

Uso de psicofármacos y carga sedativa en pacientes adultos con y sin Demencia

María Lucía Rattagan

Médica Neuróloga

Departamento de Neurología, Sanatorio de la Trinidad Mitre, Buenos Aires, CABA

E-Mail: neurologiamitre@gmail.com

Darío Lisei

Galeno J. Rojas

Gabriel Gustavo Persi

Virginia Laura Parisi

Martín López Vicchi

Gustavo Da Prat de Magalhaes

María Bres Bullrich

Emilia Mabel Gatto

Resumen

Las drogas sedativas se asocian con mayor deterioro cognitivo e incremento de la mortalidad. La carga sedativa (CS) es la exposición acumulativa a múltiples drogas con propiedades sedativas. *Objetivo:* Describir el uso de psicofármacos y la CS en pacientes ≥ 65 años con (PcD) y sin demencia (PsD). *Material y métodos:* Estudio descriptivo transversal entre 2014-2015 (Sanatorio Trinidad Mitre), en pacientes hospitalizados mayores de 65 años. Se emplearon el Sistema de Clasificación Anatómica, Química y Terapéutica de la OMS y el modelo de Linjakumpu. *Resultados:* Analizamos 152 PsD y 35 PcD, edad media 80.8 ± 8.42 años. El 44.39% del total evidenció polifarmacia; 62.86% en PcD y 40.13% en PsD ($p=0.0147$). Al menos un psicotrópico/sedativo se identificó en 40.64% de la muestra; con mayor prevalencia en PcD respecto de PsD (60% vs 36.18%- $p=0.0097$). La CS global fue 1.32 ± 1.59 ; 2.14 en PcD y 1.13 en PsD ($p<0.001$). Los antipsicóticos atípicos y benzodiazepinas fueron los psicofármacos más empleados en PcD (51.43% y 40%, respectivamente). *Conclusiones:* En nuestra muestra encontramos una alta prevalencia de polifarmacia, empleo de drogas psicotrópicas/sedativas y CS. Esta situación fue mayor en PcD. Estos hallazgos resaltan la importancia de implementar estrategias para racionalizar el uso de drogas sedativas en los pacientes añosos.

Palabras clave: Demencia - Fármacos - Psicotrópicos - Carga sedativa.

RATIONAL USE OF PSYCHOTROPIC MEDICATIONS AND SEDATIVE LOAD IN OLDER ADULTS WITH AND WITHOUT DEMENTIA.

Abstract

Sedative drugs use has been associated with more cognitive impairment and increased mortality. Sedative load refers to cumulative exposure to multiple drugs with sedative properties. *Objective:* Describe the use of psychotropic drugs and sedative load in older adults with and without dementia. *Material and methods:* We conducted a cross-sectional study from 2014-2015 (Sanatorio Trinidad Mitre), in hospitalized patients older than 65 years old. Drugs were classified according to the WHO ATC system. The sedative load of drugs was calculated using the Linjakumpu model. *Results:* 152 PsD and 35 PcD patients were registered, mean age 80.8 ± 8.42 . Polypharmacy was present in 44.39% being higher in patients with dementia than without dementia (62.80% vs 40.13%, $p=0.0147$). In 40.64% at least one psychotropic/sedative medication was used, greater in PcD (60% vs 36.18%, $p=0.0097$). The CS was: 1.32 ± 1.59 ; 2.14 in PcD and 1.13 in PsD ($p<0.001$). Atypical antipsychotics and benzodiazepines were the most common (51.43 and 40% respectively) in patients without dementias. *Conclusion:* we evidenced a high level of prescription psychotropic or sedative drugs, mostly in patients with dementia. In those, the sedative load was greater. This finding highlights the importance of implementing strategies to optimize sedative drug use among older people.

Keywords: Dementia - Drugs - Psychotropic - Sedative load.

Introducción

La proporción de población adulta mayor está en aumento y esto representa una tendencia global. Se estima que hacia el año 2050, el 22% de la población mundial estará compuesta por mayores de 60 años (1). El aumento progresivo en la expectativa de vida se asocia a mayor morbilidad y, en general, mayor consumo de medicamentos, por lo que la polifarmacia es un escenario cada vez más frecuente en esta población (2, 3).

La polifarmacia y los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos que se presentan en pacientes adultos incrementan el riesgo de padecer reacciones no deseadas (RND) por fármacos e interacciones peligrosas (4, 5, 6). Los mecanismos involucrados en el desarrollo de las mismas son múltiples, tales como la disminución de la motilidad y flujo sanguíneo gastrointestinal, el aumento del pH gástrico, cambios en el volumen de distribución de la droga, disminución de los niveles de albúmina, disminución de la actividad metabólica hepática (principalmente del sistema enzimático CYP450 con mayor compromiso de las reacciones de fase 1), disminución del filtrado glomerular (dado por disminución del flujo y masa renal, menor número de nefronas funcionales, etc.) así como cambios en la expresión y actividad de la glicoproteína-P, por lo cual el cerebro estaría expuesto a altos niveles de fármacos y toxinas en los sujetos de edad avanzada, aunque no hay datos concluyentes sobre esto último (7, 8).

En dicho contexto, una población con mayor riesgo de padecer efectos adversos de drogas psicotrópicas y sedativas son los pacientes con demencia. Estos pacientes tendrían una tendencia a no reportar síntomas comunes y habría un sub-registro de RND neuropsiquiátricas asociadas a psicotrópicos por parte de los profesionales de la salud, quienes frente a esta situación aumentarían la prescripción de los mismos en esta población (9, 10).

Los pacientes con demencia son particularmente vulnerables y fue reportado un aumento de la mortalidad con el uso de algunos psicofármacos (11-16). En nuestro país contamos con escasa información en cuanto al perfil de prescripción de psicofármacos en pacientes con demencia. Sin embargo, fue publicado recientemente que una gran cantidad de medicamentos están siendo recetados sin un claro sustento científico. Concluyendo que el mal uso de medicamentos en pacientes con demencia puede incrementar los gastos en salud (17, 18).

Referimos como *fármacos psicotrópicos* a aquellos productos farmacéuticos capaces de influenciar las funciones psíquicas por su acción sobre el sistema nervioso central, produciendo cambios temporales en la percepción, el ánimo, el estado de conciencia y el comportamiento; y *fármacos o drogas sedativos (DS)* designa aquellas drogas prescritas con la intención de causar sedación, así como aquellas en las que esto constituye un efecto secundario frecuente o un efecto adverso (19).

En los últimos años, ha habido un creciente interés en el desarrollo de escalas que permitan cuantificar la toxicidad de los fármacos, con el objeto de poder evaluar la carga global de los mismos en cada paciente, principalmente en lo que respecta a psicotrópicos (20).

El efecto acumulativo de múltiples fármacos con propiedades sedativas ha sido llamado en la literatura *carga sedativa (CS)* (21). Un modelo de CS fue sugerido por Linjakumpu T y col. en el año 2003, con el objetivo de cuantificar el efecto acumulativo de la prescripción de múltiples drogas sedantes (22).

De todo esto se deduce lo complejo de la prescripción de fármacos en el adulto mayor, donde la CS y la sobreutilización de psicotrópicos son dos de los aspectos más relevantes. En el presente estudio describiremos el uso de drogas psicotrópicas y sedativas y la CS en pacientes adultos mayores de nuestro medio, con un enfoque particular en pacientes con demencia.

Objetivos

Describir el uso de fármacos psicotrópicos, polifarmacia y CS en pacientes adultos mayores internados en el Sanatorio Trinidad Mitre.

Analizar estas variables en los pacientes con demencia (PcD) y sin demencia (PsD).

Pacientes y métodos

Se llevó a cabo un estudio descriptivo de corte transversal, durante el período comprendido entre octubre del año 2014 y marzo del 2015 en el Sanatorio Trinidad Mitre, siendo el mismo un establecimiento de salud privado de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA). Se identificaron 187 pacientes mayores de 65 años que requirieron internación en sala general, registrando la medicación habitual al momento del ingreso y variables clínicas. Los datos fueron recabados diariamente, según lo descrito en la ficha de ingreso de cada historia clínica.

Se interpretó como *polifarmacia* el consumo simultáneo de 5 fármacos o más.

Se consideró *paciente con demencia* a quienes: 1) presentaban diagnóstico conocido previo a la internación y 2) quienes estaban bajo tratamiento con fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa (17, 23).

Criterios de inclusión: pacientes mayores de 65 años internados en sala general por causa clínica aguda.

Criterios de exclusión: pacientes menores de 65 años, pacientes internados por cirugías programadas, pacientes internados de los que no se tenía referencia de antecedentes clínicos ni medicación habitual. Las drogas psicotrópicas se clasificaron según el Sistema de Clasificación Anatómica, Química y Terapéutica (ATC) de la OMS en: antipsicóticos (ATC-N05A), antidepresivos (ATC-N06A), benzodiazepinas (ATC-N05B) e hipnóticos no benzodiazepínicos (ATC-N05C) (24).

Se calculó la CS de cada paciente mediante un modelo de cuatro grupos utilizado previamente en la literatura por Linjakumpu y col (22). Grupo 1: DS primarias (asignándose un valor de 2 puntos); Grupo 2: drogas que producen sedación como principal efecto secundario (asignándose un valor de 1 punto); Grupo 3: drogas que producen sedación como potencial efecto adverso y Grupo 4: drogas sin conocimiento sobre sus propiedades sedativas (sin recibir puntuación el uso de fármacos per-

tenecientes a los últimos dos grupos). La CS se obtuvo mediante la suma del puntaje correspondiente a cada droga recibida por cada paciente. Los pacientes fueron clasificados en: no usuarios de sedantes (= 0, sin carga sedativa), usuarios de algunos fármacos sedantes (= 1-2, baja carga sedativa) y usuarios con alta carga sedativa (≥ 3 , alta carga sedativa).

Este estudio fue realizado acorde a la normativa de las Buenas Prácticas Clínicas de la ICH, última revisión de 1964 de la Declaración de Helsinki. Debido al diseño del mismo, no se ha requerido la aprobación explícita de un comité ético de investigación científica, aunque se ha respetado escrupulosamente en todo momento la confidencialidad de los datos utilizados, de manera que se garantizase el anonimato de los pacientes. Para ello, los datos se han volcado de una vez en la base de datos, sin contener identificadores directos de su correspondencia con los pacientes.

Se realizó estadística descriptiva y testeo no paramétricos, empleándose Test de Mann-Whitney para com-

parar variables cuantitativas entre dos grupos y Test de Chi Cuadrado, con correcciones de Fisher, para variables dicotómicas. Se empleó el paquete estadístico G-Stat 2.0. Se consideraron valores estadísticamente significativos aquellos con $p < 0.05$.

Resultados

Se analizaron 187 pacientes, con una edad media de 80.8 ± 8.42 años, 100 (53%) mujeres (Tabla 1). Un total de 35 pacientes (18.72%) presentaban diagnóstico de PcD, con una edad media ligeramente mayor que los PsD, (83.68 vs 80.11 ; $p=0.0751$). La media del tiempo de internación fue 12.75 ± 17.5 días, presentando un paciente un período de internación inusualmente largo (195 días), por lo que fue excluido de los cálculos referidos a tiempo de internación.

Las causas de internación se encuentran expuestas en la Figura 1.

Figura 1. Días de internación según causa de internación.

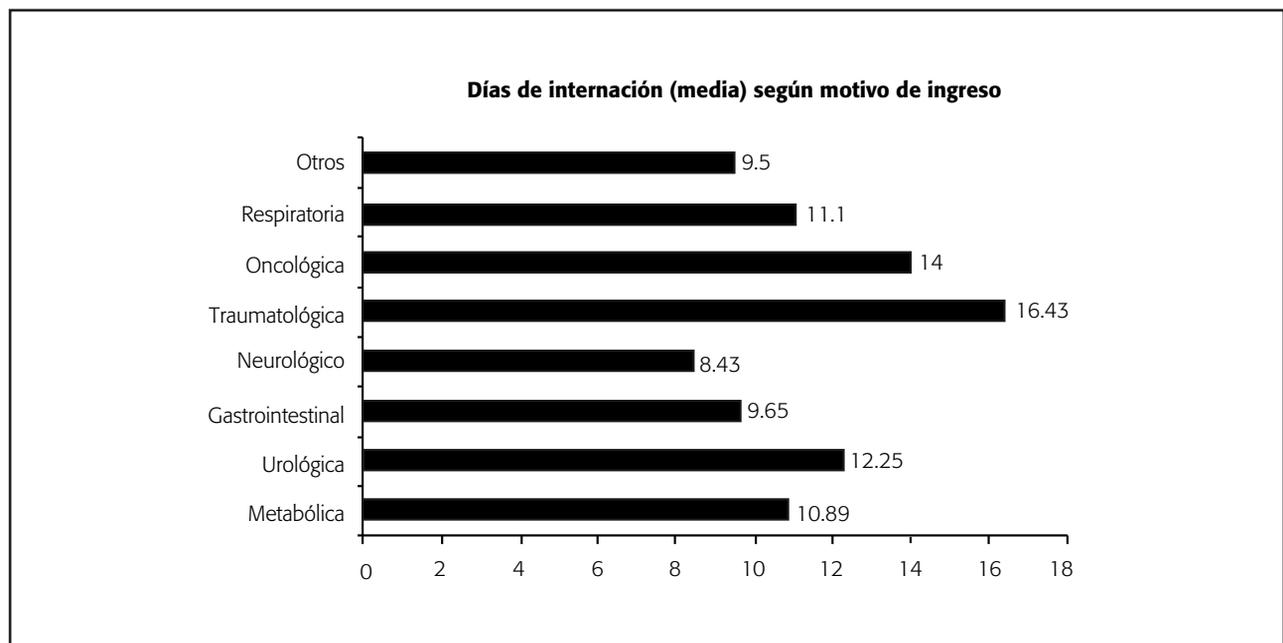


Tabla 1. Características demográficas de la población estudiada.

Variable	Total de Pacientes (n=187)	Pacientes con demencia (n= 35)	Pacientes sin demencia (n= 152)	P
Edad (años)	80.8+/-8.42	83.34+/-6.13	80.19+/-6.13	0.0751
Sexo n (%)				
Hombres	87 (47%)	12 (34.29%)	75 (49.34%)	
Mujeres	100 (53%)	23 (65.71%)	77 (50.66%)	0.1633

Los pacientes que ingresaron por causa traumato-lógica presentaron una media de días de internación más prolongada con respecto al resto de las causas (16.43 ± 9.31 vs 10.69 ± 9.31 días; $p=0.0243$). En este grupo de pacientes no se evidenció diferencia significativa en cuanto a la carga sedativa, uso de benzodiazepinas y presencia de polifarmacia con respecto a otras causas de internación.

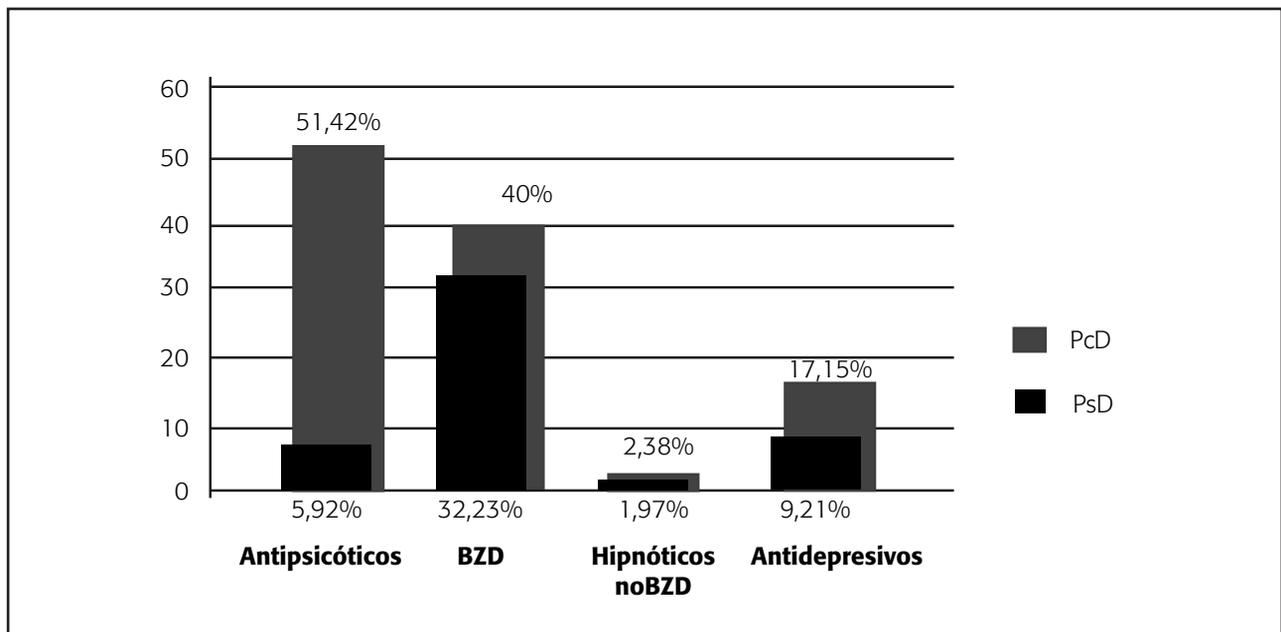
Ochenta y tres pacientes (44.39%) presentaron polifarmacia, siendo mayor en PcD que en PsD (62.86 vs. 40.13%, Chi cuadrado $p=0.0147$). Aquellos pacientes

con polifarmacia cursaron internaciones más prolongadas (Media de días 13.18 vs 9.52 $p=0.0044$).

Del total de la muestra, 99 pacientes (53%) presentaban al menos una droga con potencial efecto sedativo. En 78 de ellos (78.8%) se constató al menos una droga psicotrópica, siendo mayor la prescripción en PcD (60% vs 36.18% $p=0.0097$) (ver Figura 2 - Tabla 2).

En aquellos pacientes sin prescripción de drogas psicotrópicas, 21 de ellos (21.2%) tenían al menos una droga con potencial efecto sedativo.

Figura 2. Fármacos psicotrópicos en PcD y PsD.



PcD: pacientes con demencia. PsD: pacientes sin demencia.

Tabla 2. Días de internación según causa de internación.

Variable	Total de Pacientes (n=187)	Pacientes con demencia (n= 35)	Pacientes sin demencia (n= 152)	P
Número de fármacos (media)	5.27+/-3.09	6.68+/-3.67	4.95+/-2.86	0.0349
Número de pacientes con polifarmacia (%)	83 (44.39%)	21 (62,86%)	62 (40.13%)	0.0147
Antidepresivos n (%)				
ISRS	17 (9.1%)	4 (11.43%)	12 (7.89%)	0.5016
ATC	4 (2.14%)	2 (5.71%)	2 (1.32%)	0.1058
Antipsicóticos n (%)	27 (14.44%)	18 (51.43%)	9 (5.92%)	<0.001
Benzodiazepinas n (%)	61 (32.62%)	14 (40%)	49 (32.24%)	0.3823
Hipnóticos No BDZ n (%)	4 (2.13%)	1 (2.86%)	3 (1.97%)	0.7453
Carga sedativa	1.32+/-1.59	2.14+/-1.97	1.13+/-1.43	<0.001

ISRS inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; ATC antidepresivos tricíclicos; BDZ benzodiazepinas.

La CS fue 1.32+/-1.59, también mayor en PcD (2.14 vs. 1.13, $p<0.001$), siendo los fármacos más utilizados en este grupo los antipsicóticos atípicos (51.42%) y benzodiazepinas (40%). En PsD las DS mayormente prescriptas fueron benzodiazepinas (32.23%) y opioides (12.5%). Entre PcD y PsD no hubo diferencias significativas en el uso de antidepressivos ($p=0.3011$), hipnóticos no benzodiazepínicos ($p=0.7453$) ni benzodiazepinas ($p=0.3823$).

El uso de benzodiazepinas fue mayor en mujeres que en hombres, sin alcanzar una diferencia significativa (40 vs 26.44%; $p=0.0503$) (ver Tabla 3).

Cuarenta y uno del total de pacientes (21%) presentaban alta CS, mientras que 87 (47%) se encontraban expuestos a una baja CS, sin encontrar relación entre la misma y los días de internación, motivo de ingreso, ni mortalidad dentro de la internación.

Tabla 3. Carga sedativa y fármacos que contribuyen a la misma en PcD y PsD.

	Pacientes con demencia n=35		Pacientes sin demencia n=152	
Carga sedativa				
Media	2.14		1.13	
Rango	0-10		0-6	
	Antipsicóticos atípicos	n= 18 (51.42%)	Benzodiazepinas	n= 49 (32.23%)
	Quetiapina	n= 18 (100%)	Alprazolam	n= 18 (36.73%)
	Olanzapina	n= 1 (5.55%)	Clonazepam	n= 15 (30.61%)
	Benzodiazepinas	n= 14 (40%)	Lorazepam	n= 13 (26.53%)
	Alprazolam	n= 8 (57.14%)	Opioides	n= 19 (12.5%)
	Clonazepam	n= 4 (28.57%)	Tramadol	n= 12 (63.15%)
	Antiepilepticos	n= 7 (20%)	Morfina	n= 4 (21%)
	Ácido Valproico	n= 3 (42.8%)	Codeína	n= 3 (15.78%)
	Levetiracetam	n= 2 (28.57%)	ISRS	n= 12 (7.9%)
	ISRS	n= 4 (11.4%)	Antiepilepticos	n= 12 (7.9%)
	Antipsicóticos típicos	n= 3 (8.57%)	Pregrabalina	n= 9 (75%)
	Haloperidol	n= 3	Antipsicóticos atípicos	n= 9 (5.92%)
			Quetiapina	n= 7 (77.7%)
			Risperidona	n=2 (22,22%)

PcD pacientes con demencia. PsD pacientes sin demencia. ISRS inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. ATC antidepressivos tricíclicos. BDZ benzodiazepinas.

Discusión

El presente estudio destaca la alta prevalencia, en la población de adultos mayores estudiada, de drogas psicotrópicas y/o fármacos con potencial efecto sedativo. En nuestra muestra más de la mitad (53%) de nuestros pacientes poseían alguno de estos fármacos dentro de su medicación habitual, presentando el 21% una alta carga sedativa. La proporción de pacientes con indicación de fármacos psicotrópicos/sedativos fue mayor si consideramos aquellos con diagnóstico de demencia. En nuestro país, existen escasas publicaciones respecto del perfil de prescripción de psicofármacos en adultos mayores con o sin demencia. En el estudio de Rojas y cols. (18), los pacientes recibían un promedio de 2.84 fármacos/día y el 39.3% recibían psicofármacos (28.11% benzodiazepinas y 9.26% antipsicóticos atípicos), evidenciando en el mismo el uso irracional de antidemenciales y psicofármacos en nuestro país.

Estudios previos demostraron una relación directa entre valores de carga sedativa elevados, disminución de la fuerza muscular y trastornos del equilibrio, no así con aumento de la mortalidad (25, 26). Los psicofármacos tipo benzodiazepina pueden alterar la conducta en pacientes con demencia, producir amnesia anterógrada y cuadros paradójales con mayor riesgo en pacientes añosos (19).

A pesar de las recomendaciones citadas por la bibliografía local (27), internacional (14,15), guías nacionales (28) y las distintas agencias regulatorias (29), en nuestro país es probable que exista una alta tasa de prescripción de antipsicóticos en pacientes con demencia. En nuestra muestra se utilizaron en el 51.42% de los pacientes con demencia.

Estos hallazgos alertan sobre la necesidad de nuevas estrategias terapéuticas en adultos mayores, teniendo en cuenta el riesgo potencialmente acumulativo de las drogas con efecto sedante. Estos efectos deben considerarse al prescribir drogas que no tienen como finalidad pri-

maria generar sedación, pero que pueden incrementar la carga sedativa del paciente.

Según nuestro conocimiento este es el primer análisis sobre carga sedativa en pacientes adultos mayores en nuestro medio. Consideramos necesario el diseño de estudios dirigidos, prospectivos (30, 31), de mayor población, de alto valor estadístico, más representativa, con la inclusión de pacientes ambulatorios (17) para obtener mayor información, estableciendo así mejores conclusiones con el objetivo de aplicar las mismas a diferentes poblaciones. La principal finalidad del presente trabajo ha sido describir el patrón de prescripción de psicofármacos y drogas sedativas en pacientes mayores de 65 años con y sin diagnóstico previo de demencia, que ingresaron a nuestra institución para internación en sala de clínica médica. No obstante, dada la metodología centrada en historias clínicas de este estudio, el mismo presenta las siguientes limitaciones:

1. El estudio fue realizado en una institución privada con capacidad para el manejo de pacientes críticos por lo que puede ser un error extrapolar estos resultados a la población general. El estudio debería realizarse con una muestra poblacional más amplia y heterogénea.

2. La indicación de antagonistas del receptor NMDA como la Memantina no fue considerada como criterio de inclusión en el grupo de PcD, aunque al respecto cabe destacar que los pacientes que la recibían fueron incluidos en el mismo por presentar el antecedente cognitivo.

3. El diagnóstico de demencia no fue confirmado durante la internación.

4. No se diferenció en el estudio entre deterioro cognitivo leve y demencia, ni el estadio de la misma. Esto es importante ya que hay distintos tipos de demencia, así como estadios de las mismas que probablemente requie-

ran una diferente utilización de psicofármacos o drogas sedativas o algunos tipos de demencia que no presenten indicación de uso de inhibidores de la acetilcolinesterasa (siendo uno de los criterios de inclusión).

5. No se determinó el motivo de indicación, dosis ni duración del tratamiento con psicofármacos, siendo los mismos factores a tener en cuenta para evaluar el uso racional de los mismos.

Dentro de las fortalezas del estudio debe destacarse que los datos fueron recabados en forma detallada y prospectiva. El presente estudio puede colaborar al uso racional de medicamentos (32) psicofármacos en pacientes adultos con y sin demencia. Dicha práctica implica tener un conocimiento actualizado de la bibliografía científica y de las normativas citadas por las agencias regulatorias nacionales (en nuestro país, la ANMAT) (33). Este uso racional implica integrar lo mencionado con conocimientos de la medicina basada en evidencia y la experiencia clínica. Finalmente, vale la pena recordar lo citado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) quien definió en 1985 que el uso racional de medicamentos requiere que “los pacientes reciban la medicación adecuada a sus necesidades clínicas, en las dosis correspondientes a sus requisitos individuales, durante un período de tiempo adecuado y al menor coste posible para ellos y para la comunidad”. Es fundamental que la prescripción de psicofármacos contemple la selección, administración, dispensación y sobre todo la correcta prescripción de los medicamentos con el objetivo de lograr un adecuado tratamiento de las distintas patologías neurológicas y psiquiátricas.

Los autores no declaran conflictos de intereses ■

Referencias bibliográficas

1. World Health Organization. Ageing and life course: interesting facts about ageing. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2012.
2. T Linjakumpu, S Hartikainenb, T Klaukkad, J Veijola, S Kiveläe, R Isoaho. Use of medications and polypharmacy are increasing among the elderly. *Journal of Clinical Epidemiology*. Agosto 2002; 55(8) 809-817.
3. E R. Hajja, A C. Cafiero, J T. Hanlon. Polypharmacy in elderly patients. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*. 2007; 5(4) 345-351.
4. Brunton L, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Edición: 11a. Mcgraw-Hill, 2006.
5. Ganjavi H, Herrmann N, Rochon PA, Sharma P, Lee M, Cassel D. et al. Adverse Drug Events in Cognitively Impaired Elderly Patients. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007; 23(6):395-400.
6. P.A. Routledge, M. S. O'Mahony, K.W. Woodhouse. Adverse drug reactions in elderly patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2004 Feb; 57(2):121-6.
7. Brenner SS, Klotz U. P-glycoprotein function in the elderly. *Eur J Clin Pharmacol*. 2004 Apr; 60(2):97-102.
8. Toornvliet R, Van Berckel BN, Lurtsema G, Lubberink M,

- Geldof AA, Bosch TM. et al. Effect of age on functional P-glycoprotein in the blood-brain barrier measured by use of verapamil and positron emission tomography. *Clin Pharmacol Ther.* 2006 Jun; 79(6):540-8.
9. Florez Menéndez G, Blanco Ramos M, Gómez-Reino Rodríguez I, Gayoso Diz P, Bobes García J. Polipharmacy in the antipsychotic prescribing in practices psychiatric out-patient clinic. *Actas Esp Psiquiatr.* 2004 Nov-Dec; 32(6):333-9.
 10. Lee PE, Gill SS, Freedman M, Bronskill SE, Hillmer MP, Rochon PA. et al. *BMJ.* 2004 Jul 10; 329(7457):75.
 11. Cohen CA, Gold DP, Shulman KI, Wortley JT, McDonald G, Wargon M. et al. Factors determining the decision to institutionalize dementing individuals: a prospective study. *Gerontologist* 1993; 33(6):714-720.
 12. Cohen-Mansfield J, Billig N. Agitated behaviors in the elderly. I. A conceptual review. *J Am Geriatr Soc.* 1986; 34(10):711-21.
 13. Committee on Safety of Medicines. Atypical Antipsychotic Drugs and stroke. 2004. <http://www.gov.scot/Publications/2004/03/19074/34348>
 14. Gill SS, Bronskill SE, Normand SL, Anderson GM, Sykora K, Lam K, et al. Antipsychotic Drug Use and Mortality in Older Adults with Dementia. *Ann Intern Med.* 2007 Jun 5; 146(11):775-86.
 15. Schneeweiss S, Setoguchi S, Brookhart A. Risk of death associated with the use of conventional versus atypical antipsychotic drugs among elderly patients. *CMAJ* 2007; 176(5):627-32.
 16. Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J, Fischer MA, Mogun H, Solomon DH. et al. Risk of Death in Elderly Users of Conventional vs. Atypical Antipsychotic Medications. *N Engl J Med* 2005; 353:2335-41.
 17. Rojas G, Demey I, Arizaga RL. Medicamentos utilizados para trastornos cognitivos. Análisis de un millón y medio de prescripciones en la Argentina. *Medicina (B Aires).* 2013; 73(3):213-23.
 18. Rojas G, Serrano C, Dillon C, Bartoloni L, Iturry M, Allegri RE. Usos y abusos de fármacos en pacientes con deterioro cognitivo. *Vertex, Revista Argentina de Psiquiatría.* 2010 Jan-Feb; 21(89):18-23.
 19. Nemeroff CH B, Kelsey JE, Newport J. Principles of psychopharmacology for mental health professionals. John Wiley & Sons, Inc. 2006; 283-310.
 20. Peklar J, O'Halloran AM, Maidment ID, Henman MC, Kenny RA, Kos M. Sedative Load and Frailty Among Community-Dwelling Population Aged ≥65 Years. *J Am Med Dir Assoc.* 2015 Apr; 16(4):282-9.
 21. Taipale HT, Hartikainen S, Bell JS. A comparison of four methods to quantify the cumulative effect of taking multiple drugs with sedative properties. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2010 Oct; 8(5):460-71.
 22. Linjakumpu T, Hartikainen S, Klaukka T, Koponen H, Kivelä SL, Isoaho R. A model to classify the sedative load of drugs. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2003 Jun; 18(6):542-4.
 23. Bell JS, Taipale HT, Soini H, Pitkälä KH. Sedative load among long-term care facility residents with and without dementia: a cross-sectional study. *Clin Drug Investig.* 2010; 30(1):63-70.
 24. World Health Organization (WHO). [Internet]. Consultado: 25/04/2016. Actualizado: 16/12/2015. Disponible en: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/.
 25. Murman DL, Chen Q, Powell MC, Kuo SB, Bradley JC y Colenda CC. The incremental direct costs associated with behavioral symptoms in AD. *Neurology* 2002 Dec 10; 59(11):1721-9.
 26. Taipale HT, Bell JS, Gnjjidic D, Sulkava R, Hartikainen S. Muscle strength and sedative load in community-dwelling people aged 75 years and older: a population-based study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2011 Dec; 66(12):1384-92.
 27. Bustin J. Atypical antipsychotics and CATIE-AD. Is this a turning point? *Vertex - Revista Argentina de Psiquiatría.* 2009 Mar-Apr; 20(84):136-43.
 28. Allegri RF, Arizaga RL, Bavec CV, Colli LP, Demey I, Fernández MC. et al. Artículos especiales de los Grupos de Trabajo de la Sociedad Neurológica Argentina. Enfermedad de Alzheimer. *Guía de práctica clínica. NEUROL ARG.* 2011; 3(2):120-137.
 29. Vademecum Nacional de Medicamentos ANMAT- PAMI. [Internet]. Consultado: 24/04/2016. Disponible en: <https://vademecum.anmat-pami.gov.ar/>
 30. Taipale HT, Bell JS, Gnjjidic D, Sulkava R, Hartikainen S. Sedative load among community-dwelling people aged 75 years or older: association with balance and mobility. *Journal of Clinical Psychopharmacology.* 2012; 32(2):218-24.
 31. Taipale HT, Bell JS, Soini H, Pitkälä KH. Sedative load and mortality among residents of long-term care facilities: a prospective cohort study. *Drugs and Aging.* 2009; 26(10):871-81.
 32. Organización Mundial de la Salud. Promoción del uso racional de medicamentos: componentes centrales. Perspectivas políticas sobre medicamentos de la OMS, n.º 5, Ginebra: WHO; 2002 (WHO/EDM/2002.3). [Internet]. Consultado: 24/04/2016. Disponible en: <http://apps.who.int/medicine-docs/pdf/s4874s/s4874s.pdf>.
 33. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Disposición ANMAT 5904/96. [Internet]. Consultado: 24/04/2016. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/webanmat/NORMATIVA/NORMATIVA/MEDICAMENTOS/DISPOSICION_ANMAT_5904-1996.PDF.