

SUMARIO

- Orientación y tratamiento del anciano con demencia.
- Grupos terapéuticos y Principios activos de mayor consumo en el SNS durante el año 2001.
- Nuevos principios activos: Eletriptan, Travoprost.
- Informaciones de interés: Medidas adoptadas en materia de Farmacovigilancia.

del Sistema Nacional de Salud

Vol. 26-Nº 3- 2002

Dirección Internet: <http://www.msc.es/farmacia/infmedic>

Orientación y tratamiento del anciano con demencia

Brañas Baztán F¹
Serra Rexach JA²

RESUMEN

■ La demencia es un síndrome caracterizado por un deterioro global de las funciones cognitivas, de carácter orgánico, que origina una desadaptación social del paciente, sin alteración del nivel de conciencia. Es una entidad anatomo-clínica por lo que la historia clínica y la exploración son los elementos indispensables para un correcto diagnóstico. La exploración neuropsicológica a través del uso adecuado de las escalas es uno de los actos fundamentales del proceso diagnóstico.

Los trastornos del comportamiento son extraordinariamente abundantes en las formas más frecuentes de demencia, en ocasiones su presencia constituye la forma de inicio de la enfermedad, suelen desencadenar la institucionalización del paciente y son los síntomas de la demencia que mejor responden al tratamiento.

En cuanto al tratamiento, hoy en día contamos únicamente con fármacos sintomáticos para tratar el deterioro cognitivo. Hoy por hoy han demostrado su eficacia y han sido aprobados por la FDA cuatro anticolinesterásicos: tacrina, donepezilo, rivastigmina y galantamina. En cuanto al tratamiento de los síntomas no cognitivos la experiencia clínica es abundante pero faltan estudios bien controlados que demuestren la eficacia de los antipsicóticos que son los fármacos de primera elección.

PALABRAS CLAVE: Demencia, trastornos del comportamiento, tratamiento.

Inf Ter Sist Nac Salud 2002; 26: 65-77.

CONCEPTO DE DEMENCIA CONCEPTO DE DEMENCIA

La **demencia** es un síndrome caracterizado por un deterioro global de las funciones cognitivas, de carácter orgánico, que origina una desadaptación social del paciente, sin alteración del nivel de conciencia.

El término **deterioro** indica que se trata de un trastorno adquirido en una persona con funciones cognitivas conservadas previamente, o bien de una

ABSTRACT

■ Dementia is a syndrome characterized by a global impairment of the cognitive functions, with organic character, that originates a social withdrawal of the patient, without alteration the conscience's level. It is an anatomo-clinic entity for what the clinical history and the exploration are the indispensable elements for a correct diagnostic. The neuropsychology exploration through the appropriate use of the scales is fundamental in the diagnostic process. Behavioral symptoms are extraordinarily abundant in the most frequent forms of dementia, sometimes their presence constitutes the beginning's form of the illness, they usually unchain the patient's institutionalization and they are the dementia's symptoms with better reply to the treatment.

As for the treatment, today in day we only have symptomatic narcotics to treat the cognitive impairment. Four cholinesterase inhibitors have demonstrated their effectiveness: tacrine, donepezil, rivastigmine and galantamine. For the behavioral symptoms treatment the clinical experience is abundant but there are lack of clinical trials that demonstrate the real effectiveness of the psychotropics.

KEY WORDS: Dementia, behavioral symptoms, treatment.

degradación de las funciones cognitivas respecto a un nivel de funcionamiento superior.

La afectación es *global*, es decir, existen déficits cognitivos múltiples que indican afectación difusa del cerebro. Quedan por tanto *excluidas* del concepto de demencia las alteraciones que son expresión de lesiones focales cerebrales, como la aparición de afasia o amnesia aisladas.

Las *funciones superiores* son la memoria, el lenguaje, las praxias y las gnosias. Otras funciones que también se alteran son: la orientación espacial y temporal, la atención, el cálculo, la capacidad ejecutiva, el pensamiento y la capacidad de juicio y abstracción.

¹ Médico Residente.

² Jefe de Servicio.

Sº Geriatria Hospital Gral. Universitario «Gregorio Marañón». Madrid.

Para ser definidas como demencia estas alteraciones deben ser *persistentes en el tiempo* y tener una *repercusión apreciable* en la funcionalidad del paciente.

De lo anteriormente expuesto se deduce que *demen- cia y deterioro cognitivo NO son sinónimos*; toda demencia implica un deterioro de las funciones cognitivas pero todo deterioro cognitivo no es una demencia. Así por ejemplo, es importante distinguir la demencia en estadio precoz de una entidad frecuente en la población anciana que se conoce como **olvido benigno del anciano**. Éste lo presentan aquellas personas mayores que se quejan de pérdida de memoria pero en las que no se altera el núcleo de su identidad personal y mantienen la capacidad para razonar, juzgar y realizar actos de cierta complejidad, así como una relación normal en el entorno familiar y social.

Antes de establecer el diagnóstico de demencia hay que *descartar* que no se trate de un **delirium** o cuadro confusional agudo con multitud de causas potenciales, un **síndrome depresivo** o un cuadro secundario al consumo de tóxicos o fármacos.

Por último, hay que destacar la importancia de las *alteraciones psicopatológicas no cognitivas*, con frecuencia excluidas de la definición de demencia. Estos síntomas no sólo son extraordinariamente abundantes en las formas más frecuentes de demencia, como la enfermedad de Alzheimer, sino que su presencia constituye a veces la forma de inicio de la enfermedad, suelen dar lugar con frecuencia a la institucionalización por suponer una sobrecarga del cuidador, y además paradójicamente, son los síntomas de las demencias que mejor responden a las intervenciones terapéuticas, psicofarmacológicas o no.

APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA

La demencia es una entidad anatómo-clínica y su *diagnóstico* es fundamentalmente *clínico*. La aproximación diagnóstica al síndrome demencial requiere seguir un proceso ordenado que incluya:

- El diagnóstico de la presencia de deterioro cognitivo.
- La caracterización clínica del deterioro cognitivo como demencia o DIAGNÓSTICO SINDRÓMICO.
- El diagnóstico de presunción de la forma de demencia o DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO.
- El grado de repercusión funcional, social y familiar.

A. LA HISTORIA CLÍNICA

A.1. Anamnesis

El proceso clínico de diagnóstico se inicia con la *queja* del paciente o de sus familiares, más frecuentemente de éstos últimos, dada la frecuente minimización de los síntomas por parte del paciente que suele ser característica de la demencia.

La queja sintomática puede ser de tipo cognitivo o comportamental. No es infrecuente que el síndrome demencial se presente en sus inicios como un trastorno psiquiátrico como depresión, apatía, ideas delirantes o alteración del comportamiento. El cuadro clínico que presenta el paciente en la primera consulta puede ser muy diverso y depende también del estadio en que se encuentre, así como del contexto sociocultural al que pertenezca.

Debe realizarse una *entrevista* con el paciente a solas y otra con la familia o cuidador que conozca bien al enfermo ya que la calidad y la cantidad de la información obtenida puede diferir.

La información a obtener deberá incluir:

- **Antecedentes:** Factores de riesgo cardiovascular, antecedentes médicos, psiquiátricos, historia familiar de demencia y consumo de fármacos y tóxicos, especialmente alcohol.
- **Historia actual:**
 - *Síntomas cognitivos.* Fundamentalmente memoria, lenguaje, gnosias, praxias y función frontal.
 - *Trastornos de conducta y de personalidad.* Estado de ánimo, ansiedad, insomnio, delirios, alucinaciones y actividad aberrante.
 - *Síntomas y signos neurológicos.* Signos de focalidad, parkinsonismo, alteración de la marcha y caídas.
 - *Repercusión funcional.* Es de extrema importancia detectar cómo influye la demencia en la actividad diaria del paciente.
- **Evolución:** El curso clínico nos puede orientar al diagnóstico. Conviene que quede reflejado en la historia:
 - Cómo y cuando se iniciaron los síntomas: de forma aguda (infección, ictus, drogas), subaguda (tumores, hidrocefalia normotensiva, etc.), insidiosa (enf. de Alzheimer).

- *Carácter fluctuante, progresivo o estacionario.* Típicamente el curso de la demencia vascular es fluctuante así como el de la demencia por cuerpos de Lewy, y el de las demencias degenerativas progresivo.
- *Ritmo de progresión.* La enfermedad de Alzheimer –paradigma de las demencias degenerativas– progresa lentamente con una progresión de años; la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob de forma característica progresa rápidamente, en meses.
- *Empeoramientos recientes y factores relacionados.* Por ejemplo la incontinencia de esfínteres y la ataxia de la marcha asociadas a demencia son típicas de la hidrocefalia normotensiva.

B. EXPLORACIÓN

B.1. *Exploración física general y exploración neurológica*

La exploración neurológica es fundamental para el diagnóstico etiológico. Así, la presencia de síntomas motores o cualquier dato de focalidad sugiere la presencia de patología vascular, el trastorno dispráxico de la marcha sugiere la posibilidad de hidrocefalia normotensiva, mientras que la presencia de temblor, rigidez y bradicinesia nos debe hacer pensar en la enfermedad de Parkinson o en la demencia con cuerpos de Lewy.

B.2 *Exploración neuropsicológica*

Es uno de los actos fundamentales del proceso diagnóstico de la demencia y *ha de realizarse siempre* puesto que es la manera de objetivar los déficits de las funciones superiores que caracterizan a la enfermedad (1).

La exploración puede hacerse de forma abierta, aplicando pruebas concretas según el estado del paciente, o bien de forma estructurada y estandarizada, valiéndose de test preestablecidos. La utilización de escalas es de gran utilidad tanto para el diagnóstico –puesto que unifica criterios y permite la realización de valoraciones objetivas excluyendo los sesgos que suponen las apreciaciones subjetivas de distintos observadores– como para el control de la evolución que puede hacerse en función de datos registrados en el tiempo según unos parámetros establecidos universalmente. Las pruebas de cribado o screening son instrumentos que requieren un corto espacio de tiempo para su aplicación y son de fácil manejo. En sí mismas no son pruebas diagnósticas y la información que apor-

tan ha de considerarse como orientativa. Las más importantes y de uso más extendido son:

- MINI-MENTAL STATUS EXAMINATION (MMSE) de Folstein (2) y la versión española validada por Lobo, el miniexamen cognoscitivo (MEC). La prueba se compone de cinco apartados: orientación, memoria de fijación, concentración y cálculo, memoria diferida y lenguaje y construcción. El MMSE tiene una puntuación máxima de 30. Por debajo de 24 su sensibilidad y especificidad en la detección de un posible deterioro cognitivo está alrededor de un 80%, siendo mayor por debajo de 20. La puntuación máxima del MEC es de 35 y su sensibilidad y especificidad es similar a la del MMSE. Es la *prueba breve más utilizada* en la práctica clínica y en los estudios de investigación. Es un test sencillo y requiere poco tiempo para su realización, no obstante tiene algunas limitaciones ya que está muy cargado de aspectos del lenguaje y su rendimiento es muy variable en función del nivel cultural, de los estudios y de la edad.
- El SET-TEST consiste en pedir al paciente que nombre el máximo de componentes de una categoría dada, por ejemplo animales, en un minuto de tiempo. A pesar de su simplicidad la prueba resulta útil y existen puntos de corte adecuados que orientan hacia la presencia de deterioro cognitivo.
- El TEST DEL RELOJ es una prueba muy sencilla que resulta muy discriminativa. La aplicación en combinación con el MEC ha mostrado altos índices de sensibilidad y especificidad para la demencia. Repetido a intervalos de varios meses puede mostrar de forma gráfica el posible deterioro evolutivo. Consiste en pedir al paciente que dibuje la esfera de un reloj con las doce horas y las manecillas señalando las once horas y diez minutos. (3) Los ítems que se valoran son: colocar el nº 12 arriba, dibujar 2 agujas, 12 números y poner la hora correcta puntuándose 3,2,2,2 respectivamente si se realiza correctamente. Si la puntuación final se encuentra entre 0-6 es indicativo de la posibilidad de deterioro cognitivo en ese paciente; si está entre 7-9 se considera que la función cognitiva es normal.

Con el fin de ampliar la información que aportan las pruebas de screening es conveniente completar el examen neuropsicológico básico con otras pruebas que valoren de forma específica áreas concretas de las funciones cognitivas según los déficits que se hayan ido perfilando. Pueden utilizarse pruebas estandarizadas más extensas que las de cribado que aportan información más completa, aunque requieren mayor tiempo para su aplicación y mayor adiestramiento. (el CAMCOG,

subescala cognitiva de la entrevista CAMDEX, y el ADAS (*Alzheimer's Disease Assessment Scale*) (4).

En demencias avanzadas las escalas de evaluación cognitiva tienen escaso valor discriminativo y es más útil la realización de una entrevista con un informador.

B.2.1. Exploración psicopatológica

- *Apariencia y comportamiento.* Indican la capacidad o motivación para cuidarse por sí mismo. Valorar la presencia de inquietud/agitación, inhibición, perplejidad y alteraciones del nivel de conciencia y de la capacidad de atención y concentración.
- *Alteraciones específicas del comportamiento.* (lo ideal sería observar al paciente en su entorno habitual). Agresividad, actividad motora aberrante, trastornos de la conducta alimentaria y alteración del ciclo sueño/vigilia.
- *Estado afectivo.*
- *Curso y contenido del pensamiento.* La alteración cognoscitiva afecta a la coherencia, profundidad, variedad y capacidad de focalización e interrelación del pensamiento. En consonancia, se aprecia un lenguaje pobre, repetitivo, con frecuentes circunloquios y agramatismos. No suelen aparecer trastornos formales del pensamiento.
- *Sensopercepción.* Alucinaciones, ilusiones.

La aplicación de un instrumento estandarizado no puede de ninguna manera sustituir a la exploración clínica, nunca, tampoco en lo que a la exploración de los trastornos del comportamiento se refiere.

C. VALORACIÓN FUNCIONAL

- La *sintomatología* ya descrita tiene como consecuencia la progresiva incapacitación del paciente para realizar las actividades de la vida diaria que acostumbraba a hacer antes del inicio de la enfermedad, así como la limitación para desarrollar actividades alternativas o emprender otras nuevas. Por ejemplo, en las fases tempranas de la enfermedad el paciente puede perderse porque no recuerda el camino de vuelta a casa lo que provoca una mayor vigilancia por parte de los cuidadores y la incapacidad para hacer solo los recados que solía hacer o sencillamente para salir a pasear solo. Está más torpe para realizar las actividades que eran habituales para él, se equivoca, se obstina y finalmente se irrita o se hace retraído y triste. Genera desconfianza a su alrededor porque olvida las co-

sas, no da bien los recados telefónicos, equivoca las cuentas, etc. Conforme avanza la enfermedad la repercusión es más notoria porque afecta a las áreas básicas de la vida: torpeza para vestirse, incapacidad para comportarse correctamente en la vida social, pobreza en el lenguaje, etc.

La valoración de la incapacidad funcional generada por la demencia es un punto fundamental en el proceso diagnóstico y de planificación de cuidados ya que es el exponente de las consecuencias tangibles de la enfermedad.

- *Actividades básicas de la vida diaria (ABVD)*– Para su valoración puede utilizarse el *Índice de Katz* y son: el aseo, el vestido, el uso del wc, las transferencias, la continencia y la alimentación.
- *Actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD)*– Son las primeras que se afectan: la capacidad para utilizar el teléfono correctamente, para manejar el dinero, para controlar la propia medicación, para realizar las tareas del hogar, etc. Puede utilizarse para su valoración el *Test de Lawton*.

D. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Hay que insistir en que el diagnóstico de demencia es fundamentalmente clínico. El principal objetivo de estas pruebas es intentar establecer un diagnóstico etiológico de la demencia, es decir, identificar algún factor causal potencialmente tratable. La probabilidad de lograr este objetivo es baja ya que menos de un 13% de las demencias son tratables; sin embargo este pequeño porcentaje tiene un interés prioritario por ser potencialmente reversible.

D.1. Pruebas de laboratorio

- *Determinaciones habituales*– Son pruebas básicas que han mostrado un rendimiento suficiente como para justificar su petición rutinaria. Son: hemograma completo, iones, glucemia, colesterol, urea, creatinina, enzimas hepáticas, hormonas tiroideas, vitamina B₁₂ y ácido fólico, serología luética.
- *Determinaciones adicionales*– Según la sospecha diagnóstica. Son: VSG, albúmina, VIH, análisis de orina, estudio de LCR.

D.2. Neurofisiología

El EEG simple, el análisis espectral o los potenciales evocados tienen poco poder discriminativo en el diagnóstico positivo de demencia, aunque pueden ayudar en el diagnóstico diferencial. Por eso, son pruebas

optativas en función de la presencia de otros hallazgos. El patrón de onda trifásica periódica es muy característico de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

D.3. Pruebas de neuroimagen

D.3.1. Neuroimagen estructural. Están claramente justificadas si se las considera necesarias para establecer un diagnóstico diferencial y probablemente dejan de estarlo en las demencias graves, establecidas ya hace años, si su resultado no va a cambiar el tratamiento o el manejo del enfermo. Imprescindibles para el diagnóstico de lesiones intracraneales tratables: tumores, hematomas, hidrocefalia, etc. La probabilidad de encontrar lesiones intracraneales responsables de la demencia en las pruebas de neuroimagen es baja cuando la demencia es de larga evolución (>36 meses) o de intensidad severa (MEC<15). Son pacientes de alto riesgo, sin embargo los que presentan demencia de corta duración (<12 meses), de intensidad leve (MEC>20) o asociada a cefalea, signos focales, alteración del habla o edema de papila.

Las indicaciones de TAC en el diagnóstico de demencia se exponen en la Tabla I.

TABLA I

INDICADORES DE TAC CEREBRAL EN EL DIAGNÓSTICO DE DEMENCIA

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> — Edad menor de 60 años. — Declive cognitivo muy rápido (en semanas). — Instauración de signos claros de demencia en menos de dos años. — Historia de hemorragia o uso de anticoagulantes. — Traumatismo craneal reciente. — Historia de neoplasia con riesgo de metástasis cerebral. — Historia de incontinencia o alteraciones de la marcha de forma precoz en la enfermedad. — Signos de focalidad de aparición reciente. — Síntomas neurológicos mal definidos o no explicados por la exploración. |
|--|

La RMN es más discriminativa que el TAC y permite una presunción diagnóstica más fiable, pero se necesitan imágenes de gran calidad y cortes precisos a nivel del hipocampo para orientar hacia la enfermedad de Alzheimer. La RMN es de *elección* en el diagnóstico de *demencia vascular*. La presencia de hiperintensidades (leucoaraiosis) en esta prueba es sugestiva de patología vascular difusa.

D.3.2. Neuroimagen funcional:

- PET (tomografía de emisión de positrones). Capaz de detectar cambios precoces en el funcionamiento cerebral, muy costosa económicamente, *no está recomendado su uso* clínico rutinario.
- SPECT (tomografía de emisión de fotón único). Ofrece una capacidad de representación de la función cerebral menor que el PET, pero es más accesible y aunque no aporta información concluyente en sí misma, sí en conjunción con otras pruebas.

TRATAMIENTO

En estas dos últimas décadas ha habido importantes y significativos avances en el conocimiento de la patogénesis de esta enfermedad: se han hallado mutaciones asociadas a formas familiares, factores de riesgo genético y epidemiológico, se han caracterizado las anomalías neuroquímicas y existe un mejor y más profundo conocimiento de la biología molecular de los principales hallazgos neuropatológicos.

Cada etapa de este proceso representa un potencial terapéutico que puede retrasar el comienzo, enlentecer el progreso o mejorar los síntomas de la enfermedad.

Desde el punto de vista operativo, para la realización de ensayos clínicos es posible establecer cuatro categorías terapéuticas:

1. **Fármacos sintomáticos**— Producen una mejoría cognitiva y funcional que desaparece tras la retirada del fármaco, haciendo caer la curva del deterioro al punto en que le correspondería si no hubiese tomado el fármaco.
2. **Fármacos estabilizadores**— Enlentecen significativamente la progresión de la enfermedad.
3. **Fármacos utilizados para la prevención 1ª y 2ª**— Atenúan el riesgo de sufrir la enfermedad o retrasan su inicio.
4. **Fármacos curativos**— Hoy en día son futuro en el campo de la demencia.

TERAPIA BASADA EN LA RECUPERACIÓN DE LA FUNCIÓN COLINÉRGICA

Uno de los principales correlatos patológicos del deterioro cognitivo de la enfermedad de Alzheimer son los niveles de acetilcolinesterasa (ACE) cortical, por eso la terapia farmacológica más sólidamente impuesta en esta enfermedad va dirigida a restaurar o

reponer en lo posible las deficiencias observadas en los sistemas de neurotransmisores (5). Existe una correlación entre la disminución de la actividad de la acetilcolintransferasa a nivel cortical o de ganglios basales y la densidad de placas corticales y estos con el declinar cognitivo. Los defectos colinérgicos no son los únicos pero sí los más intensos y los de mayor importancia fisiopatológica.

El sistema neurotransmisor colinérgico ha sido reconocido como el más severamente afectado en la enfermedad de Alzheimer, por lo que las principales estrategias terapéuticas se encaminan a restaurar la función colinérgica. Los **ANTICOLINÉRGICOS** son los únicos fármacos que han demostrado de manera consistente ser eficaces en numerosos estudios multicéntricos placebo-control y cuyo uso ha sido aprobado por varias naciones. Solo los **inhibidores de la acetilcolinesterasa (ACE)** han demostrado ser eficaces en la mejoría sintomática de los enfermos en estudios a corto plazo (entre 3-6 meses).

Los estudios con los distintos fármacos son muy similares, seleccionando pacientes no hospitalizados con demencia leve-moderada, generalmente con MMS entre 10 y 26. Se trata generalmente de pacientes físicamente sanos, son tratados durante 6 meses o menos y tienen una edad media de 72 años (una década más jóvenes de la media de edad de enfermos de Alzheimer de USA). Por lo tanto los sujetos en los que se han realizado los estudios no son los típicos enfermos de Alzheimer de la comunidad y los resultados no pueden generalizarse automáticamente a cualquier enfermo.

Los fármacos comercializados son: *Tacrina*, *Donepezilo*, *Rivastigmina* y recientemente *Galantamina*.

• **TACRINA**

Es un inhibidor no selectivo y reversible de la ACE. Posee además otras acciones como el bloqueo de los canales de sodio y potasio y acción directa sobre los receptores muscarínicos. La tacrina ha demostrado una mejoría significativa en los síntomas cognitivos (ADASC) y en las ABVD.(6)

Posología– La dosis recomendada de inicio del tratamiento es 10mg cuatro veces al día durante 6 semanas, realizando controles de transaminasas semanales. Si el fármaco es bien tolerado y las enzimas hepáticas no se elevan más de 3 veces el límite superior de la normalidad puede aumentarse la dosis a 20mg cuatro veces al día. Tras 6 semanas puede incrementarse la dosis hasta 30mg con monitorización de transaminasas bisemanal y si se tolera elevar la dosis a 40mg cuatro veces al día.

Efectos adversos– El principal efecto secundario es la elevación de las transaminasas ejerciendo una acción hepatotóxica directa y reversible. Se elevan tres veces por encima del límite superior de la normalidad aproximadamente en un 30% de los pacientes generalmente en las primeras 6-12 semanas, volviendo a la normalidad 6 semanas tras la supresión del tratamiento.

• **DONEPEZILO**

Es un inhibidor reversible y selectivo de la ACE de semivida larga y metabolismo renal (7).

Posología– La dosis de inicio es de 5mg/día, aumentándose a 10mg/día tras 4-6 semanas de tratamiento. Se sabe que el efecto beneficioso del fármaco es mayor con 10mg que con 5mg pero se sabe también que el aumento de dosis antes del periodo de tiempo establecido aumenta la incidencia de efectos adversos.

Efectos adversos– Los más frecuentes son los gastrointestinales destacando las náuseas, vómitos, diarrea y anorexia. Suelen ocurrir cuando el aumento de dosis de 5 a 10mg se realiza en menos tiempo del recomendado.

• **RIVASTIGMINA**

Inhibidor selectivo y pseudorreversible de la ACE, inhibiendo además la butirilcolinesterasa. Su metabolismo es esencialmente extrahepático y carece de importantes interacciones farmacológicas (8).

Posología– La dosis de inicio recomendada es de 1,5mg dos veces al día con las comidas. Si esta dosis se tolera correctamente durante al menos 2 semanas de tratamiento puede aumentarse a 3mg dos veces al día. El aumentar la dosis a 4,5 ó 6mg dos veces al día está en función de la buena tolerancia y debe considerarse tras al menos dos semanas de tratamiento. Dosis altas, en torno a 9mg/día se asocian a mayor eficacia.

Efectos adversos– Son fundamentalmente gastrointestinales y ocurren con dosis altas, especialmente en la escalada hacia la dosis máxima tolerada. Otros efectos secundarios son fatiga, astenia, pérdida de peso, mareos, somnolencia... y en la fase de mantenimiento además sinusitis y dispepsia especialmente con dosis entre 6-12mg/día.

• **GALANTAMINA**

Es un inhibidor de la ACE reversible y selectivo. (9) Su acción sobre la butirilcolinesterasa es menor, sin embargo ejerce una acción alostérica moduladora sobre los receptores nicotínicos, favoreciendo así la transmisión colinérgica por estimulación presináptica.

Los estudios realizados con galantamina han demostrado mejorar el estado cognitivo, la impresión subjetiva de mejora por parte de los clínicos y en la escala ADL con mínimos efectos adversos a la dosis mínima eficaz. Su uso fue aprobado por la FDA, en febrero de 2001 y en agosto fue autorizada en nuestro país bajo la marca comercial de Reminyl[®] aprobándose la indicación «Tratamiento sintomático de la demencia de tipo Alzheimer leve o moderadamente grave».

Posología– La dosis de inicio es de 4mg dos veces al día. Debe aumentarse a 8mg dos veces al día tras cuatro semanas de tratamiento y posteriormente a 12mg con la misma frecuencia de administración. Los distintos ensayos han demostrado eficacia con dosis diarias de 16-24mg, no con 8mg/día.

Efectos adversos– Al igual que el resto, los principales efectos adversos son de tipo gastrointestinal y ocurren con altas dosis.

* **Efectos adversos de los inhibidores de la acetilcolinesterasa:**

En la Tabla II se exponen los principales efectos adversos de los distintos inhibidores de la acetilcolinesterasa, y a continuación algunos efectos adversos generales que tienen su razón en el mecanismo de acción y propiedades de estos fármacos.

- Muchos de los efectos secundarios se deben a la acción anticolinérgica de estos fármacos a nivel periférico. Generalmente no son muy severos y tienen una vida corta, al inicio del tratamiento o en el ascenso hasta alcanzar la dosis óptima.

- Debido a la acción vagotónica de los inhibidores de la ACE, el uso de estos fármacos requiere especial cautela cuando se utilizan en pacientes con EPOC, asma importante, defectos en la conducción cardíaca o bradicardia significativa. Así mismo conviene tener en cuenta al administrar anestesia general a pacientes en tratamiento con IACE que estos fármacos prolongan el efecto de los fármacos tipo succinilcolina.
- Algunos efectos adversos que requieren especial mención son:
 - **Miastenia**– La miastenia y la depresión respiratoria han ocurrido concretamente tras el tratamiento con *metrifonato*, motivo por el cual el fármaco ha quedado retirado del mercado, si bien podrían ocurrir con cualquier otro IACE. El número de casos ha sido pequeño pero suficiente.
 - **Bradicardia**– Los fármacos con acción colinérgica pueden provocar o agravar una bradiarritmia, favoreciendo los síncope y las caídas. Este hecho es de gran relevancia puesto que una caída y la posibilidad de una fractura de cadera en el paciente anciano con demencia ensombrece enormemente el pronóstico. Se asocia al uso de metrifonato principalmente.
 - **Anorexia y pérdida de peso**– Son problemas potencialmente muy relevantes aunque todavía no bien documentados, generalmente asociados a tratamientos de larga evolución. Se asocian sobre todo al tratamiento con *rivastigmina* y algo menos a la *galantamina*.

TABLA II
EFFECTOS ADVERSOS DE LOS INHIBIDORES DE LA ACETILCOLINESTERASA

EFFECTO ADVERSO	TACRINA	DONOPEZILO	RIVASTIGMINA	GALANTAMINA
• Náuseas	++	++	++	++
• Vómitos	++	+++	+++	++
• Diarrea	++	++	+	+
• Dolor abdominal	+	+	++	+
• Anorexia		+	+++	++
• Astenia, fatiga, miastenia	+	++	+++	
• Calambres musculares	+	+++		
• Pérdida de peso		+	+++	++
• Mareo, síncope	+	+	++	+
• Insomnio	+	+		

- **¿QUÉ FÁRMACO UTILIZAR?**

La eficacia de los inhibidores de la ACE es muy similar. Lo que determina la elección de uno u otro fármaco es la *mejor tolerabilidad* (menos efectos adversos) y la *farmacocinética más favorable*, que permite reducir el número de tomas al día.

Dosis altas son consistentemente más efectivas que dosis bajas. Con el tratamiento prolongado a dosis altas se observa un aumento de los efectos beneficiosos así como de los efectos adversos.

Uno de los efectos colaterales de los IACE es el aumento de la secreción gástrica, lo que aumenta el riesgo de úlcera o sangrado gástrico por lo que es conveniente asociar omeprazol al tratamiento.

- **¿A QUIÉN TRATAR?**

El candidato típico para el tratamiento con los IACE es el paciente ambulatorio con enfermedad de Alzheimer con un deterioro cognitivo leve-moderado. La demencia es su principal problema clínico; el resto de enfermedades concomitantes no han de ser severas o por lo menos predominantes. Los trastornos del comportamiento como síntomas psicóticos, agitación, insomnio significativo, apatía o depresión tampoco deben ser tan prominentes que se conviertan en el objetivo central del tratamiento.

Es necesario y extremadamente *importante* que haya una persona que *supervise la medicación*.

- **¿HASTA CUANDO TRATAR?**

El tratamiento puede mantenerse mientras exista un beneficio terapéutico para el paciente, o lo que es lo mismo, el tratamiento ha de suspenderse cuando no aporte ningún beneficio. Debido a la gran variabilidad de respuesta entre los pacientes el momento de la retirada es impredecible, como lo es el éxito del mismo de forma individual. Se ha visto sin embargo al suspender el tratamiento en enfermos en los que parecía no aportar ya más beneficio, un llamativo empeoramiento clínico.

No existen estudios controlados con placebo que evalúen los efectos del tratamiento más allá de 6 meses (a excepción de uno con donepezilo durante 12 meses). La duración óptima del tratamiento siendo éste eficaz es, hasta hoy día desconocida, pero en base a los estudios realizados podemos decir que de 6 a 12 meses.

Conclusión: La observación de una mínima mejoría o por lo menos el retraso en la progresión de

la sintomatología es motivo suficiente para mantener el tratamiento si éste es bien tolerado por el paciente.

- **¿CÚAL ES EL BENEFICIO CLÍNICO REAL?**

Después de los estudios realizados, la verdadera relevancia clínica de la eficacia del tratamiento con los IACE está todavía por determinar. Los estudios han sido realizados en una población no representativa del enfermo de Alzheimer con el que realmente nos encontramos y el efecto real a largo plazo está por estudiar. La utilidad clínica es un balance entre eficacia, seguridad y tolerancia. Hoy por hoy no hay estudios que comparen la acción de los IACE entre sí.

TRATAMIENTO DE LOS SÍNTOMAS NO COGNITIVOS

A. PRINCIPIOS GENERALES

Los trastornos del comportamiento en el paciente con demencia son muy prevalentes, muy angustiosos para el paciente y muy desconcertantes además de una gran carga para los cuidadores. Los síntomas y signos que traducen un trastorno del comportamiento son muy variables en cada enfermo a lo largo de la evolución de la demencia y en los distintos individuos entre sí (10).

Aunque no existe una relación uniforme entre la severidad de la demencia y los síntomas que aparecen, sí pueden señalarse unas *pautas generales*:

- En los *estadios iniciales* la depresión y la ansiedad son relativamente frecuentes así como la retracción social y la falta de iniciativa que podrían ser interpretadas como manifestaciones de la depresión pero actualmente se prefiere entenderlas como una entidad distinta, la apatía.
- En *estadios moderados* de progresión de la enfermedad la irritabilidad, las ilusiones delirantes y la agitación son más frecuentes.
- En *estadios avanzados* un comportamiento desinhibido o inapropiado, la repetición de acciones sin ningún objetivo, la agresividad o una apatía muy marcada son lo más habitual. (11)

Así mismo los *síntomas conductuales* pueden agruparse en :

- *Conductas no agresivas*: vagabundeo, caminar de un lado para otro, el entrometimiento, las conductas repetitivas, el quejarse y gimotear, las interrupciones verbales y las acciones para llamar la atención.

- *Conductas agresivas*: pegar, empujar, arañar, morder, chillar y dar patadas.

En el caso de conductas no agresivas debería considerarse la actuación sobre el entorno; por ejemplo distraer al paciente de su conducta, crear un entorno planificado, tranquilizar al paciente y ofrecer grupos de ayuda al cuidador (12). En los pacientes con conductas agresivas estos métodos pueden no ser suficientes y puede requerirse tratamiento farmacológico.

Para una **correcta aproximación al manejo de los trastornos del comportamiento** en el paciente con demencia debemos:

1. *Definir los síntomas «guía»*.– Se trata de definir el síntoma concreto que queremos tratar porque ocasiona un trastorno en la vida diaria del enfermo o de sus cuidadores. Por ejemplo que el paciente se quita la ropa en cualquier parte, o que tira los cubiertos por la ventana, que insulta a la gente por la calle, etc. De este modo el objetivo del tratamiento es claro: erradicar dicho síntoma, y la valoración de su efectividad es objetiva: consigue erradicarlo o no.
2. *Reevaluar los diagnósticos médicos*.– La agitación puede enmarcarse en el contexto de algunas enfermedades sistémicas como el hipertiroidismo, o ser secundaria a una retención aguda de orina etc.
3. *Reevaluar los diagnósticos neuropsiquiátricos*.
4. *Detectar y evitar los factores agravantes*.– Evitar la oscuridad total durante la noche manteniendo una pequeña luz encendida, respetar el entorno que al paciente le es familiar etc...
5. *Adaptarse a los déficits cognitivos específicos de cada paciente*.– Es decir, si el déficit principal de nuestro paciente hace referencia a las praxias, o a las gnosias o al área concreta a la que haga referencia, el enfoque diagnóstico y terapéutico se centrará en dicho déficit.
6. *Identificar factores psicosociales relevantes*.– Cambios de ubicación, muerte reciente del cónyuge, etc.
7. *Educar a los cuidadores*.
8. *Utilizar antipsicóticos específicos* según los síndromes psiquiátricos específicos.
9. En general considerar siempre un *tratamiento sintomático*:
 - Intentar siempre que sea posible el tratamiento no farmacológico.

- Utilizar fármacos con evidencia empírica de eficacia.
- «Start low, go slow (but go!)» es decir, empezar poco a poco, avanzar lentamente pero avanzar.
- Evitar la toxicidad y utilizar la dosis mínima eficaz.
- Retirar la medicación tras un periodo de tiempo adecuado y vigilar si hay recaída.
- La combinación de fármacos no está clara (13).

En resumen podemos decir que ante la presencia de trastornos del comportamiento en el curso de una demencia la *primera cuestión* a plantearse por tanto es la **causa** de los mismos: problemas orgánicos, yrogenia de los psicofármacos, etc.; en *segundo lugar* intentar la **aplicación de medidas no farmacológicas** y *por último*, planificar un **tratamiento con psicofármacos**. Al tratarse del paciente anciano es importante considerar la comorbilidad con otros procesos somáticos, las interacciones farmacológicas y la necesidad de dosificaciones menores, realizando incrementos y reducciones de las dosis de forma más lenta y atendiendo siempre a la posible aparición de efectos secundarios. (14)

Tres PREGUNTAS obligadas antes de iniciar el tratamiento son:

1. ¿cuál es el impacto de los síntomas?
2. los síntomas que presenta el paciente, ¿son susceptibles de mejorar con antipsicóticos?
3. ¿existen factores de comorbilidad que aumentan la probabilidad de presentar efectos adversos al tratamiento?

Una vez asumida la necesidad del tratamiento, éste debe basarse en el potencial daño que pueden causar los síntomas al paciente o a su cuidador. Por ejemplo, el paciente puede pensar que un familiar fallecido está viviendo en su casa. A menos que esto le produzca desasosiego, no precisa medicación. Las alucinaciones y delirios que no sean estresantes o amenazadoras generalmente pueden ser ignoradas o reconducidas. Por el contrario, si un paciente confunde a su cónyuge con un intruso y llama a la policía, o se niega a comer por si la comida está envenenada, la farmacoterapia es una opción razonable.

Los **antipsicóticos** son los fármacos de **primera elección**. La selección debería basarse en los datos clínicos publicados, la experiencia clínica y el perfil de seguridad. La experiencia clínica es abundante pero faltan estudios bien controlados sobre la eficacia de los antipsicóticos en pacientes con demencia. La elección del fármaco se basa en el perfil de efectos secundarios.

B. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LOS TRASTORNOS DEL COMPORTAMIENTO

B.1. *Neurolépticos*

Los fármacos antipsicóticos son los únicos que han demostrado eficacia en el control de los síntomas psicóticos en la demencia (15). En menor medida han demostrado también su utilidad para el control de la agitación y de otras alteraciones conductuales (16). No existen diferencias significativas en cuanto a la eficacia entre unos y otros, diferenciándose básicamente en su perfil de efectos secundarios.

Todos los fármacos antipsicóticos tienen un amplio abanico de efectos secundarios. Los más incisivos (*tipo haloperidol*) producen, con mayor frecuencia, síntomas extrapiramidales, que en algunos casos pueden exacerbar la propia agitación objeto del tratamiento (17). Algunos de los nuevos antipsicóticos como la *risperidona*, también pueden producir estos efectos, aunque se observan más raramente si se utilizan a dosis bajas (0,5-2,0mg/día).

Los antipsicóticos menos incisivos (*tipo tioridazina*) están más relacionados con el exceso de sedación, con la hipotensión ortostática (ambos efectos favorecen las caídas), con la confusión, el delirium, con el empeoramiento del estado cognitivo y con otros efectos anticolinérgicos periféricos (sequedad de boca y estreñimiento) (18).

Otra complicación especialmente frecuente en ancianos y en los enfermos con demencia es la aparición de discinesias tardías. (hasta 1/3 de los pacientes).

El síndrome neuroléptico maligno es menos frecuente pero potencialmente mortal. La agranulocitosis es la principal complicación del tratamiento con *clozapina* más frecuente en el paciente anciano y que exige la realización de recuentos hemáticos periódicos. Se puede asociar también a cuadros de importante hipotensión sobre todo al inicio del tratamiento. Por otra parte el riesgo de efectos extrapiramidales es mínimo por lo que

este fármaco podría resultar especialmente útil en el tratamiento de los síntomas psicóticos de pacientes demenciados con alta sensibilidad a estos efectos (enfermedad de Parkinson, la demencia por cuerpos difusos de Lewy).

La utilización de neurolépticos en forma retard se ha asociado a una mayor incidencia de disquinesias tardías en los pacientes ancianos. La dificultad para predecir su aparición y para controlarlos los hace especialmente desaconsejable para el paciente anciano con demencia.

Una vez elegido el antipsicótico con el perfil más adecuado, se recomienda iniciar el tratamiento con dosis bajas (0,5mg/día de haloperidol, 10-25mg/día de tioridazina, 0,5-1,0mg/día de risperidona ó 12,5mg/día de clozapina) e ir realizando incrementos sucesivos en función de la respuesta obtenida.

Las dosis máximas recomendadas para los pacientes ancianos son: 2-5 mg de haloperidol, 50-100 mg de tioridazina, 4-6 mg de risperidona, 75-100 mg de clozapina. (Tabla III).

Dado el periodo largo de semivida de estos fármacos, son útiles las dosis únicas nocturnas. En función del perfil sintomático pueden administrarse dosis repartidas dos o tres veces al día.

Lo habitual será la administración por vía oral. Puede utilizarse la vía intramuscular en casos de urgencia (crisis de agitación o de agresividad).

Resulta desaconsejable la administración sistemática de fármacos correctores, tipo biperidina, por su elevada acción anticolinérgica; en esos casos es preferible cambiar de grupo farmacológico.

Se debe revisar con frecuencia la evolución de los síntomas y la eventual aparición de efectos secundarios para intentar el control de la situación con la dosis mínima eficaz o incluso para replantearse la conveniencia del mismo.

TABLA III

CARACTERÍSTICAS DE ALGUNOS NEUROLÉPTICOS

FÁRMACO	DOSIS INICIAL	DOSIS MAX.	SEDACIÓN	HIPOTENSIÓN	SÍNTS. EXTRA-PIRAMIDALES	SÍNTS. ANTICOLINÉRGICOS
<i>Haloperidol</i>	0,5 mg/d	2-5 mg/d	Baja	Baja	Alta	Baja
<i>Risperidona</i>	0,5 mg/d	4-6 mg/d	Baja	Baja	Media	Baja
<i>Tioridazina</i>	10-25 mg/d	50-100 mg/d	Alta	Alta	Baja	Alta
<i>Olanzapina</i>	2,5-5 mg/d	5-10 mg/d	Alta	Alta	Baja	Baja
<i>Levopromazina</i>	10 mg/d	50 mg/d	Muy alta	Muy alta	Baja	Alta

CONCLUSIÓN: Los antipsicóticos atípicos como grupo farmacológico son mejor tolerados que los antipsicóticos típicos y secundariamente más eficaces. Existen modestas diferencias en lo que a efectividad se refiere dentro del grupo de los atípicos, aunque la significación de estas diferencias está por demostrarse con ensayo que comparen fármaco-fármaco.

B.2. Benzodiazepinas

Existen menos estudios controlados sobre la eficacia de las benzodiazepinas en el control de la agitación en los pacientes con demencia que sobre la de los neurolepticos (19). A pesar de ello parecen haber demostrado mayor eficacia que el placebo, aunque menos que los neurolepticos.

Las benzodiazepinas tienen una alta tasa de efectos secundarios como ataxia, confusión, sedación excesiva, y en algunos casos reacciones de ansiedad paradójica. Como consecuencia de la presentación de alguno de estos efectos secundarios o de la combinación de varios, se incrementa el riesgo de caídas.

El uso de benzodiazepinas puede resultar útil en los pacientes demenciados que presenten síntomas de ansiedad asociados a sus trastornos de conducta o en ocasiones en las que es preciso controlar el componente ansioso de forma puntual. En cualquier caso resultan preferibles las BDZs de semivida corta a las menores dosis eficaces posibles y durante el menor tiempo posible. Las de elección, ya que carecen de metabolismo hepático, son el *oxazepam* de 7,5-15mg/día en una a cuatro tomas diarias, y el *lorazepam* de 0,5-1mg cada 4-6h. El *alprazolam* puede ser bien tolerado por los pacientes ancianos (0,25-1,5mg/día en dos tomas al día). Las benzodiazepinas de semivida prolongada (*diazepam*, *clorazepato*) se han relacionado con una mayor incidencia de caídas en ancianos.

En cualquier caso, ha de respetarse siempre la norma de iniciar gradualmente la dosificación y hacer una retirada paulatinamente también.

B.3. Buspirona

Bien tolerada, requiere dos dosis al día y varias semanas para alcanzar niveles clínicamente beneficiosos. No hay mucha experiencia con este fármaco pero se apunta a un mayor uso del mismo en pacientes con agitación moderada asociada a ansiedad o irritabilidad, empezando con una dosis de 5mg dos veces al día incrementándola hasta un máximo diario de 40-60mg/día. Puede producir cefalea, mareos y fatiga. Asociada a los ISRS está descrito el síndrome serotoninérgico.

B.4. Anticonvulsivantes

Existen datos sobre la eficacia de la *carbamazepina* (20) y el *ácido valproico* en el tratamiento de la agitación en el paciente con demencia. Sin embargo, los efectos adversos observados en la población general como importantes (sedación, alteraciones hematológicas), disfunción hepática y alteraciones hidroelectrolíticas son más evidentes en la población anciana lo que limita de forma importante su uso. Son fármacos con alta tendencia a producir interacción con otros fármacos.

La carbamazepina puede administrarse entre dos y cuatro veces al día comenzando por 100mg/día hasta el control de los síntomas o hasta alcanzar concentraciones en sangre de 8-12ng/ml. Las dosis de mantenimiento para esta indicación oscilan entre 200-300mg/día. El valproato se administra en dos dosis diarias desde 125-250mg/día, con incrementos graduales en función de la respuesta clínica o hasta alcanzar concentraciones en sangre de 50-60ng/ml.

B.5. Otros agentes para el tratamiento de la agitación

Se han utilizado para el tratamiento de la agitación en algunas ocasiones los *betabloqueantes*. Los estudios son escasos y la incidencia de los efectos adversos (hipotensión, bradicardia, síndrome confusional, etc.) observados en la población general es mayor en el paciente anciano, no obstante su uso puede ser de utilidad cuando no se obtiene respuesta con los fármacos de primera línea.

La *trazodona* a dosis entre 50-300mg/día ha demostrado su utilidad para el tratamiento de la agitación en el paciente con demencia. Puede producir hipotensión postural, sedación y sequedad de boca. Se administra antes de acostarse, con una dosis de inicio de 25mg/día hasta un máximo de 100-250mg/día.

C. TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN EN EL PACIENTE CON DEMENCIA

La presencia de síntomas depresivos en el paciente con demencia es un hecho frecuente. Es de gran relevancia la valoración de la gravedad de los síntomas para valorar la conveniencia de iniciar un tratamiento antidepresivo y para distinguir los síntomas depresivos propiamente dichos de los debidos a la propia demencia (21).

La eficacia del tratamiento en estos pacientes está bien establecida en la experiencia clínica. Los estudios demuestran que ningún antidepresivo es superior a otro en eficacia y que los efectos adversos observados son los mismos a los de pacientes sin demencia. Pueden utilizarse *antidepresivos tricíclicos*

con bajo poder anticolinérgico como la *nortriptilina* y la *desipramina*, pero son más aconsejables los **ISRS** por su perfil de efectos secundarios más tolerable y su ausencia de acción anticolinérgica. La dosis a utilizar han de ser menores que las utilizadas en la población general.

D. TRATAMIENTO DE LOS PROBLEMAS DEL SUEÑO EN EL PACIENTE CON DEMENCIA

Los trastornos del sueño son frecuentes en el curso de las demencias. Antes de iniciar un tratamiento farmacológico no exento de riesgos, conviene instaurar las medidas para una correcta higiene del sueño: regularidad de los horarios, reducción de la sobreestimulación, restricción de líquidos al final del día, evitar las siestas diurnas, etc. Hay que valorar también la capacidad disruptiva real que el trastorno tiene sobre el paciente y/o cuidadores tratando farmacológicamente solo aquellos que sean un auténtico problema (22). Los estudios al respecto son escasos y poco concluyentes.

Se han utilizado neurolépticos a dosis bajas con buenos resultados especialmente en aquellos casos en los que el insomnio se asocia a confusión o agitación nocturna. El empleo de *benzodiazepinas* de semivida larga se asocia a una mayor incidencia de sedación diurna, empeoramiento del rendimiento cognoscitivo y de la incontinencia. Las de semivida corta (23) pueden ser especialmente útiles en las alteraciones del sueño puntuales, relacionadas con circunstancias de cambio en el entorno del paciente.

El *zolpidem* y el *clormetiazol* son útiles para inducir el sueño.

CONCLUSIÓN: Si existe un trastorno psiquiátrico de base se procurará dar un solo fármaco que ejerza una doble acción, es decir, si hay trastornos delirantes se administrará un antipsicótico, en el caso de existir depresión se optará por un antidepresivo de perfil sedativo y se utilizarán BDZs de acción corta si el síntoma principal es la ansiedad. En ausencia de síntomas psiquiátricos resultan útiles el *zolpidem* 5-10mg antes de acostarse o la *trazodona* 25-100mg.

BIBLIOGRAFÍA

- Winograd CH, Jarvik LF. Physician management of the demented patient. *J Am Geriatr Soc* 1986; 34:295-308.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Minimal State": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatry Res* 1975; 12:189-198.
- Tuokko H, Hadjistavropoulos T, Miller J, Beattie B. The clock test: A sensitive measure to differentiate normal elderly from those with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40:579-584.
- Pascual LF, Saz P, Larumbe R, Martínez-Lage P, Muruzábal J, Morales F. Estandarización en una población española de la escala ADAS (Alzheimer's Disease Assessment Scale). *Neurología* 1997; 12:238-244.
- Mayeux R, Sano M. Treatment of Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 1999; 341:1670-1678.
- Gracon SI, Knapp MJ, Berghoff WG. Safety of tacrine: clinical trials, treatment IND and postmarketing experience. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1998; 12:93-101.
- Rogers SL, Doody R, Mosh RX. Donepezil improves cognition and global function in Alzheimer's disease: a 15 week, double-blind, placebo-controlled study. *Arch Intern Med* 1998b; 158:1021-1031.
- Polinsky RJ. Clinical pharmacology of rivastigmine: a new generation acetylcholinesterase inhibitor for the treatment of Alzheimer's Disease. *Clin Ther* 1998; 20:634-647.
- Tariot PN, Solomon PR, Morris JC, et al. A 5 month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. *Neurology* 2000; 54:2269-2276.
- Devanand DP, Jacobs DM, Tang MX. The course of psychopathologic features in mild to moderate Alzheimer Disease. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54:257-263.
- Jost BC, Grossberg GT. The evolution of psychiatric symptoms in Alzheimer disease: A natural history study. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44:1078-1081.
- Raskind M. Evaluation and management of aggressive behavior in the elderly demented patient. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(suppl 15):45-49.
- Tariot PN, Ryan JM, Porsteinsson AP, Loy R, Schneider LS. Pharmacologic therapy for behavioral symptoms of Alzheimer's Disease. *Clin Geriatr Med* 2001; 17: 359-375.
- Marcha F, Goldsmith. Environmental Intervention Strategies for treatment of agitation in older persons with dementia. *JAMA* 1998; 279:1170.
- Consensus Statement of the American Association for geriatric Psychiatry, the Alzheimer's Association and the American Geriatrics Society. Diagnosis and Treatment of Alzheimer's disease and Related Disorders. *JAMA* 1997; 278:1363-1371.
- Schneider LS. Pharmacologic management of Psychosis in Demencia. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(suppl 8): 54-60.
- Maixner SM, Mellow AM, Tandon RV. The efficacy, safety and tolerability of antipsychotics in the elderly. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (suppl 8):29-41.
- Jeste DV, Rockwell E, Harris MJ, Lohr JB, Lacro J. Conventional versus newer antipsychotics in elderly patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 1999; 7:70-76.

19. Loy R, Tariot PN, Rosenquist K. Alzheimer's disease: Behavioral management. In Katz IR, Oslin D, Lawton MP: *Annual Review of Gerontology and Geriatrics: Focus on Psychopharmacologic Interventions in Late Life*. New York, Springer Publishing, 1999, pp136-194.
20. Tariot PN, Erb R, Podgorsky CA et al. Efficacy and tolerability of carbamazepine for agitation and aggression in dementia. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 54-61.
21. Tueth MJ. How to manage depression and psychosis in Alzheimer's disease. *Geriatrics* 1995; 50:43-49.
22. Satlin A. Sleep disorders in dementia. *Psychiatr Ann* 1994; 24:186-190.
23. Grad R. Benzodiazepines for insomnia in community dwelling elderly: a review of benefit and risk. *J Fam Pract* 1995; 41:473-481.