

M. Martín Carrasco^{1,2}
 J. Ballesteros^{2,3}
 A. Bulbena^{2,4}
 G. Baraibar⁵
 C. García⁶
 L. Mínguez⁷
 J. Blanco⁸
 J. de Blas⁹
 J. A. Agüero¹
 N. Ibarra²

Efectividad de los neurolépticos típicos y atípicos en el control de los síntomas conductuales y psicopatológicos de la demencia. Resultados de un estudio retrospectivo

¹ Clínica Psiquiátrica Padre Menni Pamplona
² Instituto de Investigaciones Psiquiátricas Bilbao
³ Universidad del País Vasco Leioa

⁴ Universidad Autónoma de Barcelona Barcelona
⁵ Hospital Aita Menni Mondragón
⁶ Centro Hospitalario Padre Menni Santander

⁷ Complejo Hospitalario San Luis Palencia
⁸ Centro Hospitalario Padre Benito Menni Valladolid
⁹ Centro Hospitalario Menni Elizondo

Introducción. La presencia de síntomas psicológicos y comportamentales en la demencia (SPCD) es altamente prevalente y los fármacos neurolépticos suelen ser frecuentemente utilizados para su control. Diferentes revisiones han señalado la equivalencia clínica de las distintas familias de neurolépticos en el control de SPCD, aunque dicha equivalencia se ha evaluado sólo indirectamente, comparando sus efectos frente a placebo, por lo que hay poca información comparativa directa de la efectividad de los distintos neurolépticos. Así, el objetivo de este estudio fue el de obtener información preliminar de la efectividad de neurolépticos típicos (haloperidol, tioridazina) y atípicos (olanzapina, risperidona) sobre el control de SPCD.

Métodos. Estudio multicéntrico, observacional y retrospectivo basado en la revisión de los datos de prescripción de neurolépticos en pacientes con demencia y sus resultados a las 12 semanas de tratamiento.

Resultados. No se observaron diferencias significativas en la mejora de SPCD según los distintos neurolépticos evaluados ($n=78$; test exacto de Kruskal-Wallis; $p=0,47$). Tampoco se observaron diferencias al estratificar el análisis por niveles de deterioro cognitivo (test exacto de Kruskal-Wallis; $p=0,86$ y $0,87$, respectivamente, para los niveles moderados y graves de deterioro cognitivo). Los efectos secundarios más importantes se recogieron en el grupo de pacientes tratados con haloperidol ($n=19$) y fueron, fundamentalmente, rigidez (test exacto de Fisher; $p=0,01$), temblor (test exacto de Fisher; $p=0,03$) y acatisia (test exacto de Fisher; $p=0,03$).

Conclusiones. Nuestros resultados apoyan la equivalencia en efectividad para los distintos tipos de neurolépticos habitualmente utilizados para tratar los SPCD, aunque estos resultados necesitan ser confirmados por ensayos clínicos prospectivos con adecuado poder estadístico y estudios de farmacovigilancia para evaluar su seguridad.

Palabras clave: Neurolépticos. Antipsicóticos. Demencia. Síntomas psicológicos y comportamentales.

Actas Esp Psiquiatr 2006;34(4):251-256

Correspondencia:
 Manuel Martín Carrasco
 Clínica Psiquiátrica Padre Menni
 Marcelo Celayeta, 10
 3104 Pamplona
 Correo electrónico: dmedica@mennipam.com

Effectiveness of typical and atypical neuroleptics in the control of behavioral and psychopathological symptoms of dementia. Results of a retrospective study

Introduction. Presence of disruptive behavioural and psychological symptoms in dementia (BPSD) is highly prevalent and, as a consequence, neuroleptics are frequently used in these patients to control BPSD. Several reviews have shown the clinical equivalence of different classes of neuroleptics in BPSD control, although that equivalence has been only indirectly assessed by comparing the combined results of different types of active drugs versus placebo. Thus, little is known on the comparative effectiveness, head to head, of different neuroleptics on BPSD. The aim of this study was to gather preliminary information on the effectiveness of typical (haloperidol, thioridazine) and atypical (olanzapine, risperidone) neuroleptics on BPSD.

Methods. Multicenter, observational and retrospective study using chart reviews of patients with dementia to assess neuroleptic prescriptions and clinical outcomes at 12 weeks on treatment.

Results. No significant differences on BPSD improvement were found by type of neuroleptic ($n=78$; Kruskal-Wallis exact test; $p=0.47$). There also were no differences by neuroleptics when the analysis was stratified by levels of cognitive decline (Kruskal-Wallis exact test; $p=0.86$ and 0.87 for moderate and severe levels of deterioration, respectively). Recorded side effects were worse in the haloperidol group ($n=19$) regarding rigidity (Fisher's exact; $p=0.01$), tremor (Fisher's exact $p=0.03$) and akathisia (Fisher's exact; $p=0.03$).

Conclusions. Our findings support the equivalence in effectiveness of several classes of neuroleptics commonly used to treat BPSD. Nevertheless these results need to be confirmed by adequately powered randomized trials and further pharmacoepidemiological studies to assess their safety.

Key words: Neuroleptics. Antipsychotics. Dementia. Behavioural and psychological symptoms. BPSD.

INTRODUCCIÓN

La asociación sintomática que incluye tanto problemas de conducta como síntomas psiquiátricos (los denominados «síntomas psicológicos y conductuales de las demencias» o SPCD) se presenta con una alta prevalencia en los pacientes que sufren de síndrome demencial en estadios medios y avanzados, especialmente en los causados por procesos degenerativos como la enfermedad de Alzheimer. Más del 70 % de los pacientes con demencia en residencias asistidas presentan SPCD, siendo la agitación y la agresión los síntomas más comunes¹⁻³. Los SPCD tienden a mantenerse en el tiempo¹; las alteraciones de comportamiento son especialmente refractarias al cambio, mientras que las manifestaciones psiquiátricas (p. ej., depresión, síntomas psicóticos) pueden remitir de forma espontánea⁴. Como consecuencia de estos problemas los fármacos antipsicóticos o neurolépticos suelen emplearse con relativa frecuencia en pacientes con demencia, utilizando para ello como base protocolos de consenso, dado que, por lo general, existe una falta de indicación terapéutica formal en los SPCD⁵.

Hasta el momento diversas revisiones sistemáticas y metaanálisis han señalado la eficacia de los neurolépticos en el control de los SPCD, especialmente los síntomas psicóticos. Las mismas revisiones han señalado la equivalencia clínica de distintos neurolépticos en relación a su eficacia⁶⁻⁸. Los resultados de un análisis combinado realizado por nosotros (tabla 1), en base a los datos presentados en Lanctôt et al.⁷ y complementados con estudios posteriores a dicha revisión⁹⁻¹² confirman que los neurolépticos son más eficaces que placebo en el manejo de los SPCD (14 estudios; diferen-

cia de riesgos [DR]: 0,17; intervalo de confianza al 95 % [IC 95 %]: 0,12 a 0,23; $p < 0,001$). En base a estos resultados se puede estimar que el número de pacientes que sería necesario tratar (NNT) con neurolépticos para controlar un episodio de SPCD sería de 6 (IC 95 % para el NNT: 5 a 9). Resultados anteriores sobre la equivalencia clínica de las distintas familias de neurolépticos también se confirman en este análisis (tabla 1). Para la comparación de fenotiazinas frente a placebo (tres estudios) la DR es 0,24 (IC 95%: 0,05 a 0,43; $p = 0,01$). Para las butirofenonas frente a placebo (cuatro estudios) la DR es 0,19 (IC 95 %: 0,09 a 0,30; $p < 0,001$), mientras que para otros neurolépticos frente a placebo (cuatro estudios) la DR es 0,27 (IC 95 %: 0,13 a 0,40; $p = 0,0001$). Para los neurolépticos atípicos frente a placebo la DR es 0,13 (IC 95 %: 0,05 a 0,20; $p < 0,001$).

Sin embargo, más allá de estas comparaciones frente a placebo se conocen pocos datos sobre la eficacia comparativa, frente a frente, de las diferentes familias de neurolépticos en el control de los SPCD. Por ello, el objetivo de este estudio consistió en evaluar la efectividad de neurolépticos típicos (haloperidol, tioridazina) y atípicos (olanzapina, risperidona) en el control de los SPCD en pacientes con demencia institucionalizados.

MÉTODOS

Diseño del estudio

Se trata de un estudio multicéntrico, observacional y retrospectivo que incluye cuatro condiciones de tratamiento: risperidona y olanzapina como neurolépticos atípicos, haloperidol y tioridazina como neurolépticos típicos. El estudio se desarrolló en seis centros psiquiátricos que pertenecen a la misma organización sanitaria (Hermanas Hospitalarias del SCJ). La información sobre la efectividad del tratamiento se obtuvo mediante la revisión exhaustiva de las historias clínicas de todos los pacientes con edad ≥ 65 años que presentaban un diagnóstico clínico de demencia según la CIE-10, con una prescripción de neurolépticos debido a SPCD y que fueran tratados por un período de tiempo ≤ 12 semanas.

El estudio se realizó de acuerdo a las recomendaciones para estudios observacionales en el uso de tratamientos psicofarmacológicos¹³ y fue aprobado por los correspondientes comités éticos.

Evaluaciones

La medida utilizada para valorar la efectividad de los tratamientos fue la escala BEHAVE-AD¹⁴, uno de los instrumentos más empleados para la valoración psicopatológica de las demencias. La puntuación en esta escala o bien se recoge de manera rutinaria en las historias clínicas de los pacientes con demencia o, en otro caso, es fácilmente deduci-

Tabla 1

Análisis combinado de la eficacia de neurolépticos en el control de SPCD

Comparaciones	Diferencia de riesgos (IC 95 %)	Heterogeneidad (Q test)
Cualquier neuroléptico frente a placebo (14 estudios)	0,17 (0,12 a 0,23)	17,75 (13 gl) ($p = 0,17$)
Fenotiazinas* frente a placebo (3 estudios)	0,24 (0,05 a 0,43)	(0,05 a 0,43) ($p = 0,44$)
Butirofenonas** frente a placebo (4 estudios)	0,19 (0,09 a 0,30)	1,32 (3 gl) ($p = 0,72$)
Otros neurolépticos*** frente a placebo (4 estudios)	0,27 (0,13 a 0,40)	6,14 (3 gl) ($p = 0,10$)
Neurolépticos atípicos**** frente a placebo (3 estudios)	0,13 (0,05 a 0,20)	4,09 (2 gl) ($p = 0,13$)

*Acetofenazina, trifluoperazina, tioridazina. **Haloperidol. ***Tiotixeno, loxapina. ****Risperidona, olanzapina.

ble a partir de la información recogida sobre los trastornos psiquiátricos y de comportamiento. Su puntuación total valora la gravedad de los SPCD en una escala ordinal de 4 puntos, desde el valor 0 (ningún problema para el cuidador ni peligroso para el paciente) hasta el valor 3 (graves problemas o intolerable para el cuidador o peligroso para el paciente). La valoración de la efectividad se basó en la diferencia de puntuación entre los valores basales y finales. Una puntuación negativa o un valor de 0 se valoró como indicación de no mejoría, el valor 1 indica mejoría moderada, mientras que un valor ≥ 2 señala mejoría sustancial. Todos los pacientes tenían además valoraciones basales del estadio de su síndrome demencial según la escala GDS, que presenta una escala ordinal de 7 puntos (desde no deterioro cognitivo hasta demencia avanzada)¹⁵. Los efectos secundarios de tipo neurológico se recogieron a partir de la información presente en las historias clínicas por los psiquiatras al cuidado de los pacientes utilizando la escala UKU como guía de registro¹⁶. Como forma de controlar posibles sesgos de información se acordó que los clínicos (médicos psiquiatras) que valoraran la gravedad final del episodio de SPCD no fueran los psiquiatras directamente responsables del cuidado de los pacientes.

Análisis estadísticos

Las diferencias demográficas o clínicas entre las distintas ramas de tratamiento en la situación basal y los efectos secundarios fueron evaluados por el test exacto de Fisher o mediante el análisis simple de la varianza. Debido al moderado tamaño de las muestras incluidas la efectividad de los tratamientos se analizó sólo mediante tests exactos basados en permutaciones. Todos los valores de probabilidad presentados se asocian a tests estadísticos bilaterales. Los análisis se realizaron con los programas Stata 7 y StatXact 5.

RESULTADOS

Características de los pacientes

Fueron incluidos en el estudio 87 pacientes que presentaban un diagnóstico clínico de demencia según la CIE-10 y un episodio asociado de SPCD. Las principales características demográficas y clínicas de la muestra se presentan en la tabla 2. La mayoría de los pacientes presentaban un deterioro cognitivo grave o muy grave y problemas de conducta moderados o graves según su psiquiatra responsable. Estos problemas de conducta (principalmente agresividad, agitación y trastornos del ritmo diurno) fueron los motivos principalmente recogidos para la prescripción de neurolépticos en los pacientes con demencia. No hubo diferencias significativas entre las distintas intervenciones según la edad ($F 3,82 = 0,25$; $p = 0,86$), sexo (test exacto de Fisher; $p = 0,11$), tipo de demencia (test exacto de Fisher; $p = 0,78$), años transcurridos desde el diagnóstico

Tabla 2		Principales características de los pacientes incluidos (n=87)	
		Variables	Valores
Edad, años (media, DE)			80,0 (7,4)
Sexo (n, %)			
Hombres			32 (36,8)
Mujeres			55 (63,2)
Diagnóstico clínico (n, %)			
Probable Alzheimer			70 (80,5)
Otras causas de demencia			17 (19,5)
Años desde el diagnóstico (media, DE)			3,3 (3,3)
Puntuaciones del GDS (n, %)			
Moderada			17 (19,5)
Moderadamente grave			16 (18,4)
Grave			40 (46,0)
Muy grave			14 (16,1)
Puntuación total escala BEHAVE-AD (n, %)			
Problemas ligeros/peligrosos para el paciente			24 (27,6)
Problemas moderados/peligrosos para el paciente			53 (60,9)
Problemas graves/peligrosos para el paciente			10 (11,5)
Indicaciones para la prescripción neuroléptica (n, %)*			
Ideación paranoide y delirios			42 (48,3)
Alucinaciones			23 (26,4)
Agitación			56 (64,4)
Agresividad			77 (88,5)
Trastornos del ritmo diurno			55 (63,2)
Trastornos afectivos			30 (34,5)
Ansiedad y fobias			43 (49,4)
Prescripción neuroléptica (n, %)			
Olanzapina			16 (18,4)
Risperidona			30 (34,5)
Tioridazina			22 (25,3)
Haloperidol			19 (21,8)

*Porcentajes no independientes.

clínico de demencia ($F 3,81 = 0,83$; $p = 0,48$) y la puntuación total de la escala BEHAVE-AD (test exacto de Fisher; $p = 0,35$). Por el contrario, el contraste para los distintos niveles de deterioro cognitivo según la GDS sí alcanzó diferencias estadísticamente significativas entre las distintas ramas de tratamiento ($F 3,83 = 5,70$; $p = 0,001$). Contrastes estadísticos *a posteriori* señalaron que los pacientes tratados con olanzapina presentaron menores puntuaciones en la escala GDS que los pacientes tratados con risperidona o tioridazina y que no fueron diferentes de los pacientes tratados con haloperidol. De acuerdo con estos análisis las puntuaciones de la escala GDS fueron dicotomizadas en

niveles moderados (hasta deterioro cognitivo moderadamente grave) y graves (deterioros cognitivos graves y muy graves) para utilizarla como variable de estratificación en los análisis de efectividad.

Dosis de neurolépticos

La dosis media de neurolépticos para la dosis máxima recogida en las historias clínicas fue de 7,8 mg/día (DE: 4,4) para olanzapina (rango de 5 a 20 mg/día), 1,8 mg/día (DE: 1,5) para risperidona (rango de 0,5 a 6 mg/día), 55,5 mg/día (DE: 59,7) para tioridazina (rango de 7 a 260 mg/día) y de 7,8 mg/día (DE: 14,4) para haloperidol (rango de 0,1 a 60 mg/día).

Análisis de efectividad

La tabla 3 presenta los resultados comparativos de los distintos neurolépticos en el control de los SPCD. No se encontraron diferencias significativas entre neurolépticos para la mejoría clínica (test exacto de Kruskal-Wallis; $p=0,47$), y lo mismo sucedió cuando los pacientes fueron estratificados según su deterioro cognitivo a partir de las puntuaciones de la escala GDS (test exacto de Kruskal-Wallis; $p=0,86$ y $0,87$, respectivamente, para el deterioro cognitivo moderado y grave). Se realizó un análisis secundario

para comparar la efectividad global de los neurolépticos atípicos (olanzapina más risperidona) frente a los típicos (tioridazina más haloperidol), sin que los resultados señalaran tampoco diferencias significativas (test exacto de Kruskal-Wallis; $p=0,76$, $0,50$ y $0,98$, respectivamente, para todos los pacientes y para los pacientes con deterioro cognitivo moderado y severo).

Efectos adversos

La tabla 4 recoge los efectos adversos neurológicos recogidos por los psiquiatras responsables de los pacientes durante el episodio de SPCD valorado. Las únicas diferencias significativas aparecen en rigidez (test exacto de Fisher; $p=0,01$), temblor (test exacto de Fisher; $p=0,03$) y acatisia (test exacto de Fisher; $p=0,03$). Para todos estos efectos adversos haloperidol presentó más problemas moderados o graves que el resto de los neurolépticos incluidos en este estudio.

DISCUSIÓN

Nuestros resultados señalan una mejoría clínica en la gravedad de los SPCD en, al menos, un 70% de los pacientes con demencia que fueron tratados con neurolépticos. A diferencia de otros estudios retrospectivos^{17,18} no hemos encontrado diferencias en la efectividad para los distintos neurolépticos evaluados. Frenchman y Prince¹⁷ describen mejores resultados para risperidona ($n=60$; mejoría en el 95% de los casos) que para haloperidol ($n=83$; 66% de mejoría) o tioridazina ($n=43$; 65% de mejoría), mientras que Edell y Tunis¹⁸ en el análisis de grupos de resultados de conducta o psicológicos encuentran una ventaja para olanzapina ($n=209$) frente a haloperidol ($n=289$) y risperidona ($n=500$). Varios problemas metodológicos propios de los diseños retrospectivos, y discutidos más adelante, podrían explicar los distintos resultados encontrados en estos estudios de tipo observacional. En nuestro estudio los efectos adversos registrados son la única diferencia importante entre los distintos neurolépticos, siendo el haloperidol el que presenta el peor perfil de seguridad. En resumen, nuestros resultados apoyan lo descrito en estudios y revisiones previas respecto a la equivalencia entre distintos neurolépticos en el control de SPCD y respecto a la menor frecuencia de presentación de efectos adversos neurológicos en los neurolépticos atípicos^{6-8,10,19-22}.

Varias limitaciones del estudio deben ser consideradas a la hora de comparar nuestros resultados con los de otros estudios observacionales previos. Estas limitaciones dependen del diseño observacional y retrospectivo que hemos utilizado. Este estudio, al igual que otros^{17,18}, depende de la información recogida en las historias clínicas de los pacientes para obtener la información sobre efectividad y seguridad. Para sistematizar la recogida de información se ha empleado la escala BEHAVE, un instrumento que no ha sido diseñado para este propósito, ya que originalmente fue creado pa-

Tabla 3	Resultados de efectividad según niveles de deterioro cognitivo evaluados por la escala GDS		
	Tratamiento	Mejoría	
		Sin mejoría n (%)	Moderada n (%)
Todos los pacientes			
Olanzapina	5 (31,2)	0 (0,0)	11 (68,8)
Risperidona	9 (30,0)	11 (36,7)	10 (33,3)
Haloperidol	4 (21,0)	9 (47,4)	6 (31,6)
Tioridazina	3 (13,6)	13 (59,1)	6 (27,3)
Pacientes con deterioro cognitivo moderado			
Olanzapina	4 (30,8)	0 (0,0)	9 (69,2)
Risperidona	3 (42,9)	0 (0,0)	4 (57,1)
Haloperidol	1 (11,1)	5 (55,6)	3 (33,3)
Tioridazina	0 (0,0)	3 (75,0)	1 (25,0)
Pacientes con deterioro cognitivo grave			
Olanzapina	1 (33,3)	0 (0,0)	2 (66,7)
Risperidona	6 (26,1)	11 (47,8)	6 (26,1)
Haloperidol	3 (30,0)	4 (40,0)	3 (30,0)
Tioridazina	3 (16,7)	10 (55,6)	5 (27,8)

Tabla 4		
Efectos adversos neurológicos observados en los pacientes con demencia según la prescripción neuroléptica		
Efectos adversos	Ninguno o en grado ligero	Moderado o en grado severo
Distonía		
Olanzapina	14	0
Risperidona	17	2
Tioridazina	16	0
Haloperidol	13	0
Rigidez		
Olanzapina	14	0
Risperidona	18	1
Tioridazina	15	1
Haloperidol	10	3
Hipocinesia/acinesia		
Olanzapina	13	1
Risperidona	17	2
Tioridazina	13	3
Haloperidol	11	2
Hipercinesia		
Olanzapina	14	0
Risperidona	19	0
Tioridazina	15	1
Haloperidol	12	1
Temblor		
Olanzapina	14	0
Risperidona	19	0
Tioridazina	16	0
Haloperidol	11	2
Acatisia		
Olanzapina	14	0
Risperidona	18	1
Tioridazina	16	0
Haloperidol	11	2

ra la valoración actual y prospectiva del paciente, recogiendo las manifestaciones psicopatológicas presentes en las 2 semanas previas a la exploración mediante la información aportada por un informador fiable²³. Como consecuencia, la validez de los hallazgos depende principalmente de un registro correcto y sistemático de información clínica por los psiquiatras y otros profesionales sanitarios responsables del cuidado médico de los pacientes. Sin embargo, el empleo de esta metodología como forma de extraer información relevante a partir del material clínico existente no es excepcional en la literatura²⁴. Por otra parte, el hecho de que todos los hospitales incluidos en este estudio pertenezcan a la misma organización sanitaria sin ánimo de lucro y compar-

tan protocolos similares de evaluación y tratamiento en pacientes con demencia nos asegura, al menos, unos procedimientos comunes para el registro de la información clínica. Bastante más problemática es la posibilidad de sesgos de selección en este tipo de estudios, dado que la asignación a tratamientos no es aleatoria sino decidida por el psiquiatra responsable del paciente. Y otra posible fuente de sesgos relacionada con la anterior es que el estudio no es ciego para el examinador. Desgraciadamente no hay manera directa de controlar estas posibles fuentes de sesgos en estudios retrospectivos. Nosotros hemos intentado minimizar, en la medida de lo posible, ambos problemas mediante la utilización como evaluadores de resultado de psiquiatras distintos a los que estaban relacionados con los cuidados clínicos de los pacientes incluidos en el estudio. No podemos, sin embargo, asegurar que hayamos eliminado la presencia de posibles sesgos de información o selección en nuestro estudio. Por otro lado, dado que la efectividad de los tratamientos fue valorada por evaluadores independientes y no por los psiquiatras al cuidado de los pacientes, creemos que es improbable que dichos sesgos puedan tener un impacto diferencial en nuestros resultados dado que, en todo caso, sus efectos se distribuirían similarmente entre todos los grupos en estudio.

Es conocido que los neurolépticos presentan significativa mayor eficacia que el placebo en el control de los SPCD (tabla 1), pero no existe todavía suficiente conocimiento acumulado sobre la eficacia comparativa (cara a cara) de los diferentes tipos de neurolépticos en ese problema. Pocos estudios controlados han cubierto ese aspecto y aquellos que lo han hecho han empleado principalmente haloperidol como tratamiento de comparación^{10,25-27}. Nuestros resultados apoyan la equivalencia en la efectividad sobre el control de SPCD de distintos tipos de neurolépticos. Sin embargo, la última palabra en este sentido sólo la pueden tener los ensayos clínicos aleatorizados. Estos ensayos controlados con adecuado poder estadístico, y diseñados para comparar directamente las distintas ramas relevantes de tratamiento son necesarios para poder valorar adecuadamente la posible equivalencia terapéutica de las distintas familias de neurolépticos. Por otro lado, las recientes noticias sobre efectos adversos de tipo cerebrovascular que pueden estar asociados a algunos tratamientos neurolépticos en pacientes con demencias²² justifican el desarrollo de estudios de farmacovigilancia prospectivos con muestras amplias de pacientes para poder valorar la seguridad, a medio y largo plazo, de estos tratamientos. Los SPCD son un problema frecuente y común entre los pacientes con demencia institucionalizados y, por tanto, necesitamos urgentemente evidencias científicas objetivas que puedan utilizarse para el desarrollo de mejores y más seguros tratamientos para nuestros pacientes.

AGRADECIMIENTOS

Estudio financiado mediante una beca de investigación concedida por Lilly, España.

BIBLIOGRAFÍA

- Ballard CG, Margallo-Lana M, Fossey J, Reichelt K, Myint P, Potkins D. A 1-year follow-up study of behavioural and psychological symptoms in dementia among people in care environments. *J Clin Psychiatry* 2001;62:631-6.
- Brodaty H, Draper B, Saab D, Low LF, Richards V, Paton H. Psychosis, depression and behavioural disturbances in Sydney nursing home residents: prevalence and predictors. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001;16:504-12.
- Margallo-Lana M, Swann A, O'Brien J, Fairbairn A, Reichelt K, Potkins D. Prevalence and pharmacological management of behavioural and psychological symptoms amongst dementia sufferers living in care environments. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001;16:39-44.
- Haupt M, Kurz A, Janner M. A 2-year follow-up of behavioural and psychological symptoms in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2000;11:147-52.
- Defilippi JL, Crismon ML. Antipsychotic agents in patients with dementia. *Pharmacotherapy* 2000;20:23-33.
- Schneider LS, Pollock VE, Lyness SA. A meta-analysis of controlled trials of neuroleptic treatment in dementia. *J Am Geriatr Soc* 1990;38:553-63.
- Lancôt KL, Best TS, Mittmann N, Liu BA, Oh PI, Einarson TR. Efficacy and safety of neuroleptics in behavioural disorders associated with dementia. *J Clin Psychiatry* 1998;59:550-61.
- Hemels ME, Lancôt KL, Iskedjian M, Einarson TR. Clinical and economic factors in the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia. *Drugs Aging* 2001;18:527-50.
- Devanand DP, Marder K, Michaels KS, Sackheim HA, Bell K, Sullivan MA. A randomised, placebo-controlled dose-comparison trial of haloperidol for psychosis and disruptive behaviors in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1998;155:1512-20.
- De Deyn PP, Rabheru K, Rasmussen A, Bocksberger JP, Dautzenberg PH, Eriksson S. A randomised trial of risperidone, placebo and haloperidol for behavioural symptoms of dementia. *Neurology* 1999;53:946-55.
- Katz IR, Jeste DV, Mintzer JE, Clyde C, Napolitano J, Brecher M. Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioural disturbances associated with dementia: a randomised, double-blind trial. *J Clin Psychiatry* 1999;60:107-15.
- Street JS, Clark WS, Gannon KS, Cummings JL, Bymaster FP, Tamura RN. Olanzapine treatment of psychotic and behavioural symptoms in patients with Alzheimer disease in nursing care facilities: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:968-76.
- Linden M, Baier D, Beitingger H, Kohlen R, Osterheider M, Philipp M. Guidelines for the implementation of drug utilization observation (DUO) studies in psychopharmacological therapy. *Pharmacopsychiatry* 1997;30:65-70.
- Reisberg B, Borenstein J, Salob SP, Ferris SH, Franssen E, Georgotas A. Behavioral symptoms in Alzheimer's disease: phenomenology and treatment. *J Clin Psychiatry* 1987;48:9-15.
- Reisberg B. The brief cognitive rating scale and global deterioration scale. En: Crook T, Ferris S, Bartus R, editores. *Assessment in geriatric psychopharmacology*. New Canaan, Con: Mark Pwley Associates, 1983; p. 19-35.
- Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side-effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand* 1987;(Suppl. 76):1-100.
- Frenchman IB, Prince T. Clinical experience with risperidone, haloperidol and thioridazine for dementia-associated behavioural disturbances. *Int Psychogeriatr* 1997;9:431-5.
- Edell WS, Tunis SL. Antipsychotic treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia in geropsychiatric inpatients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001;9:289-97.
- De Deyn PP, Katz IR. Control of aggression and agitation in patients with dementia: efficacy and safety of risperidone. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15(Suppl. 1):14-22.
- Fontaine CS, Hynan LS, Koch K, Martin-Cook K, Svetlik D, Weiner MF. A double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the acute treatment of dementia related behavioral disturbances in extended care facilities. *J Clin Psychiatry* 2003;64:726-30.
- Brodaty H, Ames D, Snowdon J, Woodward M, Kirwan J, Clarnette R, et al. A randomized placebo-controlled trial of risperidone for the treatment of aggression, agitation, and psychosis of dementia. *J Clin Psychiatry* 2003;64:134-43.
- Pwee KH, Shukla VK, Herrmann N, Skidmore B. Novel antipsychotics for agitation in dementia: a systematic review. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment, 2003.
- Reisberg B, Auer SR, Monteiro I, Boksay I, Sclan SG. Behavioral disturbances of dementia: an overview of phenomenology and methodologic concerns. *Int Psychogeriatr* 1996;8 Suppl. 2:169-80.
- Draper B, Brodaty H, Low LF, Saab D, Lie D, Richards V, et al. Use of psychotropics in Sydney nursing homes: associations with depression, psychosis, and behavioral disturbances. *Int Psychogeriatr* 2001;13:107-20.
- Allain H, Dautzenberg PH, Schuck S, Bonhomme D, Gerard D. Double blind study of tiapride versus haloperidol and placebo in agitation and aggressiveness in elderly patients with cognitive impairment. *Psychopharmacology (Berl)* 2000;148:361-6.
- Chan WC, Lam LC, Choy CN, Leung VP, Li SW, Chiu HF. A double-blind randomised comparison of risperidone and haloperidol in the treatment of behavioural and psychological symptoms in Chinese dementia patients. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001;16:1156-62.
- Meehan KM, Wang H, David SR, Nisivocchia JR, Jones B, Beasley CM. Comparison of rapidly acting intramuscular olanzapine, lorazepam and placebo: a double-blind, randomised study in acutely agitated patients with dementia. *Neuropsychopharmacology* 2002;26:494-504.