Manejo Farmacológico de la Agitación en Demencia: Revisión

Pharmacological Management of Agitation in Dementia: a Review

Gustavo Pössel[1], Jorge González-Hernández[2]

1. Interno de Medicina, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

2. Neurólogo, Hospital de Urgencia Asistencia Pública (HUAP), Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Resumen.

La demencia es un síndrome de múltiples etiologías caracterizado por un deterioro progresivo de las funciones cognitivas (memoria, lenguaje, función ejecutiva, entre otras).

Los síntomas neuropsiquiátricos de la demencia se manifiestan como alteraciones del comportamiento en distintas áreas y actividades. Dentro de las más disruptivas se encuentran la agitación y la agresividad, las que son factores pronósticos de estrés para el cuidador, violencia contra el paciente e institucionalización del mismo.

Entre las medidas farmacológicas para controlar la agitación se encuentran el uso de antipsicóticos típicos y atípicos, potenciadores cognitivos, antidepresivos, anticonvulsivantes y benzodiazepinas. El uso de éstos no coincide necesariamente con el paradigma de los psicofármacos frente a otras patologías psiquiátricas.

En la mayoría de los estudios se recomienda alcanzar la dosis óptima de medicamentos en forma gradual, con el fin de evitar efectos adversos, y reevaluar la necesidad de su mantención en forma periódica.

Actualmente la evidencia basada en metanálisis de dichos fármacos sólo apoya el manejo de los síntomas neuropsiquiátricos con risperidona y olanzapina (antipsicóticos atípicos). Los inhibidores de la colinesterasa presentan efectos positivos en forma consistente en múltiples trabajos, pero no hay estudios específicos para agitación.

Se requieren estudios randomizados de mayor poder para evaluar el uso de otros fármacos en el tratamiento de la agitación en demencia.

Introducción.

La demencia es un síndrome de múltiples etiologías caracterizado por un deterioro progresivo de la función cognitiva. Aunque el área más afectada es la memoria, otros dominios también se van afectando, entre ellos el lenguaje, las praxias, la percepción visual y la función ejecutiva. La mayoría de las causas de demencia son progresivas y

no reversibles, siendo la principal de ellas la enfermedad de Alzheimer (Harvey 2003, Lobo 2000, Kester 2009).

Se estima que hacia 2005 vivían en el mundo aproximadamente 24 millones de personas con demencia, cifra que se doblaría cada 20 años (Ferri 2005). Datos actualizados indican que al año 2009 esta población alcanzaba los 34.4 millones de personas, afectando principalmente a la tercera edad (Wimo 2010). En Chile, la prevalencia proyectada para 2010 es de aproximadamente 230.000 personas con demencia (Fuentes 2010). El impacto biopsicosocial de esta enfermedad en el paciente y sus cuidadores, sumado al importante costo económico para la sociedad, han impulsado el interés por encontrar tratamientos que disminuyan los síntomas, retarden o detengan la progresión, o en definitiva reviertan el daño (Connell 2001, Katona 2007, Wimo 2010).

La demencia presenta, junto con el deterioro de la función cognitiva, un conjunto de síntomas neuropsiquiátricos que pueden incluir: delirios, alucinaciones, agitación/agresividad, disforia, ansiedad, euforia, apatía, desinhibición, irritabilidad, comportamiento motor aberrante, alteraciones nocturnas del comportamiento y cambios alimentarios (Cummings 1997).

La agitación es un síntoma neuropsiquiátrico que se define principalmente como un trastorno conductual que implica agresión, hostilidad, gritos, hiperactividad o desinhibición (Small 1997). Es relevante notar que la agitación puede presentarse sin agresividad (Nordstrom 2007).

La agitación es frecuente en pacientes con demencia, llegando a presentarse hasta en un 30% de los casos (Lyketsos 2002). Se asocia en forma importante al agotamiento y a la depresión en los cuidadores del paciente (Victoroff 1998) y es un predictor importante de maltrato (Coyne 1993) e institucionalización (Kunik 2010), lo que lo transforma en un síntoma relevante del cuadro, que se hace necesario tratar.

Hasta la fecha, existe escasa información disponible acerca de las bases neuroquímicas de la agitación/agresividad. Sin embargo, en el caso de la enfermedad de Alzheimer, se ha propuesto la disminución de producción de glutamato en las cortezas frontal y cingulada como substratos regionales de este comportamiento. Alteraciones en los sistemas colinérgicos, noradrenérgicos y serotoninérgicos también han sido postuladas como gatillantes de síntomas neuropsiquiátricos en pacientes con demencia (Francis 2009).

El manejo de la agitación en la demencia incluye medidas farmacológicas y no farmacológicas. Dentro de las medidas farmacológicas se encuentran el uso de antipsicóticos típicos y atípicos, inhibidores de colinesterasa, anticonvulsivantes, estabilizadores del ánimo, antidepresivos y ansiolíticos (Rayner 2006). En general, aquellos agentes que reducen el tono dopaminérgico y noradrenérgico, y los que aumentan el tono serotoninérgico o GABAergico, reducirían la agitación (Lindenmayer 2000, Lanctôt 2001).

El objetivo de este trabajo revisar la evidencia actual sobre el manejo farmacológico de la agitación en la demencia, teniendo en consideración el mecanismo de acción de cada fármaco, su impacto sobre la reducción de los síntomas, efectos adversos y posología recomendada. El manejo de la agitación en el Síndrome Confusional Agudo (Delirium), no es objeto de esta revisión (Caneo 2009).

Antipsicóticos Típicos.

La acción principal de los neurolépticos típicos es la de antagonizar los receptores dopaminérgicos en el sistema nervioso central (SNC). Existen cinco subtipos, agrupados en dos familias: D1-D5 y D2-D3-D4. Dentro de los más abundantes del SNC se encuentra el receptor D2 (Bahena-Trujillo, 2000).

El haloperidol es un neuroléptico de alta potencia (cincuenta veces mayor a la de la clorpromazina), de la familia de las butirofenonas. Posee gran acción antidopaminérgica a nivel central (receptor D2) (Seeman 2002), lo que le confiere un efecto sedativo y una fuerte actividad contra la agitación psicomotora, el delirio y las alucinaciones. La sobre-sedación es un efecto adverso que se desprende de este mecanismo de acción.

Este fármaco también bloquea la acción dopaminérgica en las vías nigroestriatales (receptores D2), lo que probablemente explica la alta frecuencia de efectos extrapiramidales motores: distonías, acatisia, pseudoparkinsonismo y, con menor frecuencia, síndrome neuroléptico maligno y discinesia tardía. A nivel periférico, su acción antidopaminérgica favorece la relajación del esfínter gástrico.

El haloperidol presenta propiedades antihistamínicas y anticolinérgicas menores, por lo que efectos secundarios cardiovasculares como hipotensión, xerostomía o constipación, son infrecuentes. Por último, el haloperidol produce un aumento de la liberación de prolactina, lo que favorece la aparición de ginecomastia y galactorrea (Seeman 2002)

Una revisión de la base de datos Cochrane, actualizada hasta el año 2008, sugiere que el haloperidol presenta un beneficio modesto en la reducción del comportamiento agresivo en la demencia, pero no hay evidencia que respalde su uso para otras manifestaciones de la agitación. Se hace hincapié en la asociación del haloperidol con los efectos adversos ya descritos. Finalmente, éste estudio confirma que el haloperidol no debe usarse en forma rutinaria en el tratamiento de la agitación en pacientes con demencia (Lonergan 2009). La dosis utilizada en los estudios fue de 1.2 a 3.5 miligramos al día, vía oral (Sink 2005).

Otro antipsicótico típico, la tioridazina (fenotiazina), presenta un efecto reductor de la ansiedad, pero no ha demostrado beneficio clínico global para los pacientes y se asocia a efectos adversos importantes, por lo que no se recomienda su uso en agitación en demencia (Kirchner 2001).

Cabe destacar el mayor riesgo de eventos cerebrovasculares adversos y de la mortalidad en pacientes tratados con antipsicóticos tanto típicos como atípicos (Herrmann 2007).

Es importante mencionar que para el tratamiento de la demencia por cuerpos de Lewy debe evitarse el uso de neurolépticos, ya que su uso en estos pacientes puede gatillar un Síndrome Neuroléptico Maligno, caracterizado por rigidez muscular, fiebre, alteraciones autonómicas, agitación, delirium, coma y riesgo de muerte (Sink 2005).

Antipsicóticos Atípicos.

El mecanismo de acción de los antipsicóticos atípicos difiere del de los neurolépticos típicos al presentar valores mayores para sus constantes de disociación respecto de los receptores dopaminérgicos D2. Esto implica mayor tiempo de actividad, lo que es medible con tomografía de emisión de positrones: mientras que el haloperidol puede

encontrarse unido en forma constante a receptores D2 en imágenes con 24 horas de diferencia, la ocupación de receptores D2 por clozapina o quetiapina prácticamente desaparece en el mismo lapso. Esto explicaría por qué los antipsicóticos atípicos presentan mucha menor frecuencia de efectos adversos extrapiramidales y sobre la secreción de prolactina (Seeman 2002, Weiden 2007). Se postula que el mecanismo de acción de estos fármacos radicaría en su acción antagónica sobre receptores serotoninérgicos (5-$HT2_A$) simultánea al bloqueo dopaminérgico. Sin embargo, un estudio muestra que aunque la mayoría de los receptores 5-$HT2_A$ se bloquean rápidamente a bajas dosis de neurolépticos atípicos, las dosis a las cuales ocurre este fenómeno se encuentran bajo las necesarias para aliviar los estados de psicosis (Seeman 2002).

En un metanálisis realizado en 2006 se concluyó que la risperidona en dosis de uno a dos miligramos al día tenía un efecto significativo sobre la agitación en pacientes con enfermedad de Alzheimer. No se detectaron diferencias de resultado entre ambas dosis. Dentro de los efectos adversos que se presentaron significativamente en pacientes recibiendo risperidona se encontraron infecciones respiratorias y urinarias, caídas, dolor (más frecuente en dosis de 2 miligramos al día), desórdenes extrapiramidales, edema, fiebre, incontinencia urinaria, marcha alterada, astenia y eventos cerebrovasculares adversos. El mismo metanálisis mostró que la olanzapina en dosis de entre cinco y diez miligramos al día redujo significativamente la agitación en una cohorte de pacientes con enfermedad de Alzheimer, demencia vascular y demencia mixta (Ballard 2006).

La olanzapina intramuscular en dosis de 2.5 a 5 miligramos demostró ser efectiva en el manejo de agitación aguda en pacientes con demencia en un estudio realizado en 2002 (Meehan 2002).

Efectos adversos asociados a la administración de olanzapina fueron incontinencia urinaria, marcha alterada, fiebre, somnolencia y hostilidad (con dosis inferiores a cinco miligramos al día) (Ballard 2006).

Los estudios con quetiapina y aripiprazol no consideraron la agitación como objetivo a medir. Ningún estudio con amisulpirida, sertindol o zotepina reunió los criterios para ser aceptado en el metanálisis mencionado (Ballard 2006).

En 2007 se publicó un estudio que demostró la efectividad de dosis de 200 miligramos diarios de quetiapina para el manejo de la agitación en pacientes con demencia. La dosis máxima se alcanzó a los ocho días de tratamiento. En el estudio se detectó una mayor mortalidad en pacientes recibiendo quetiapina que placebo (Zhong 2007).

Activadores Cognitivos.

Los inhibidores de la acetilcolinesterasa han sido estudiados especialmente para el tratamiento de los síntomas cognitivos en la demencia, obteniéndose información sobre los síntomas conductuales sólo como objetivo secundario.

Su efecto disminuye, por diversos mecanismos, la degradación del neurotransmisor acetilcolina en el sistema nervioso central, el cual se asocia a la memoria (Birks 2006).

La rivastigmina actúa con gran afinidad por la forma enzimática G1 de la acetilcolinesterasa, la cual predomina en pacientes con demencia. Se trata de una droga

segura por su escasa interacción con otros medicamentos, y su disponibilidad permanece casi inalterada ante disfunción hepática o renal. Dos estudios realizados con rivastigmina, que tienen como uno de sus objetivos evaluar el impacto sobre los síntomas neuropsiquiátricos en pacientes con demencia no demuestran diferencia significativa sobre el placebo. Los estudios se implementaron con la administración del medicamento en cápsulas (dosis de 6 a 12 miligramos/día) y parches transdérmicos (dosis de 9.5 a 17.4 miligramos/día). Hubo mayor frecuencia de efectos adversos tales como nauseas, vómitos y diarrea, con el uso de dosis elevadas (6 a 12 miligramos al día). El uso de parches transdermicos redujo la ocurrencia de efectos adversos. (Birks 2009).

Otro inhibidor de la acetilcolinesterasa, el donepezil, se asoció a un menor número de efectos adversos que la rivastigmina. Además de la utilidad para los síntomas cognitivos y las actividades de la vida diaria, se observó una disminución discreta en la presentación de los síntomas conductuales en pacientes con demencia. Las dosis de donepezil utilizadas fluctuaron entre los 5 y los 10 miligramos al día (Birks 2006).

La memantina es un antagonista de baja afinidad del receptor de glutamato de tipo N-metil-D-aspartato (NMDA), cuyo mecanismo de acción en la demencia (por enfermedad de Alzheimer o vascular) sería la reducción de la excitotoxicidad por L-glutamato a nivel central. El glutamato es un neurotransmisor involucrado en los mecanismos de memoria, aprendizaje y plasticidad neuronal (Cacabelos 1999), pero su actividad excesiva produce muerte neuronal, en parte mediada por activación de los receptores NMDA. Existe evidencia que indica que la memantina tendría un discreto efecto preventivo de la agitación en pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada a severa, pero no se ha demostrado su utilidad en pacientes que ya presentan agitación. Las dosis utilizadas en los estudios fluctuaron entre los 10 y los 30 miligramos al día (McShane 2006).

Anticonvulsivantes.

El ácido valproico es un estabilizador del ánimo y anticonvulsivante utilizado desde hace alrededor de una década en el manejo de la agitación en demencia, postulándose como mecanismos de acción un aumento del neurotransmisor ácido gama butírico (GABA) (Lonergan 2009).

Si bien cinco estudios demuestran bajo riesgo de efectos adversos a bajas dosis, ninguno demuestra utilidad superior al placebo en términos de reducción de la agitación en pacientes con demencia. Más aún, al aumentar la dosis del medicamento (1000 mg al día) aparecen efectos secundarios en frecuencia prohibitiva para su uso (somnolencia, trombocitopenia, infecciones). Las dosis utilizadas en los estudios fluctúan entre los 480 hasta 1000 miligramos al día, en dosis titulada hasta alcanzar el máximo (Lonergan 2009).

No existe evidencia actual, por lo tanto, que respalde el uso de ácido valproico en la agitación en demencia (Lonergan 2009).

Otra droga de esta familia, la carbamazepina, ha sido escasamente estudiada en ensayos randomizados con resultados contradictorios (Sink 2005).

Antidepresivos.

La trazodona es un compuesto psicoactivo con propiedades antidepresivas y sedantes, cuyo mecanismo de acción involucra un efecto dual agonista/antagonista sobre receptores de serotonina, junto con una inhibición moderada de la recaptura de dicho neurotransmisor. Los estudios realizados con dosis de trazodona de entre 50 a 300 miligramos diarios, revisados en un meta-análisis de 2004, no mostraron evidencia suficiente para respaldar su uso en el manejo de la agitación en pacientes con demencia (Martinón-Torres 2004).

El citalopram, un inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina, demostró en un estudio ser superior al placebo en cuanto a la reducción de síntomas neuropsiquiátricos, incluyendo agitación/agresividad. La dosis utilizada fue de 20 miligramos diarios. (Pollock 2002).

Un estudio publicado en 2002 indicó que aquellos pacientes con demencia tratados con sertralina presentaron una tendencia a menor frecuencia de comportamientos agresivos y agitación. Sin embargo, más estudios se requieren para confirmar dichos resultados (Lanctôt 2002).

El uso de antidepresivos tricíclicos (imipramina, clomipramina) produjo una disminución significativa en las habilidades cognitivas de los pacientes tratados, por lo que no se recomiendan (Herrmann 2007).

Benzodiazepinas.

Dada su conocida tendencia a producir sedación, caídas, dependencia y tolerancia, la mayoría de las guías ha relegado el uso de las benzodiazepinas a situaciones puntuales como el control de la agitación aguda mientras se implementa otra medida. Un estudio publicado en 2002 que comparó el uso de olanzapina intramuscular en dosis de 2.5 y 5 miligramos, lorazepam oral de un miligramo y placebo en pacientes con demencia cursando agitación aguda demostró que ambos medicamentos eran igual de efectivos en reducir el estado de agitación a las dos horas de ser administrados, sin gran diferencia en cuanto a efectos adversos. Sin embargo, el efecto de la olanzapina fue superior al del placebo a las 24 horas de administrada, en contraste con el lorazepam, por lo que la recomendación es al uso de olanzapina sobre el de lorazepam (Meehan 2002).

Conclusiones.

-La demencia es una patología de alta prevalencia en el mundo, que afecta principalmente a la tercera edad y tiene un importante impacto en términos sociales y económicos, tanto para el paciente, como para sus familias y para los sistemas de seguridad social.

-Los antipsicóticos (especialmente atípicos) son los fármacos con mejor evidencia para el control de la agitación en las demencias, sin embargo su beneficio debe ser sopesado con el potencial riesgo de efectos adversos y mortalidad.

-Los potenciadores cognitivos parecen una opción adecuada para pacientes con agitación leve, pero no hay evidencia para casos más severos.

-Agentes potenciales de segunda línea son la carbamazepina, trazodona y citalopram.

-Las benzodiazepinas debieran reservarse para situaciones puntuales, tales como la realización de un procedimiento.

-En general, el tratamiento debe ser implementado en forma gradual, titulando las dosis hasta llegar al efecto deseado. Todo tratamiento farmacológico de la agitación en demencia debe ser reevaluado en forma periódica, balanceando los beneficios del mismo contra sus efectos adversos.

-Se requieren más estudios sobre tratamientos farmacológicos de la agitación en demencia, especialmente considerando que la mayoría de las drogas actuales presenta bajos beneficios en contraste con sus efectos adversos.

Referencias

Aupperle P. **Management of aggression, agitation, and psychosis in dementia: Focus on atypical antipsychotics.** *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2006; 21; 101.

Bahena-Trujillo R; Flores G; Arias-Montaño JA. **Dopamina: síntesis, liberación y receptores en el Sistema Nervioso Central.** *Rev Biomed.* 2000; 11:39-60.

Ballard CG; Waite J; Birks J. **Atypical antipsychotics for aggression and psychosis in Alzheimer's disease.** *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1.

Birks J, Harvey RJ. **Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease**. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD001190. DOI: 10.1002/14651858.CD001190.pub2.

Birks J, Grimley Evans J, Iakovidou V, Tsolaki M. **Rivastigmine for Alzheimer's disease.** *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2 (updated September 8, 2008).

Cacabelos R; Takeda M; Winblad B. **The glutamatergic system and neurodegeneration in dementia: Preventive strategies in Alzheimer's disease.** *International Journal of Geriatric Psychiatry.* 1999;14:3–47.

Caneo C, González-Hernández J. **Guía clínica para el manejo del Delirium, de acuerdo a los recursos del Hospital de Urgencia Asistencia Pública.** Memoriza.com 2009; 4:36-46

Connell CM; Janevic MR; Gallant MP. **The costs of caring: impact of dementia on family caregivers.** *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2001 Winter;14(4):179-87.

Coyne AC; Reichman WE; Berbig U. **The relationship between dementia and elder abuse.** *Am J Psychiatry*. 1993;150: 643-646.

Cummings JL. **The Neuropsychiatric Inventory: Assessing psychopathology in dementia patients.** *Neurology.* 1997;48:10S-16S.

Ferri CP; Prince M; Brayne C; *et al.* **Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study.** *Lancet.* 2005 Dec 17;366(9503):2112-7.

Francis PT. **Altered glutamate neurotransmission and behaviour in dementia: evidence from studies of memantine.** *Curr Mol Pharmacol.* 2009 Jan;2(1):77-82.

Fuentes P; Donoso A; Schalasky A, *et al.* **Guía Clínica: Trastornos Cognitivos y Demencia en el Adulto Mayor.** *Servicio de Salud de Coquimbo: Jornada sobre el Adulto Mayor.* 25 de abril de 2006.
Disponible en Internet al 21 de marzo de 2010 en:
http://www.sscoquimbo.cl/ver3/programas/adulto_mayor/G.C.Demencia%20ultima%20version.doc

Harvey RJ; Skelton-Robinson M; Rossor MN; *et al*. **The prevalence and causes of dementia in people under the age of 65 years.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003;74:1206–9.

Herrmann N; Lanctôt K. **Pharmacologic Management of Neuropsychiatric Symptoms of Alzheimer Disease.** *The Canadian Journal of Psychiatry.* Can J Psychiatry. 2007 Oct;52(10):630-46.

Katona C; Livingston G; Cooper C; *et al.* **International Psychogeriatric Association consensus statement on defining and measuring treatment benefits in dementia.** *International Psychogeriatrics.* 2007, 19:3, 345–354.

Kester MI; Scheltens P. **Dementia: The Bare Essentials.** *Pract Neurol* 2009;9:241-251.

Kirchner V; Kelly CA; Harvey RJ. **Thioridazine for dementia (Review).** *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2001, Issue 4 (updated April 1, 2009).

Kunik ME; Snow AL; Davila JA; et al. **Consequences of aggressive behavior in patients with dementia.** *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2010 Winter;22(1):40-7.

Lanctôt K; Herrmann N; Mazzotta P. **Role of Serotonin in the Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia.** *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 13:5-21, February 2001.

Lanctôt KL; Herrmann N; van Reekum R; *et al.* **Gender, aggression and serotonergic function are associated with response to sertraline for behavioral disturbances in Alzheimer's disease.** *Int J Geriatr Psychiatry.* 2002;17:531–541.

Lindenmayer JP. **The pathophysiology of agitation.** *J Clin Psychiatry*. 2000;61(suppl 14):5-10.

Lipton SA. **The molecular basis of memantine action in Alzheimer's disease and other neurologic disorders: low-affinity, uncompetitive antagonism.** *Curr Alzheimer Res.* 2005 Apr;2(2):155-65.

Lobo A; Launer LJ; Fratiglioni, *et al*. **Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborate study of population-based cohorts. Neurologic diseases in the elderly research group.** *Neurology.* 2000;54(Suppl 5):S4–9.

Lonergan E; Luxenberg J; Colford JM; Birks J. **Haloperidol for agitation in dementia.** *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2002, Issue 2 (updated September 11, 2008).

Lonergan E; Luxenberg J. **Valproate preparations for agitation in dementia.** *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3 (updated October 2008).

Lyketsos CG; Lopez O; Jones B; *et al.* **Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study.** *JAMA.* 2002 Sep 25;288(12):1475-8.

Martinón-Torres G; Fioravanti M; Grimley Evans J. **Trazodone for agitation in dementia.** *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2004, Issue 3 (updated April 2008).

McShane R; Areosa Sastre A; Minakaran N. **Memantine for dementia.** *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2006, Issue 2.

Nordstrom K; Allen MH. **Managing the acutely agitated and psychotic patient.** *CNS Spectr.* 2007 Oct;12(10 Suppl 17):5-11.

Pollock BG; Mulsant BH; Rosen J, *et al.* **Comparison of citalopram, perphenazine, and placebo for the acute treatment of psychosis and behavioral disturbances in hospitalized, demented patients.** *Am J Psychiatry.* 2002;159:460–465.

Rayner AV; O'Brien JG; Schoenbachler B. **Behavior Disorders of Dementia: Recognition and Treatment.** *Am Fam Physician.* 2006;73:647-52, 653-4.

Seeman P. **Atypical antipsychotics: mechanism of action.** *Can J Psychiatry.* 2002 Feb;47(1):27-38.

Sink KM; Holden KF; Yaffe K. **Pharmacological Treatment of Neuropsychiatric Symptoms of Dementia: A Review of the Evidence.** *JAMA.* 2005;293(5):596-608.

Small GW; Rabins PV; Barry PP; Buckholtz NS *et al.* **Diagnosis and treatment of Alzheimer disease and related disorders. Consensus statement of the American Association for Geriatric Psychiatry, the Alzheimer's Association, and the American Geriatrics Society.** *JAMA.* 1997 Oct 22-29;278(16):1363-71. (Cita extraída de presentación de González-Hernández, SONEPSYN 2009.)

Victoroff J; Mack WJ; Nielson KA. **Psychiatric complications of dementia: impact on caregivers.** *Dement Geriatr Cogn Disord.* 1998 Jan-Feb;9(1):50-5.

Weiden PJ. **EPS profiles: the atypical antipsychotics are not all the same.** *J Psychiatr Pract.* 2007 13 (1): 13–24.

Wimo A; Winblad B; Jönsson L. **The worldwide societal costs of dementia: Estimates for 2009.** *Alzheimers Dement.* 2010 Mar;6(2):98-103.

Zhong K; Tariot PN; Mintzer J; *et al.* **Quetiapine to treat agitation in dementia: a randomized, double-blind placebo-controlled trial.** *Curr Alzheimer Res.* 2007;4:81–93.