Barthel ADL Index: a reliability study. *Int Disabil Stud* 1988;10:61–3.
- 19 Reisberg B. Global measures: utility in defining and measuring treatment response in dementia. *Int Psychogeriatr* 2007;19:421–56.
- 20 Kaufer DI, Cummings JL, Ketchel P, et al. Validation of the NPI-Q, a brief clinical form of the Neuropsychiatric Inventory. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000;12:233–9.
- 21 Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP, et al. A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidemiol* 1992;45:1045–51.
- 22 Hilmer SN, Mager DE, Simonsick EM, et al. A drug burden index to define the functional burden of medications in older people. *Arch Intern Med* 2007;167:781–7.
- 23 Tune LE. Anticholinergic effects of medication in elderly patients. *J Clin Psychiatry* 2001;62 (Suppl 21):11–14.
- 24 Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, et al. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr* 2017;17:230.
- 25 van der Spek K, Gerritsen DL, Smalbrugge M, et al. Only 10% of the psychotropic drug use for neuropsychiatric symptoms in patients with dementia is fully appropriate. The PROPER I-study. *Int Psychogeriatr* 2016;28:1589–95.
- 26 Pan YJ, Wu CS, Gau SS, et al. Antipsychotic discontinuation in patients with dementia: a systematic review and meta-analysis of published randomized controlled studies. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2014;37:125–40.
- 27 Richardson K, Fox C, Maidment I, et al. Anticholinergic drugs and risk of dementia: case-control study. *BMJ* 2018;361:k1315.
- 28 Chan VT, Woo BK, Sewell DD, et al. Reduction of suboptimal prescribing and clinical outcome for dementia patients in a senior behavioral health inpatient unit. *Int Psychogeriatr* 2009;21:195–9.
- 29 Seppala LJ, Wermelink A, de Vries M, et al. Fall-risk-increasing drugs: a systematic review and meta-analysis. II. Psychotropics. *J Am Med Dir Assoc* 2018;19:371.e11–371.e17.
- 30 Lockhart IA, Orme ME, Mitchell SA. The efficacy of licensed-indication use of donepezil and memantine monotherapies for treating behavioural and psychological symptoms of dementia in patients with Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2011;1:212–27.

9.3. Estudio prospectivo seguridad



International Journal of
Environmental Research
and Public Health



Article

Adverse Drug Events in Patients with Dementia and Neuropsychiatric/Behavioral, and Psychological Symptoms, a One-Year Prospective Study

Marta H. Hernández ^{1,2} , Conxita Mestres ^{2,*} , Pilar Modamio ³ , Jaume Junyent ⁴,
Lluís Costa-Tutusaus ² , Cecilia F. Lastra ³ and Eduardo L. Mariño ³ 

¹ Pharmacy Department, Grup Mutuam, 08024 Barcelona, Spain; martahh1@blanquerna.url.edu

² School of Health Sciences Blanquerna, University Ramon Llull, 08025 Barcelona, Spain; lluisct@blanquerna.url.edu

³ Clinical Pharmacy and Pharmacotherapy Unit, Department of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, and Physical Chemistry, Faculty of Pharmacy and Food Sciences, University of Barcelona, 08028 Barcelona, Spain; pmodamio@ub.edu (P.M.); ceciliafernandez@ub.edu (C.F.L.); emarino@ub.edu (E.L.M.)

⁴ Mutuam Güell Hospital, 08024 Barcelona, Spain; jaume.junyent@mutuam.com

* Correspondence: concepciom@blanquerna.url.edu

Received: 15 February 2019; Accepted: 12 March 2019; Published: 15 March 2019



Abstract: Older people usually present with adverse drug events (ADEs) with nonspecific symptoms such as cognitive decline, recurrent falls, reduced mobility, and/or major deterioration. The aims of this study were to assess the ADEs of patients with dementia and presenting neuropsychiatric/behavioral, and psychological symptoms in dementia (BPSD) and to categorize and identify the principal factors that allow to prevent ADEs, and separately ADEs that result in falls. To that end, a one-year prospective study in a psychogeriatric ward (July 2015 to July 2016) was performed. All patients admitted to this ward were eligible for enrolment. Patients who met any of the following criteria were excluded from the study: Patients without cognitive impairment, a length of stay under 7 days, and palliative or previous psychiatric pathology. We included 65 patients (60% women, 84.9 years \pm 6.7) with mild to moderate cognitive impairment, moderate to severe functional dependence, and a high prevalence of geriatric syndromes and comorbidity. A total of 87.7% were taking five or more drugs (mean 9.0 \pm 3.1). ADEs were identified during the interdisciplinary meeting and the follow up by clinical record. Sixty-eight ADEs (81.5% patients) were identified, of which 73.5% were not related to falls. From these, 80% were related to drugs of the nervous system. The Naranjo algorithm determined that 90% of ADEs were probable. The severity of the ADEs was Category E in 34 patients (68%). The number of preventable ADE according to the Schumork–Thornton test was 58%. The main ADE was drowsiness/somnolence (27.7%). ADEs related to falls represented a 26.5%. The balance between effective treatment and safety is complex in these patients. A medication review in interdisciplinary teams is an essential component to optimize safety prevention.

Keywords: psychogeriatrics; drug safety; neuropsychiatric/behavioral and psychological symptoms; falls; dementia

1. Introduction

One of the issues that most concerns patients, caregivers, health professionals, and the health system is drug safety. The epidemiology of adverse drug events (ADEs) suffered by patients has been described by various studies [1–3]. ADEs are a common cause of hospitalization and are more frequent in the elderly [4]. Although there is less information during hospitalization, a meta-analysis and a

systematic review reported that around 11% of all hospitalized adults experience an ADE, with 2.1% reported as serious [5,6].

The diagnosis of ADEs in geriatric patients can be complex because older people usually present with high levels of multimorbidity and polypharmacy. Furthermore, ADEs often occur with nonspecific symptoms such as cognitive decline, recurrent falls, reduced mobility, and/or major deterioration. Geriatric syndromes being a challenge that cannot be detected as caused by an ADE, it can be challenging to discern if medications have been involved or not.

ADEs have major clinical and economic consequences: They prolong hospital stay [7–10], increase the use of resources, and they can lead to fatal consequences, ranging between the fourth and sixth leading cause of death [5,6]. It has been suggested that approximately between 27.6% and 51% [11] of ADEs could be preventable [11–13].

Few interventions have proven to be effective; however, identifying and reducing inappropriate prescribing has the potential to decrease the incidence of ADEs [14].

An important ADE in elderly patients is falls, which are the dominant cause of injury-related emergency room visits and injury-related deaths among older adults [15]. Around a third of older adults experience at least one fall annually, and 1 out of 55 of these falls causes injury [16]. Furthermore, fall injuries are the 20th most expensive medical conditions among community-dwelling older adults and are associated with premature institutionalization, a decreased quality of life, impaired mobilization, and a substantial rise in health care costs [17,18].

The use of certain medications is recognized as a major risk factor for falls. Psychotropic medication has been consistently reported to increase this risk [19–23]. A literature review and meta-analysis [24] indicated consistent associations between the use of antipsychotics, antidepressants, and benzodiazepines with an increased risk of falls in older adults. Additionally, some studies have shown an association between the use of antihypertensive medication, digoxin, type I antiarrhythmics, and diuretics with falls [25,26].

No studies that allow continuous monitoring and evaluation to determine the safety of the use of medicines in a special geriatric group and in a context of real practice have been found. Thus, the aims of the present study were to assess the ADEs of patients with dementia and presenting neuropsychiatric/behavioral and psychological symptoms in dementia (BPSD) and to categorize and identify the principal factors that allow to prevent ADEs, and separately ADEs that result in falls.

2. Methods

2.1. Design and Study Setting

This was a one-year observational and prospective study conducted in a psychogeriatric ward (21 beds) in an intermediate care hospital: HSS Mutuam Güell (165 beds) in Barcelona, Spain.

The study was carried out from July 2015 to July 2016. All patients admitted to this ward were eligible for enrolment. Patients who met any of the following criteria were excluded from the study: Patients without cognitive impairment, a length of stay under 7 days, and palliative or previous psychiatric pathology. The present study was designed following the recommendations of the STROBE statement guidelines for reporting observational studies [27].

2.2. Definitions

To assess the functional and cognitive impairment, we used different indices and tests:

- The Barthel index, a scale that measures disability or dependence on activities of daily living. Its values range between 0 and 100, with the lowest score indicating a high dependency [28].
- The global deterioration scale (GDS) determines cognitive function. It has 7 different stages: Stages 1–3 are the pre-dementia stages, and stages 4–7 are the dementia stages [29].

An ADE was defined as any injury, mild or severe, caused by the therapeutic use (including non-use) of a medication [30]. The Naranjo algorithm was used for the causality assessment of ADEs.

The ADE probability scale consists of 10 questions that are answered as either Yes, No, or “Do not know”. Different point values (–1, 0, +1 or +2) are assigned to each answer. Total scores range from –4 to +13; the reaction is considered definite if the score is 9 or higher, probable if 5 to 8, possible if 1 to 4, and doubtful if 0 or less [31].

The Schumock–Thornton test was performed for the preventability assessment of suspected ADEs. Twelve questions compose the test and if the answer is yes in one or more of these questions, the ADE can be considered preventable [32].

In relation to falls, the three tools used were:

- The Tinetti balance assessment: Scoring of the Tinetti assessment tool is done on a three-point ordinal scale with a range of 0 to 2. A score of 0 represents the most impairment, while a score of 2 represents independence. The individual scores are then combined to form three measures: An overall gait assessment score, an overall balance assessment score, and a combined gait and balance score. The maximum score for the gait component is 12 points. The maximum score for the balance component is 16 points. The maximum total score is 28 points. In general, residents who score below 19 are at a high risk of falls. Residents who score in the range of 19–24 points have a risk of falls [33].
- The Downton fall risk index: The Downton fall risk index includes well-documented risk factors for falls and therefore offers satisfactory content validity and also seems to be very easy to administer. The Downton fall risk index includes 11 risk items which are scored at one point each. Scores are summed to give a total index score with a range of 0–11. A score of 3 or more is taken to indicate a high risk of falls [34].
- The anticholinergic burden was determined using the drug burden index (DBI) [35,36]: Anticholinergic burden is defined as the cumulative effect of taking one or more drugs that are capable of producing adverse anticholinergic effects. High scores have been associated with an increased risk of suffering adverse events (including falls, delirium and cognitive disorders). The DBI scale measurement of the anticholinergic effect is based on the calculation of a mathematical formula that takes into account the prescribed dose and the minimum effective dose of the drug.

2.3. Ethics

Clinical Research Ethics Committee evaluation: Comitè Ètic d’Investigació Clínica de la Fundació Unio Catalana Hospitals (Ethical Committee for Clinical Research at the Unio Catalana Hospitals Foundation) (CEIC 14/42). In addition, the study was approved by the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices with the codification MHH-ANT-2014-01.

2.4. Data Collection

ADEs were identified during a weekly meeting that was held between the pharmacist and the physician to review the patient treatment. The follow up of the patient during they stay was done using the clinical record of the patient (Aegerus®). Information on other variables was obtained from sources such as electronic prescriptions, electronic medical records (Aegerus®), and the Catalonian Health Care System electronic record (HC3). Patients were included in the study in a consecutive way upon admission if they did not meet any of the exclusion criteria (patients without cognitive impairment, a length of stay under 7 days, and palliative or previous psychiatric pathology). In order to continue the study, all the patients/or caregiver were required to sign the consent.

All data were recorded in a database using Microsoft Excel® (Microsoft, Albuquerque, NM, USA) 2010 and Power Pivot® (Microsoft, Albuquerque, NM, USA).

The variables included were:

- (i) Demographic: Age, gender, and length of stay.

- (ii) Pharmacological: Number and type of drugs, dosage, frequency, route of administration, and starting prescription date (if possible). Qualitative classification of drugs under the anatomical therapeutic chemical code (ATC) classification system.
- (iii) Clinical: Diagnosis (ICD-10 International Classification of Diseases, 10th Revision), dementia type, geriatric syndromes (falls, Tinetti, and Downton), dysphagia, pain, ulcers, constipation, dyspnea, hearing loss, visual impairment, malnutrition, insomnia, depressive-anxiety syndrome, incontinence, and cognitive assessment (according to the GDS-FAST scale, functional assessment (according to the Barthel Index)).

To assess the ADE, we used the Naranjo algorithm to determine causality. Regarding severity, we used the classification system of the Institute for Healthcare Improvement [37] (and its Spanish version [30]). The Schumock–Thornton algorithm was performed to evaluate preventability. Specifically for the falls group, we used the Tinetti and Downton tests.

2.5. Statistical Analysis

SPSS software (IBM-SPSS 25.0 version, IBM, Armonk, NY, USA) was used for statistical analysis. For the comparison of the quantitative variables, the Kolmogorov–Smirnov test was used to assess the normal distribution of the sample. A student’s t test was used for comparison.

3. Results

3.1. General Characteristics

Between July 2015 and July 2016, 114 patients were admitted to the unit, of whom 65 patients with dementia and neuropsychiatric/behavioral and psychological symptoms in dementia (BPSD) disturbances were followed. We excluded 49 because even though they were admitted to this unit, they did not meet any criteria of possible dementia or BPSD.

Baseline characteristics (Table 1) showed a mild to moderate cognitive impairment (mean 4.5 ± 1.8), a moderate to severe functional dependence (mean 43.8 ± 23.9), and a high prevalence of geriatric syndromes: Incontinence ($n = 44$, 67.7%), constipation ($n = 44$, 67.7%), previous falls ($n = 47$, 72.3%), and previous fractures ($n = 12$, 18.5%). The most prevalent type of dementia was Alzheimer’s (30.8%), but the cognitive impairment study was not completed for 43.1% of the patients (Table 1).

Table 1. Baseline characteristics of the patients included.

Variable	Results
Number of patients	65
Age	84.85 years (SD = 6.68; rank = 68–96)
Gender	Women = 39 (60%); men = 26 (40%)
Place of origin	Home = 36 (55.4%); acute hospital = 27 (41.5%); intermediate care = 2 (3.1%)
Length of stay (days)	58.5 (median)
Geriatric syndromes	Previous falls = 47 (72.30%) previous fractures 12 (18.46%) Constipation = 44 (67.7%) Depression/anxiety = 21 (32.3%) Dysphagia = 21 (32.3%) Dyspnea = 3 (4.6%) Hearing loss = 10 (15.4%) Incontinence = 44 (67.7%) Insomnia = 22 (33.8%) Malnutrition = 6 (9.2%) Pain = 15 (23.1%) Ulcers = 16 (24.6%) Visual impairment = 21 (32.3%)

Table 1. Cont.

Variable	Results
Type of dementia	Alzheimer's disease = 20 (30.8%)
	Vascular = 5 (7.7%)
	Mixed = 3 (4.6%)
	Diagnosis not completed = 28 (43.1%)
	Lewy body = 5 (7.7%) Others = 4 (6.2%)
Functional abilities (Barthel Index)	Some dependence or independence (BI 80–100) = 6 (9.2%)
	Slight dependence (BI 60–75) = 16 (24.6%)
	Moderate dependence (BI 40–55) = 18 (27.7%)
	Severe dependence (BI 20–35) = 12 (18.5%) Total dependence (BI 0–15) = 13 (20%)
Cognitive function (Global deterioration scale (GDS))	Incipient (GDS 3) = 16 (24.6%)
	Mild (4) = 18 (27.7%)
	Moderate (5) = 16 (24.6%)
	Severe (6) = 13 (20.0%) Very severe (7) = 2 (3.1%)
Comorbidity	Certain infectious and parasitic diseases 3 (4.6%)
	Diseases of the blood and blood-forming organs and certain disorders involving the immune mechanism 10 (15.4%)
	Diseases of the circulatory system 54 (83.1%)
	Diseases of the digestive system 15 (23.1%)
	Diseases of the ear and mastoid process 5 (7.7%)
	Diseases of the eye and adnexa 11 (16.9%)
	Diseases of the genitourinary system 21 (32.3%)
	Diseases of the musculoskeletal system and connective tissue 19 (29.2%)
	Diseases of the nervous system 18 (27.7%)
	Diseases of the respiratory system 8 (12.3%)
	Diseases of the skin and subcutaneous tissue 1 (1.5%)
	Endocrine, nutritional and metabolic diseases 39 (60%)
	Injury, poisoning and certain other consequences of external causes 17 (26.2%)
	Mental and behavioral disorders 10 (15.4%)
	Neoplasms 11 (16.9%)
Symptoms, signs and abnormal clinical and laboratory findings, not elsewhere classified 9 (13.8%)	

The most common patient diagnoses included diseases of the circulatory system (83.1%) and endocrine, nutritional, and metabolic diseases (60%) (Table 1). The comorbidity mean was 4.8 ± 1.6 ; a total of 64.6% of patients had more than four chronic diseases.

A total of 87.7% of the patients were taking five or more drugs (mean of 9.0 ± 3.1 drugs per patient), and 38.5% were taking ten or more. We observed at admission (N-ATC classification) that N05A—antipsychotics were the most frequent (51–78.5% of patients), followed by N05C—hypnotics and sedatives/N05B—anxiolytics (31–47.7%), N06A—antidepressants (35–53.9%), N02—analgesics (43–66.2%), N06D—anti-dementia drugs (24–30.9%), N03A—antiepileptic drugs (8–12.3%) and N04—anti-Parkinson's drugs (3–4.6%).

Regarding the risk of falls, the Tinetti mean was 15.5 ± 8 and the Downton test mean was 4.5 ± 1.3 (93.8% result of 3 or more); therefore, they had a high risk of falls (Table 1)

3.2. Adverse Drug Events

During the period, we identified 68 ADEs in 53 patients, 81.5% of the total patients included presenting with some form of ADE at admission and/or during the stay. A total of 22.6% of these patients presented with more than 1 ADE (1 patient had 4 ADEs, 1 patient had 3 ADEs, and 10 patients had 2 ADEs). There were no differences when comparing the length of stay between the patients who presented with an ADE (mean length 67.9 days \pm 43.1) versus the ones who did not (mean length 71.4 days \pm 61.2) ($p = 0.39$). We compared the two groups on the DBI in admission and we found no

differences between the group who presented with an ADE (mean 1.1 ± 0.8) and the patients who were ADE-free (mean 1.0 ± 0.7) ($p = 0.16$).

A total of 73.5% of the ADEs were not related to falls. From these, 80% were related to drugs of the ATC nervous system. From this group, 46% (23 ADEs) were attributed to the psycholeptic group (Quetiapine was the most prevalent with 20% (10) of the ADEs related, which included somnolence, weakness, hypoactivity, and akathisia) (Table 2).

Table 2. Distribution of adverse drug effects (ADEs) by the main anatomical group, therapeutic group, and drug.

Anatomical Main Group	Therapeutic Subgroup	Drug	n ADE	%	
A—Alimentary tract and metabolism			2	4	
	Drugs for acid related disorders		1	2	
		Ranitidine	1	2	
	Drugs used in diabetes		1	2	
Metformin		1	2		
C—Cardiovascular system			8	16	
C—Cardiovascular system	Agents acting on the renin-angiotensin system		1	2	
		Losartan	1	2	
	Antihypertensives		2	4	
		Doxazosin	2	4	
	Calcium channel blockers		2	4	
		Diltiazem	1	2	
		Nifedipine	1	2	
	Cardiac therapy		2	4	
		Digoxin	1	2	
		Nitroglycerin (patches)	1	2	
	Diuretics		1	2	
		Furosemide	1	2	
	N—Nervous system			40	80
	N—Nervous system	Analgesics		7	14
Fentanyl			2	4	
Morphine			1	2	
Pizotifen			1	2	
Tramadol			3	6	
Antiepileptics			3	6	
		Valproic acid	1	2	
		Clonazepam	2	4	
Psychoanaesthetics			7	14	
		Citalopram	1	2	
	Donepezil	3	6		
	Galantamine	1	2		
	Mirtazapine	1	2		
	Venlafaxine	1	2		
Psycholeptics		23	46		
	Haloperidol	2	4		
	Lormetazepam	1	2		
	Lorazepam	2	4		
	Midazolam	1	2		
	Olanzapine	1	2		
	Quetiapine	10	20		
	Risperidone	6	12		

The application of the Naranjo algorithm (except for falls) determined that 1 (2%) of the ADEs was classified as definite, 45 (90%) as probable, and 4 (8%) as possible and doubtful.

The severity of the ADEs was Category E: 34 (68%) of the cases (temporary harm to the patient who required intervention) and 16 (32%) were category F (temporary harm to the patient who required initial or prolonged hospitalization).

Regarding the preventability and according to the Schumork–Thornton test, 58% (29) of the ADEs (without taking into account ADEs related to falls) were preventable, 6% were possibly preventable (3), and 36% of the ADEs were unavoidable (18). From the preventable ADEs, 50% (16) were reported at admission, in 62% of the cases the ADE was derived when the treatment was stopped, and the rest with a dosage correction.

The main ADE (Table 3) was drowsiness/somnolence (27.7%), followed by weakness (12.8%) and hypoactivity and hypotension (10.7%), (Table 3). Quetiapine was the drug most frequently related with an ADE.

Table 3. Distribution of adverse drug events (ADEs), except falls.

ADE	<i>n</i>	%
Drowsiness/somnolence	13	27.7
Weakness and hypoactivity	6	12.8
Hypotension	5	10.6
Syncope	4	8.5
Agitation	3	6.4
Hallucinations	3	6.4
Delirium	3	6.4
Akathisia	2	4.3
Hypoglycemia	2	4.3
Constipation	2	4.3
Nausea and vomiting	1	2.1
Diarrhea	1	2.1
Tremor	1	2.1
Priapism	1	2.1

3.3. Adverse Drug Events-Falls

A particular group of concern are the patients who suffered falls during their stay in the psychogeriatric unit, so we performed a separate analysis of these patients who presented with falls.

There were 18 ADEs related to falls (26.5% of total ADEs) during the stay and affected 26.2% of patients, only 3 (16.7% total falls) of whom were injured, with one patient falling twice.

Regarding the results of the Tinetti test (15.6 ± 8.1 for the 18 patients who had a fall), 10 patients (55.6%) had a score lower than 19, so they had a high risk of falls, 6 patients (33.3%) scored 19–24, and 2 patients (11.1%) scored 24 and therefore had no risk.

According to the Downton Index, the mean value for the 18 patients was 4.5 ± 1.2 . A total of 61.1% of patients had no sensorial deficits, and just 11.1% could wander around without difficulties. Fall risk medication classes (Table 4) were highly prevalent, and hypotensors which were not diuretic (72.2%) were the most frequent drugs. A total of 38.89% of the patients were taking four high risk of fall drugs, 33.33% were taking three, 16.67% were taking two, and only one of the patients who fell was not taking any drugs with a fall risk.

Table 4. Distribution of high-risk medications for falls by the Downton scale.

Drug Class	Number of Patients under Prescription	%
Hypotensors not diuretics	13	72.2
Antidepressants	11	61.1
Antipsychotics	10	55.6
Benzodiazepines	9	50.0
Diuretics	7	38.9
Antiparkinsonians	3	16.7

When comparing the tests and indices between patients who fell and those who did not, the Downton test found no differences between the groups (fall group mean score 4.8 ± 1.0 and the nonfall group 4.4 ± 1.3 $p = 0.08$). When comparing the Tinetti score (fall group mean score 17.4 and nonfall group 14.7 ± 8.7 $p = 0.12$), there was no significant difference in the length of stay (fall group 81.1 ± 62.8 days and nonfall group 65.3 ± 48.3 days, $p = 0.14$), although the difference in means was higher in the fall group (15.7 days). We found no significant differences regarding the anticholinergic burden at admission, measured with the DBI (mean score fall group was 1.3 ± 0.8 versus nonfall group 1.0 ± 0.7 , $p = 0.05$).

4. Discussion

The primary objective of this study was to analyze the ADEs in patients admitted to a psychogeriatric ward to control BPSD. Different widely employed scales [31,32] were used for the assessment, and we found a high proportion of the ADEs were preventable or possibly preventable (64%), not differing overly from the usual rate that is considered in the elderly that ranges between 27.6% and 51% [11]. A high proportion of the ADEs were identified at admission (50%) [1,13], so the ADEs were probably responsible for the symptoms worsening. When this medication was removed or changed for a more appropriate one, the symptoms reduced or disappeared [38]. This is a highly relevant result for patient safety and shows that a routine systematic review of the pharmacotherapy can result in a better clinical outcome, quality of life, and economic saves [10,15]. These population characteristics are associated with well-known conditions that increase ADEs, such as multiple chronic conditions (4.8 ± 1.6 comorbidities) and polypharmacy (9.0 ± 3.1 drugs per patient), and an associated increase in healthcare utilization, worsening cognitive impairment, associated geriatric syndromes, and mortality [39]. This added to the characteristics of patients with cognitive impairment and BPSD, which makes the patient-centered care team paramount to balancing safety and efficiency.

There was a difference of 15.7 days longer stay between the fall group and the nonfall group. Despite not being statistically significant, it is important regarding the clinical outcomes and economic impact for the system, with falls in older adults included in the 20 most expensive medical conditions [15,17]. It is a priority to identify the different factors related to the risk of a fall, especially in patients who present with a high risk of falling (93.8% had a high risk of falls according to Downton) as a baseline characteristic. Based on the risk of fall scale used (Tinetti and Downton), we found no differences, so in this population, these scales are not useful to optimize intervention and stratification of risk. The Downton index was developed for elderly people in continuing care wards and it has been validated externally among stroke patients in geriatric rehabilitation [40], in which a moderately high correlation was found between the predicted risk of falls and observed falls; it has also been used in residential care facilities.

Another important factor is the anticholinergic burden [41], with our results showing the DBI had an impact on falls. These results demonstrate that there is a trend that correlates high DBI with increased fall risk. There is a need to adapt the medication of these patients to lower the anticholinergic burden, as a high anticholinergic burden generates poor clinical outcomes. In these psychogeriatric patients, it is important to choose drugs with a lower anticholinergic effect. It has been noted that the anticholinergic effect of antipsychotics differs between drugs, and this characteristic should be considered over the cost, particularly in patients who need high doses. To choose the most appropriate drug regarding its anticholinergic burden is a very wise strategy, and it will be recommendable in these patients, because the adverse consequences outweigh the cost [42,43].

A total of 83.1% of patients had cardiovascular disease, and 72.2% of the patients had experienced a fall in addition to having an ADE affecting the cardiovascular system, with hypotension being the most frequent (10.6%). Therefore, cardiovascular medication should be carefully chosen [44], and a follow up of the prescription is essential to reduce the risk of falls. It is important to know which cardiovascular medication is most associated with falls. Loop diuretics have a well-known correlation,

and between antihypertensive drugs, we found heterogeneous characteristics; therefore, we should prioritize drugs with a better correlation of safety or even a protective effect on the risk of falls [24,38].

Our study has some limitations. A specific sample size has not been established in order to provide a predetermined power to the statistical analysis, as ours is a sub-study of a cohort whose main goal was to determine how multifaceted pharmaceutical intervention based on a medication review and multidisciplinary follow up could improve the treatments and minimize the risk of patients in the psychogeriatric unit [38]. However, the study period was long, and this may mitigate this weakness.

5. Conclusions

In patients with BPSD and the basic risks that a geriatric patient already has, such as polypharmacy and multimorbidity, we must add the high use of psychotropic drugs and cognitive impairment. All of this increases the risk of ADEs in general and particularly the risk of falls, with fatal consequences for the patient and the health system in general.

Falls as adverse events should be included in the clinical trials of new medication, in order to have reliable evidence of the risk of falls.

In these patients, it is necessary to choose the medication with the lowest anticholinergic load, since there is a direct relationship with an increase in falls, as well as worse cognitive deterioration and a greater presence of BPSD.

A regular systematic review of the pharmacotherapy by an interdisciplinary team can prevent and detect ADEs.

Author Contributions: Individual contributions of the authors by CRediT taxonomy: Conceptualization, M.H.H. and C.M.; Methodology, M.H.H., C.M., and L.C.-T.; Software, M.H.H., C.M., and L.C.-T.; Validation, M.H.H., C.M., P.M., L.C.-T., C.F.L., and E.L.M.; Formal Analysis, M.H.H., C.M., and L.C.-T.; Investigation, M.H.H., C.M., and J.J.; Resources, M.H.H., C.M., and J.J.; Data Curation, M.H.H. and C.M.; Writing—Original Draft Preparation, M.H.H.; Writing—Review and Editing, C.M., P.M., L.C.-T., C.F.L., and E.L.M.; Visualization, M.H.H. and C.M.; Supervision, C.M., P.M., L.C.-T., C.F.L., and E.L.M.; Project Administration, M.H.H. and C.M.

Funding: This research received no external funding.

Acknowledgments: All the authors declare that they have no financial relationships with any organizations that might have an interest in this work. There was no funding support.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

References

- Hanlon, J.T.; Pieper, C.F.; Hajjar, E.R.; Sloane, R.J.; Lindblad, C.I.; Ruby, C.M.; Schmadler, K.E. Incidence and predictors of all and preventable adverse drug reactions in frail elderly persons after hospital stay. *J Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* **2006**, *61*, 511–515. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Laroche, M.L.; Charmes, J.P.; 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*, 177–186. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Wester, K.; Jonsson, A.K.; Spigset, O.; Druid, H.; Hagg, S. Incidence of fatal adverse drug reactions: A population-based study. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2008**, *65*, 573–579. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Oscanoa, T.J.; Lizaraso, F.; Carvajal, A. Hospital admissions due to adverse drug reactions in the elderly. A meta-analysis. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2017**, *73*, 759–770. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Lazarou, J.; Pomeranz, B.H.; Corey, P.N. Prevalence of adverse drug reactions in hospitalized patients: A meta-analysis of prospective studies. *JAMA* **1998**, *279*, 1200–1205. [[CrossRef](#)]
- Alhawassi, T.M.; Krass, I.; Bajorek, B.V.; Pont, L.G. A systematic review of the prevalence and risk factors for adverse drug reactions in the elderly in the acute care setting. *Clin. Interv. Aging* **2014**, *9*, 2079–2086.
- O'Connor, M.N.; O'Sullivan, D.; Gallagher, P.F.; Eustace, J.; Byrne, S.; O'Mahony, D. Prevention of hospital-acquired adverse drug reactions in older people using screening tool of older persons' prescriptions and screening tool to alert to right treatment criteria: A cluster randomized controlled trial. *J. Am. Geriatr. Soc.* **2016**, *64*, 1558–1566. [[CrossRef](#)]
- Davies, E.C.; Green, C.F.; Taylor, S.; Williamson, P.R.; Mottram, D.R.; Pirmohamed, M. Adverse drug reactions in hospital in-patients: A prospective analysis of 3695 patient-episodes. *PLoS ONE* **2009**, *4*, e4439. [[CrossRef](#)]

9. Patel, H.; Bell, D.; Molokhia, M.; Srishanmuganathan, J.; Patel, M.; Car, J.; Majeed, A. Trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England: Analysis of national hospital episode statistics 1998–2005. *BMC Clin. Pharmacol.* **2007**, *7*, 9. [CrossRef]
10. Suh, D.C.; Woodall, B.S.; Shin, S.K.; Hermes-De Santis, E.R. Clinical and economic impact of adverse drug reactions in hospitalized patients. *Ann. Pharmacother.* **2000**, *34*, 1373–1379. [CrossRef]
11. Howard, R.L.; Avery, A.J.; Slavenburg, S.; Royal, S.; Pipe, G.; Lucassen, P.; Pirmohamed, M. Which drugs cause preventable admissions to hospital? A systematic review. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2007**, *63*, 136–147. [CrossRef] [PubMed]
12. Background Paper 7.3. Priority Medicines for Elderly. Available online: https://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/BP7_3Elderly.pdf (accessed on 16 July 2018).
13. Patel, N.S.; Patel, T.K.; Patel, P.B.; Naik, V.N.; Tripathi, C.B. Hospitalizations due to preventable adverse reactions—a systematic review. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2017**, *73*, 385–398. [CrossRef] [PubMed]
14. Schmader, K.E.; Hanlon, J.T.; Pieper, C.F.; Sloane, R.; Ruby, C.M.; Twersky, J.; Francis, S.D.; Branch, L.G.; Lindblad, C.I.; Artz, M.; et al. Effects of geriatric evaluation and management on adverse drug reactions and suboptimal prescribing in the frail elderly. *Am. J. Med.* **2004**, *116*, 394–401. [CrossRef] [PubMed]
15. Carroll, N.V.; Slattum, P.W.; Cox, F.M. The cost of falls among the community-dwelling elderly. *J. Manag. Care Pharm.* **2005**, *11*, 307–316. [CrossRef]
16. Centres for Disease Control and Prevention. Home and Recreational Safety: Important Facts about Falls. Available online: <http://www.cdc.gov/homeandrecreationsafety/falls/adultfalls.html> (accessed on 16 July 2018).
17. Hartholt, K.A.; van Beeck, E.F.; Polinder, S.; van der Velde, N.; van Lieshout, E.M.; Panneman, M.J.; van der Cammen, T.J.; Patka, P. Societal consequences of falls in the older population: Injuries, healthcare costs, and long-term reduced quality of life. *J. Trauma* **2011**, *71*, 748–753. [CrossRef] [PubMed]
18. Stel, V.S.; Smit, J.H.; Pluijm, S.M.; Lips, P. Consequences of falling in older men and women and risk factors for health service use and functional decline. *Age Ageing* **2003**, *33*, 58–65. [CrossRef]
19. Leipzig, R.M.; Cumming, R.G.; Tinetti, M.E. Drugs and falls in older people: A systematic review and meta-analysis: I. Psychotropic drugs. *J. Am. Geriatr. Soc.* **1999**, *47*, 30–39. [CrossRef] [PubMed]
20. Woolcott, J.C.; Richardson, K.J.; Wiens, M.O.; Patel, B.; Marin, J.; Khan, K.M.; Marra, C.A. Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. *Arch. Intern. Med.* **2009**, *169*, 1952–1960. [CrossRef] [PubMed]
21. Hartikainen, S.; Lonnroos, E.; Louhivuori, K. Medication as a risk factor for falls: Critical systematic review. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* **2007**, *62*, 1172–1181. [CrossRef]
22. Park, H.; Satoh, H.; Miki, A.; Urushihara, H.; Sawada, Y. Medications associated with falls in older people: Systematic review of publications from a recent 5-year period. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2015**, *71*, 1429–1440. [CrossRef]
23. Bloch, F.; Thibaud, M.; Dugue, B.; Brèque, C.; Rigaud, A.S.; Kemoun, G. Psychotropic drugs and falls in the elderly people: Updated literature review and meta-analysis. *J. Aging Health* **2011**, *23*, 329–346. [CrossRef]
24. Seppala, L.J.; Weermelink, A.M.; de Vries, M.; Ploegmaker, K.J.; van de Glind, E.M.; Daams, J.G.; Nvan der Velde, N.; EUGMS Task and Finish Group on Fall-Risk-Increasing Drugs. Fall-Risk-Increasing Drugs: A systematic Review and Meta-Analysis: II. Psychotropics. *J. Am. Med. Direct. Assoc.* **2018**, *19*, 371.e11–371.e17. [CrossRef]
25. De Vries, M.; Seppala, L.J.; Daams, J.G.; van de Glind, E.M.M.; Masud, T.; van der Velde, N.; EUGMS Task and Finish Group on Fall-Risk-Increasing Drugs. Fall-Risk-Increasing Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis: I. Cardiovascular Drugs. *J. Am. Med. Direct. Assoc.* **2018**, *19*, 371.e1–371.e9. [CrossRef]
26. Leipzig, R.M.; Cumming, R.G.; Tinetti, M.E. Drugs and falls in older people: A systematic review and meta-analysis: II. Cardiac and analgesic drugs. *J. Am. Geriatr. Soc.* **1999**, *47*, 40–50. [CrossRef]
27. Von Elm, E.; Altman, D.G.; Egger, M.; Pocock, S.J.; Gøtzsche, P.C.; Vandenbroucke, J.P. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. *J. Clin. Epidemiol.* **2008**, *61*, 344–349. [CrossRef]
28. Collin, C.; Wade, D.T.; Davies, S.; Horne, V. The Barthel ADL Index: A reliability study. *Int. Disabil. Stud.* **1988**, *10*, 61–63. [CrossRef]
29. Reisberg, B.; Ferris, S.H.; de Leon, M.J.; Crook, T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry.* **1982**, *139*, 1136–1139.

30. Otero-López, M.; Castaño-Rodríguez, B.; Pérez-Encinas, M.; Codina-Jané, C.; Tamés-Alonso, M.J.; Sánchez-Muñoz, T. Actualización de la clasificación de errores de medicación del grupo Ruiz-Jarabo 2000. *Farmacia Hospitalaria* **2008**, *32*, 38–52. [CrossRef]
31. Naranjo, C.A.; Busto, U.; Sellers, E.M.; Sandor, P.; Ruiz, I.; Roberts, E.A.; Janecek, E.; Domesq, C.; Greenblatt, D.J. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin. Pharmacol. Ther.* **1981**, *30*, 239–245. [CrossRef]
32. Schumock, G.T.; Thornton, J.P. Focusing on the preventability of adverse drug reactions. *Hosp. Pharm.* **1992**, *27*, 538.
33. Tinetti, M.E.; Williams, T.F.; Mayewski, R. Fall Risk Index for elderly patients based on number of chronic disabilities. *Am. J. Med.* **1986**, *80*, 429–434. [CrossRef]
34. Downton, J.H. *Falls in the Elderly*; Edward Arnold: London, UK, 1993; pp. 128–130.
35. Hilmer, S.N.; Mager, D.E.; Simonsick, E.M.; Cao, Y.; Ling, S.M.; Windham, B.G.; Harris, T.B.; Hanlon, J.T.; Rubin, S.M.; Shorr, R.I.; et al. A drug burden index to define the functional burden of medications in older people. *Arch. Intern. Med.* **2007**, *167*, 781–787. [CrossRef] [PubMed]
36. Villalba-Moreno, A.M.; Alfaro-Lara, E.R.; Pérez-Guerrero, M.C.; Nieto-Martín, M.D.; Santos-Ramose, B. Systematic review on the use of anticholinergic scales in poly pathological patients. *Arch. Gerontol. Geriatr.* **2016**, *62*, 1–8. [CrossRef] [PubMed]
37. Griffin, F.A.; Resar, R.K. *IHI Global Trigger Tool for Measuring Adverse Events*, 2nd ed.; IHI Innovation Series White Paper; Institute for Healthcare Improvement: Cambridge, MA, USA, 2009; Available online: <http://www.ihf.org/resources/Pages/IHIWhitePapers/IHIGlobalTriggerToolWhitePaper.aspx> (accessed on 16 July 2018).
38. Hernandez, M.H.; Mestres, C.; Junyent, J.; Costa-Tutusaus, L.; Modamio, P.; Fernandez, C.; Mariño, E.L. Effects of a multifaceted intervention in psychogeriatric patients: One-year prospective study. *Eur. J. Hosp. Pharm.* **2018**. [CrossRef]
39. Kanagaratnam, L.; Mahmoudi, R.; Novella, J.L.; Jolly, D.; Dramé, M.; Trenque, T. Adverse drug reactions in elderly subjects hospitalized in a specialized dementia management unit. *Drug Aging* **2014**, *31*, 769–776. [CrossRef] [PubMed]
40. Nyberg, L.; Gustafson, Y. Using the Downton Index to predict those prone to falls in stroke rehabilitation. *Stroke* **1996**, *27*, 1821–1824. [CrossRef] [PubMed]
41. Tune, L.E. Anticholinergic effects of medication in elderly patients. *J. Clin. Psychiatry* **2001**, *62*, 11–14. [PubMed]
42. Documento de la Sociedad de Psicogeriatría (SEPG) sobre el uso de antipsicóticos en personas de edad avanzada. *Psicogeriatría* **2017**, *7* (Suppl. 1), S1–S37.
43. Chan, V.T.; Woo, B.K.; Sewell, D.D.; Allen, E.C.; Golshan, S.; Rice, V.; Minassian, A.; Daly, J.W. Reduction of suboptimal prescribing and clinical outcome for dementia patients in a senior behavioural health inpatient unit. *Int. Psychogeriatr.* **2009**, *21*, 195–199. [CrossRef]
44. Dharmarajan, T.S.; Dharmarajan, L. Tolerability of antihypertensive medications in older adults. *Drugs Aging* **2015**, *32*, 773–796. [CrossRef]



© 2019 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

