

Análisis comparativo de los patrones de persistencia de medicaciones antidemencia en una cohorte retrospectiva de pacientes con demencia de tipo Alzheimer tratados con donepezilo, rivastigmina, galantamina y memantina en España

A. Sicras-Mainar ^a, J. Vergara ^b, T. León-Colombo ^d, L. Febrer ^c, J. Rejas-Gutiérrez ^e

RETROSPECTIVE COMPARATIVE ANALYSIS OF ANTIDEMENTIA MEDICATION PERSISTENCE PATTERNS IN SPANISH ALZHEIMER'S DISEASE PATIENTS TREATED WITH DONEPEZIL, RIVASTIGMINE, GALANTAMINE AND MEMANTINE

Summary. Introduction and aim. *Dementia of Alzheimer type has become the most frequent type of dementia in our environment. Treatment persistence is a crucial factor to delay patient functional and cognitive impairment. The aim of the present study was to determine treatment persistence in usual care settings with four different antidementia drugs: donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine in a cohort of patients with Alzheimer's dementia in Spain. Patients and methods. An Alzheimer type dementia retrospective cohort study was performed in 13 Primary Care Health Centers in Spain. The study included patients treated between January 2000 and March 2005. Results. A total of 299 patients (44.8% female), mean age 77.9 years, were included: 101 donepezil (33.8%), 105 rivastigmine (35.1%), 51 galantamine (17.1%) and 42 memantine (14.0%). Mean treatment duration was significantly different depending on therapy type, showing higher values for donepezil patients (mean: 83.3 weeks; 95% CI: 72.7-93.9) than for the other cholinesterase inhibitors: rivastigmine (mean: 76.6 weeks; 95% CI: 66.0-87.3), galantamine (mean: 65.8 weeks; 95% CI: 55.3-76.3) and memantine (60.9 weeks; 95% CI: 48.8-73.1), $p = 0.049$. Overall treatment persistence was significantly different between drugs, with again donepezil showing higher persistence (median time: 70.3 weeks; 95% CI: 49.8-90.7) than with the others drugs: rivastigmine (median time: 56.1 weeks; 95% CI: 36.1-76.2), galantamine (median time: 56.7 weeks; 95% CI: 41.1-72.3) and memantine (median time: 52.1 weeks; 95% CI: 35.2-69.1), $\log\text{-rank} = 10.16$; $p = 0.017$. Conclusion. This study showed significative differences in the global treatment persistence among the considered drug-cholinesterase inhibitors, showing higher persistence resulting in patients treated with donepezil compared to those who received rivastigmine, galantamine or memantine. [REV NEUROL 2006; 43: 449-53]*

Key words. Cholinesterase-drug inhibitors. Dementia of Alzheimer type. Donepezil. Galantamine. Memantine. Rivastigmine. Treatment persistence.

INTRODUCCIÓN

La demencia de tipo Alzheimer (DTA) es un trastorno neurodegenerativo progresivo con características clínicas y patológicas bien conocidas. Si bien existen diferencias individuales en la edad de comienzo, en el patrón del deterioro cognitivo y en su curso, esta demencia representa el tipo más frecuente en individuos mayores de 64 años en los países industrializados [1]. España es uno de los países occidentales con una mayor tasa de envejecimiento poblacional, y dada la elevada carga sanitaria y social que conlleva, constituye en nuestro entorno un problema sociosanitario de primera magnitud [2-4]. Estas alteraciones son lo suficientemente graves como para interferir en las actividades de la vida diaria de estos pacientes, donde los síntomas cognitivos han sido los más estudiados, aunque los trastornos conductuales son los que más sobrecarga provocan al cuidador, conllevan un notable coste económico y su presencia se correla-

ción directamente con la institucionalización de los pacientes con DTA [5-7].

Existen evidencias de que el tratamiento ha de ser individual, interdisciplinario, combinado, con farmacoterapia y apoyo psicológico, y en él debe implicarse no sólo el paciente, sino también la familia. La intervención no farmacológica tendrá que ir dirigida a la dificultad de adaptación del enfermo al ambiente que lo rodea y a la dinámica familiar, mientras que la farmacológica tiende a reducir el impacto de la disfunción de los circuitos frontosubcorticales mediante la actuación sobre los diferentes sistemas de neurotransmisión.

En la actualidad se dispone de diferentes fármacos para el tratamiento de la DTA [8-10]; mientras que el donepezilo (aprobado en 1998), la rivastigmina (aprobada en 2000) y la galantamina (aprobada en 2001) actúan mediante la inhibición de la enzima acetilcolinesterasa (IACE), la memantina (aprobada en 2003) es un antagonista de los receptores NMDA. Todos ellos han demostrado en numerosos ensayos clínicos que ralentizan el deterioro cognitivo y mejoran los trastornos conductuales, así como la función global del paciente. Los IACE están indicados para el tratamiento de la DTA leve a moderadamente grave, mientras que la memantina se indica en el tratamiento de la DTA moderadamente grave a grave [11,12].

Los tratamientos actualmente disponibles están recomendados por diversas sociedades científicas, pero además es necesario mantener el tratamiento de forma continuada. La persistencia del tratamiento constituye un factor crítico para conseguir que los pacientes mantengan la efectividad del fármaco; no obs-

Aceptado tras revisión externa: 12.09.06.

^a Dirección de Planificación. Badalona Serveis Assistencials. Badalona, Barcelona. ^b Centro de Salud Bajo Andarax y Hospital Geriátrico Cruz Roja. Almería. ^c Salutis Research, SL. Barcelona. ^d Departamento de Neurociencias. ^e Departamento de Investigación de Resultados en Salud. Unidad Médica. Pfizer España, SA. Alcobendas, Madrid, España.

Correspondencia: Dr. Antoni Sicras Mainar. Dirección de Planificación. Badalona Serveis Assistencials. Gaietà Soler, 6-8, entlo. E-08911 Badalona (Barcelona). E-mail: asicras@bsa.gy

Conflicto de intereses. Este estudio estuvo financiado parcialmente por los laboratorios Pfizer.

© 2006, REVISTA DE NEUROLOGÍA

tante, es posible que se produzcan discontinuaciones prematuras o cambios a otro anticolinérgico debido principalmente a la aparición de efectos secundarios o problemas de reducción del efecto del fármaco en sí [13,14]. En ese sentido, es importante, conocer los perfiles de persistencia y las diferencias existentes entre fármacos. Ante este escenario, resultan escasos los estudios existentes y la bibliografía comparativa no presenta conclusiones firmes [15-18]. Este estudio pretende ser la continuación del realizado anteriormente con donepecilo, rivastigmina y galantamina, donde se mostró una adherencia al tratamiento significativamente superior en aquellos pacientes tratados con donepecilo; no obstante, el escaso tamaño de la muestra conseguido fue una de las limitaciones más destacadas [19].

El objetivo de este estudio fue determinar la utilización y persistencia del tratamiento antidemencia con donepecilo, rivastigmina, galantamina y memantina en una cohorte de pacientes con enfermedad de Alzheimer en el ámbito de la atención primaria de varias comunidades autónomas de España.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, longitudinal y retrospectivo a partir de los registros médicos (historias clínicas informatizadas) de pacientes seguidos en régimen ambulatorio y en situación de práctica clínica habitual. La población estuvo constituida por sujetos de ambos sexos pertenecientes a trece equipos de atención primaria (EAP) de cuatro comunidades autónomas: EAP Apenins-Montigalà, EAP Morera-Pomar, EAP Montgat-Tiana y EAP Nova Lloreda, de Cataluña; Centro de Salud Dobra-Torrelavega, de Cantabria; Centro de Salud Benahadux-Huércal y Geriátrico Cruz Roja, de Andalucía; Centro de Salud Hospital Provincial, Centro de Salud San Juan de Alicante, Centro de Salud Muchamiel, Centro de Salud Jijona, Centro de Salud Campello y Centro de Salud Huertas, de la Comunidad Valenciana.

Se excluyó a los pacientes que no acudieron a los centros durante los dos últimos años, los desplazados o fuera de zona y los que, estando asignados a los centros de referencia, realizaron internamientos en centros residenciales geriátricos, en un período superior a 6 meses. Se incluyeron los pacientes que presentaban un diagnóstico clínico establecido de DTA leve a moderadamente grave con una edad superior a 64 años. El seguimiento retrospectivo se realizó dentro del período comprendido entre enero de 2000 y abril de 2005. El diagnóstico de demencia se constató con los criterios del NINCDS/ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders-Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) [20], a partir de la Clasificación Internacional de la Atención Primaria.

Las principales variables recogidas fueron: edad, sexo, tipo de fármaco administrado (donepecilo, rivastigmina, galantamina y memantina), duración del tratamiento, estado actual (continua o discontinua) y persistencia del tratamiento a las 12 semanas, a las 52 semanas y al final del estudio. La persistencia se definió como el tiempo, medido en semanas, sin abandono del tratamiento inicial o sin cambio a otra medicación, al menos 30 días después de la prescripción inicial.

Tabla I. Características demográficas iniciales para cada tipo de tratamiento utilizado.

	Donepecilo	Rivastigmina	Galantamina	Memantina	Total
<i>n</i>	101 (33,8%)	105 (35,1%)	51 (17,1%)	42 (14%)	299
Edad (media \pm DT) ^a	77,9 \pm 6,7 años	77,6 \pm 6,3 años	78,1 \pm 6,1 años	78,4 \pm 6,1 años	77,88 \pm 6,3 años
Sexo (mujer) ^b	49 (49%)	50 (48,1%)	23 (45,1%)	11 (26,2%)	133 (44,8%)

^a $F = 0,193$ ($p = 0,901$); ^b $\chi^2 = 7,049$ ($p = 0,070$). DT: desviación típica.

Tabla II. Adherencia al tratamiento a las 52 semanas de su instauración.

		No	Sí	Total
Donepecilo	<i>n</i> (% fármaco)	37 (36,6%)	64 (63,4%)	101 (100%)
	% de adherencia	29,1%	37,2%	33,8%
Rivastigmina	<i>n</i> (% fármaco)	47 (44,8%)	58 (55,2%)	105 (100%)
	% de adherencia	37,0%	33,7%	35,1%
Galantamina	<i>n</i> (% fármaco)	23 (45,1%)	28 (54,9%)	51 (100%)
	% de adherencia	18,1%	16,3%	17,1%
Memantina	<i>n</i> (% fármaco)	20 (47,6%)	22 (52,4%)	42 (100%)
	% de adherencia	15,7%	12,8%	14,0%
Total	<i>n</i> (% fármaco)	127 (42,5%)	172 (57,5%)	299 (100%)

$\chi^2 = 2,234$ ($p = 0,525$).

Debido al diseño del estudio, 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 analizados se han volcado de una vez en la base de datos según los criterios de inclusión especificados, sin contener identificadores directos de su correspondencia con los pacientes.

La fuente de información la constituye el cuestionario de recogida de datos de las historias clínicas. La base de datos final se obtuvo mediante el soporte de Microsoft Access. Los análisis estadísticos se efectuaron mediante la versión 12.0 del *software* SPSS. Los análisis estadísticos realizados consistieron en análisis descriptivos univariantes básicos, tablas de contingencia para las variables cualitativas y valores de media y desviación típica (DT) para las variables cuantitativas. Las asociaciones bivariantes se exploraron mediante pruebas de χ^2 y análisis de la varianza (*one-way ANOVA*). La normalidad de la distribución se valoró mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. La persistencia global del tratamiento se determinó mediante un análisis de supervivencia no paramétrico de Kaplan-Meier según el tipo de tratamiento y las significaciones se establecieron mediante el estadístico *log-rank* (LR Statistic). Las medianas del tiempo de persistencia se han presentado acompañadas de intervalos de confianza (IC) al 95%. El grado de significación estadístico (tipo I) se estableció para valores inferiores a $\alpha = 0,05$ para todas las pruebas.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio un total de 299 pacientes con DTA tratados con medicación antidemencia y mayores de 64 años; 133 (44,8%) de ellos eran mujeres y con un promedio de edad de 77,9 años (DT: 6,3). De dichos casos, 101 (33,8%) se trataron con donepecilo, 105 (35,1%) con rivastigmina, 51 (17,1%) con galantamina y 42 (14%) con memantina. Respecto a la homogeneidad demográfica de los grupos de tratamiento, los cuatro grupos presentaron una edad basal semejante: donepecilo, 77,9 años (DT: 6,7); rivastigmina, 77,6 años (DT: 6,3); galantamina, 78,1 años (DT: 6,1), y me-

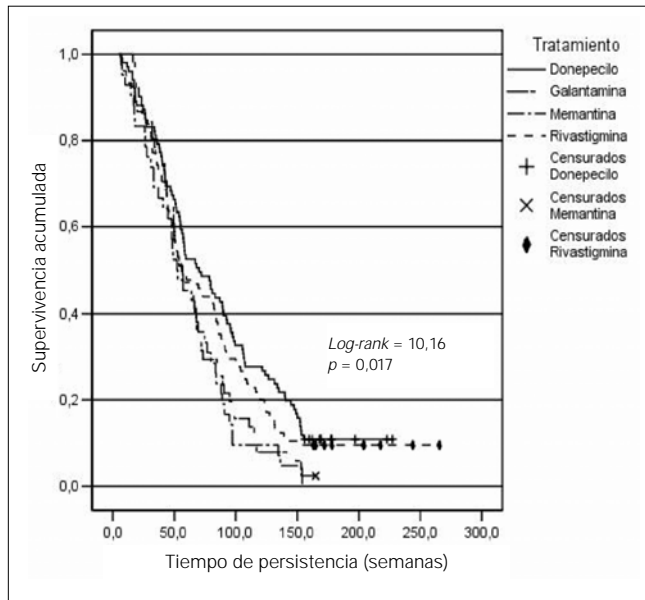


Figura. Análisis de supervivencia: persistencia del tratamiento (semanas).

Tabla III. Persistencia media del tratamiento en semanas.

	Media	DT	IC 95%
Donepecilo (n = 101)	83,3	53,8	72,7-93,9
Rivastigmina (n = 105)	76,6	54,9	66,0-87,3
Galantamina (n = 51)	65,8	37,3	55,3-76,4
Memantina (n = 42)	61,0	39,1	48,8-73,1
Total (n = 299)	74,9	50,4	69,1-80,6

$F = 2,649$ ($p = 0,049$). IC: intervalo de confianza; DT: desviación típica.

mantina, 78,4 años (DT: 6,1), $p = 0,901$; la distribución por género (mujer) fue, respectivamente, del 49, 48,1, 45,1 y 26,2%, $p = 0,070$. Las características generales de la serie estudiada se detallan en la tabla I.

La adherencia al tratamiento a las 52 semanas fue de un 57,5% de forma global para los cuatro fármacos. Numéricamente fue superior para el donepecilo, ya que de los pacientes que continuaban en tratamiento en ese momento un 63,4% seguía tomando donepecilo, un 55,2% tomaba rivastigmina, un 54,9%, galantamina, y un 52,4%, memantina. Las diferencias numéricas no fueron suficientemente grandes para encontrar evidencia de significación estadística, $p_{\chi^2} = 0,525$ (Tabla II). La duración media del tratamiento para los cuatro fármacos fue de 74,9 semanas, con diferencias estadísticamente significativas ($p_{ANOVA} = 0,049$), siendo superior para los pacientes tratados con donepecilo (media: 83,3 semanas; IC 95%: 72,7-93,9) que para el resto de medicaciones: rivastigmina (media: 76,6 semanas; IC 95%: 66,0-87,3), galantamina (media: 65,8 semanas; IC 95%: 55,3-76,3) y memantina (media: 60,9 semanas; IC 95%: 48,8-73,1) (Tabla III).

Los resultados del análisis de supervivencia Kaplan-Meier mostraron que la persistencia global del tratamiento fue estadísticamente diferente entre tratamientos ($\log\text{-rank} = 10,16$; $p_{LR} = 0,017$), siendo superior con donepecilo (mediana: 70,3 semanas; IC 95%: 49,8-90,7) respecto al resto de tratamientos: rivastigmina (mediana: 56,1 semanas; IC 95%: 36,1-76,2), galantamina (mediana: 56,7 semanas; IC 95%: 41,1-72,3) y memantina (mediana: 52,1 semanas; IC 95%: 35,2-69,1) (Figura).

DISCUSIÓN

Los resultados reafirman las conclusiones del estudio realizado con anterioridad [19]. Con el mismo diseño de estudio ob-

servacional retrospectivo, habiendo extendido la población de estudio a 13 centros de atención primaria e introducido un nuevo fármaco comparativo (memantina) a los tres anteriores (donepecilo, rivastigmina y galantamina), se ha observado que los pacientes con DTA tratados con donepecilo presentaron una mayor persistencia de tratamiento que quienes recibían rivastigmina, galantamina o memantina. A pesar de que las limitaciones inherentes al diseño obligan a ser prudentes en la validez interna de los resultados, tales limitaciones no descartan la pragmática clínica, donde en nuestro entorno los resultados pueden ser de gran utilidad para guiar la toma de decisiones en referencia a la alternativa terapéutica más adecuada para un paciente con DTA, si tenemos en cuenta la continuidad del tratamiento. En este aspecto, el donepecilo y la rivastigmina fueron los principios activos más utilizados en la práctica clínica; por tanto, si consideramos que la causa más frecuente para el abandono prematuro del tratamiento con estos fármacos suele ser la aparición de efectos secundarios o problemas de reducción del efecto del fármaco en el tiempo –asociados generalmente al incremento de la dosis–, que aconsejan la interrupción de éste o inducen a su abandono espontáneo, y si consideramos que en el tratamiento de la DTA se contraindica formalmente la utilización concomitante de dos IACE por el aumento del riesgo de sus efectos adversos (en el estudio no se encontró ningún paciente que presentara esta asociación), se refuerza la consistencia de los resultados observados [17,19].

Existen estudios que muestran una leve mejoría o una estabilización clínica de la enfermedad de Alzheimer con anticolinesterásicos, donde los efectos adversos observados son mayoritariamente molestias digestivas leves. El donepecilo es el más antiguo de los que se están utilizando actualmente (la tacrina se retiró por hepatotoxicidad en 1998), y algunos trabajos apuntan que puede tener mejores resultados tanto en eficacia terapéutica y tolerancia, con una menor tasa de abandonos que el resto de fármacos. No obstante, existen pocos estudios comparativos de eficacia o de evaluación económica entre los diferentes IACE [21-24], y aunque las evidencias son escasas, se han documentado resultados contradictorios sobre la persistencia del tratamiento con los anticolinesterásicos más conocidos en el tratamiento de la DTA, particularmente con el donepecilo y la rivastigmina [25-27]. En este sentido, el donepecilo mostraría en general una tasa de persistencia significativamente superior a la de la rivastigmina [18,26,27], aunque otros estudios han mostrado una persistencia similar entre ambos. En nuestro medio no disponemos de resultados concluyentes a los mencionados, entre otras cosas porque se hace difícil encontrar datos sanitarios fiables e información amplia que permita realizar este tipo de abordaje.

Los resultados detallan que la DTA es una patología infratratada en España [6]; este aspecto puede deberse a que existen dudas sobre el beneficio terapéutico real de la medicación contra el Alzheimer –lo que puede inhibir a los médicos a su prescripción–, a la falta de concienciación/formación en algunos profesionales sobre la enfermedad –con realización de pocas valoraciones geriátricas– y a que la introducción farmacológica tiende a realizarse en pacientes de peor pronóstico y de manera escalonada [25].

La comparabilidad y homogeneidad observada entre grupos para las variables estudiadas y la dispersión de los centros han proporcionado firmeza a las conclusiones e inducen a pensar que

son suficientemente representativos del total nacional. Es importante destacar que, sin una adecuada estandarización de las metodologías, los resultados obtenidos deben de interpretarse con prudencia. No obstante, estos imponderables no invalidan el conocimiento actual que se tiene de los centros, donde existe una similitud en los estilos de práctica clínica, modelo organizativo y de protocolización de muchas actuaciones, lo que repercute en una menor variabilidad en éstas [28]. Por tanto, el vacío existente en España de estudios que se acerquen a la práctica clínica habitual con tratamientos antidemencia en pacientes con DTA refuerza el presente estudio como punto de partida para futuras investigaciones; además, sería necesario la realización de estudios que aporten evidencias sobre tolerabilidad y eficacia en terapia combinada [25,29].

Las limitaciones de diseño (internas) y población del estudio deben ser los principales factores a tener en cuenta en futuros planteamientos porque, por el momento, no es posible realizar comparaciones generalizadas en nuestro medio. Una de las críticas al estudio es no haber podido recoger la razón clínica que provoca el abandono del tratamiento, aspecto que podría informar de si se trataba de una pobre tolerancia al fármaco, de una falta de eficacia o de cualquier otra causa clínica relevante

o de gravedad de la enfermedad. En este aspecto, haber estado más tiempo expuesto a un fármaco no significa un mayor alcance terapéutico; el IC del donepecilo queda por encima de cualquier otro tratamiento, con lo que podría tener más capacidad estadística para diferenciarse de los otros (artefacto estadístico). Además, a pesar de que existen unos criterios de inclusión, la determinación de que un paciente tome un fármaco puede relacionarse con su estatus, lo que quizá afecte la comparación de los sujetos entre grupos. Otras limitaciones del estudio pueden deberse a la falta de medida de la dosis terapéutica prescrita, al cumplimiento de ésta o a la normalización de las dosis terapéuticas.

En resumen, se observó que los pacientes con DTA tratados con donepecilo presentaron una persistencia de tratamiento superior que quienes recibían rivastigmina, galantamina o memantina, mostrándose diferencias estadísticamente significativas de forma global. De confirmarse estas conclusiones en poblaciones más amplias y diseños más complejos en condiciones de práctica clínica habitual, este hallazgo podría facilitar y mejorar la toma de decisiones a la hora de pautar una medicación a pacientes con DTA en España.

BIBLIOGRAFÍA

- Perkins P, Annegers JF, Doody RS, Cooke N, Aday L, Vernon SW. Incidence and prevalence of dementia in a multiethnic cohort of municipal retirees. *Neurology* 1997; 49: 44-50.
- Boada M, Peña-Casanova J, Bermejo F, Guillén F, Hart WM, Espinosa C, et al. Coste de los recursos sanitarios de los pacientes en régimen ambulatorio diagnosticados de enfermedad de Alzheimer en España. *Med Clin (Barc)* 1999; 113: 690-5.
- García-García FJ, Sánchez-Ayalab MI, Pérez-Martín A, Martín-Correa E, Marsal-Alonso C, Rodríguez-Ferrer G, et al. Prevalencia de demencia y de sus subtipos principales en sujetos mayores de 65 años: efecto de la educación y ocupación. Estudio Toledo. *Med Clin (Barc)* 2001; 116: 401-7.
- Limón-Ramírez E, Argimon-Pallàs JM, Vila-Domènech J, Abos-Pueyo T, Cabezas-Peña C, Vinyoles-Bargalló E. Detección del deterioro cognitivo en población mayor de 64 años: primera fase del proyecto Cuida'l. *Atención Primaria* 2003; 32: 6-12.
- Coria F, Gómez JA, Mínguez L, Rodríguez-Artalejo F, Clavería LE. Prevalence of age-associated memory impairment and dementia in a rural community. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 973-6.
- Bermejo F, Portera A, Gabriel R, Vega S, Fernández C, Díaz J, et al. The prevalence of dementia and cognitive impairment in three sites in central Spain. A door-to-door study in the elderly. *Neuroepidemiology* 1997; 16: 257-70.
- Pi J, Olivé JM, Roca J, Masana LL. Prevalence of dementia in a semi-rural population of Catalunya, Spain. *Neuroepidemiology* 1996; 15: 33-41.
- Sharma JC. Cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: donepezil or rivastigmine? *Int J Clin Pract* 2002; 56: 414-5.
- Bonner L, Peskind E. Pharmacologic treatment of dementia. *Med Clin North Am* 2002; 86: 657-74.
- Jann M, Shirley K, Small G. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of cholinesterase inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 719-39.
- Jones RW, Soininen H, Hager K, Aarsland D, Passmore P, Murthy A, et al. A multinational, randomised, 12-week study comparing the effects of donepezil and galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19: 58-67.
- Bullock R, Connolly C. Switching cholinesterase inhibitors therapy in Alzheimer's disease -donepezil to rivastigmine, is it worth it? *Int J Geriatr Psychiatry* 2002; 17: 288-9.
- Turón-Estrada A, López-Pousa S, Gelada-Batlle E, Garre-Olmo J, Lozano-Gallego M, Hernández-Ferrándiz M, et al. Tolerancia y acontecimientos adversos del tratamiento con inhibidores de la acetilcolinesterasa en una muestra clínica de pacientes con enfermedad de Alzheimer de gravedad mínima y leve durante un período de seis meses. *Rev Neurol* 2003; 36: 421-4.
- Wilkison DG, Passmore AP, Bullock R, Hopker SW, Smith R, Potocnik FC, et al. A multinational, randomised, 12-weeks, comparative study of donepezil and rivastigmine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Int J Clin Pract* 2002; 56: 441-6.
- Broderick WC, Solis A, McRae T, Mastey V, Shah S. Donepezil versus rivastigmine utilization patterns in a retrospective claims analysis. Baltimore, USA: AGS Annual Scientific Meeting; 2003.
- Mauskopf J, Paramore C, Lee WC, Snyder EH. Drug persistence patterns similar for rivastigmine-treated patients and donepezil-treated patients. Value in Health 2003. Barcelona: ISPOR VI Annual European Congress; 2003.
- Mauskopf J, Paramore C, Lee WC, Snyder EH. Drug persistence patterns for patients treated with rivastigmine or donepezil in usual care settings. *J Manag Care Pharm* 2005; 11: 231-51.
- Suh DC, Thomas SK, Valiyeva E, Arcona S, Vo L. Drug persistency of two cholinesterase inhibitors: rivastigmine versus donepezil in elderly patients with Alzheimer's disease. *Drugs Aging* 2005; 22: 695-707.
- Sicras A, Rejas-Gutiérrez J. Patrón de persistencia de tratamientos anticolinesterásicos en la demencia de tipo Alzheimer: análisis comparativo retrospectivo del donepecilo, la rivastigmina y la galantamina. *Rev Neurol* 2004; 39: 312-6.
- McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of the Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; 34: 939-44.
- Trinh NH, Hoblyn J, Mohanty S, Yaffe K. Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer's disease: a meta-analysis. *JAMA* 2003; 289: 210-6.
- López-Pousa S, Turón-Estrada A, Garre-Olmo J, Pericot-Nierga I, Lozano-Gallego M, Vilalta-Franch M, et al. Differential efficacy of treatment with acetylcholinesterase inhibitors in patients with mild and moderate Alzheimer's disease over a 6-month period. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005; 19: 189-95.
- Ritchie CW, Ames D, Clayton T, Lai R. Metaanalysis of randomized trials of the efficacy and safety of donepezil, galantamine and rivastigmine for the treatment of Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2004; 12: 358-69.
- Clegg A, Bryant J, Nicholson T, McIntyre L, De Broe S, Gerard K, et al. Clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmine, and galantamine for Alzheimer's disease. A systematic review. *Int J Technol Assess Health Care* 2002; 18: 497-507.
- Portela-Romero M, Pombo-Romero J, Bugarín-González R, Tasende-Souto M, Represa-Veiga S. Utilización de los inhibidores de la acetilcolinesterasa y la memantina para el tratamiento clínico de la demencia tipo Alzheimer. *Rev Esp Salud Pública* 2005; 79: 665-72.
- Aguglia E, Onor ML, Saina M, Maso E. An open-label, comparative

- study of rivastigmine, donepezil and galantamine in a real-world setting. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 1747-52.
27. Bullock R, Touchon J, Bergman H, Gambina G, He Y, Rapatz G, et al. Rivastigmine and donepezil treatment in moderate to moderately-severe Alzheimer's disease over a 2-year period. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 1317-27.

28. Sackett D, Rosenberg W, Gray J, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996; 312: 71-2.
29. Van Dam D, Abramowski D, Staufenbiel M, De Deyn PP. Symptomatic effect of donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine on cognitive deficits in the APP23 model. *Psychopharmacology (Berl)* 2005; 180: 177-90.

ANÁLISIS COMPARATIVO DE LOS PATRONES DE PERSISTENCIA DE MEDICACIONES ANTIDEMENCIA EN UNA COHORTE RETROSPECTIVA DE PACIENTES CON DEMENCIA DE TIPO ALZHEIMER TRATADOS CON DONEPECILO, RIVASTIGMINA, GALANTAMINA Y MEMANTINA EN ESPAÑA

Resumen. Introducción y objetivos. La demencia de tipo Alzheimer es la causa más frecuente de demencia en nuestro entorno. La persistencia del tratamiento es un factor crucial para demorar el deterioro funcional y cognitivo del paciente. El objetivo de este estudio ha sido determinar la persistencia del tratamiento con cuatro medicaciones antidemencia (donepezilo, rivastigmina, galantamina y memantina) en una cohorte de pacientes con enfermedad de Alzheimer en España. Pacientes y métodos. Se realizó un estudio retrospectivo en 13 centros de atención primaria en España. Los pacientes incluidos fueron tratados entre enero de 2000 y marzo de 2005. Resultados. Se incluyeron un total de 299 pacientes (44,8% mujeres) con una edad media de 77,9 años: 101 se trataron con donepezilo (33,8%), 105 con rivastigmina (35,1%), 51 con galantamina (17,1%) y 42 con memantina (14,0%). La duración media del tratamiento fue significativamente diferente entre los anticolinérgicos ($p = 0,049$), siendo superior en los pacientes tratados con donepezilo (media: 83,3 semanas; IC 95%: 72,7-93,9), que con el resto de agentes terapéuticos: rivastigmina (media: 76,6 semanas; IC 95%: 66,0-87,3), galantamina (media: 65,8 semanas; IC 95%: 55,3-76,3) y memantina (media: 60,9 semanas; IC 95%: 48,8-73,1). La persistencia global del tratamiento fue significativamente diferente entre los tratamientos (log-rank = 10,16; $p = 0,017$), siendo superior con donepezilo (mediana: 70,3 semanas; IC 95%: 49,8-90,7) que con el resto de terapias: rivastigmina (mediana: 56,1 semanas; IC 95%: 36,1-76,2), galantamina (mediana: 56,7 semanas; IC 95%: 41,1-72,3) y memantina (mediana: 52,1 semanas; IC 95%: 35,2-69,1). Conclusiones. El estudio ha mostrado diferencias significativas en la persistencia global de los distintos tratamientos antidemencia considerados, siendo superior en aquellos pacientes tratados con donepezilo respecto a los tratados con rivastigmina, galantamina o memantina. [REV NEUROL 2006; 43: 449-53]

Palabras clave. Anticolinérgicos. Demencia de tipo Alzheimer. Donepezilo. Galantamina. Memantina. Persistencia de tratamiento. Rivastigmina.

ANÁLISE COMPARATIVA DA ADESÃO TERAPÊUTICA AOS FÁRMACOS ANTIDEMENCIAIS NUM GRUPO RETROSPECTIVO DE DOENTES COM DEMÊNCIA DE ALZHEIMER TRATADOS COM DONEPEZIL, RIVASTIGMINA, GALANTAMINA E MEMANTINA EM ESPANHA

Resumo. Introdução e objetivos. A demência de Alzheimer representa a forma de demência mais prevalente nos países ocidentais. A adesão terapêutica é um factor crucial para minimizar a deterioração funcional e cognitiva do doente. O objectivo deste estudo foi avaliar a adesão terapêutica a quatro fármacos antidemenciais (donepezilo, rivastigmina, galantamina e memantina) num grupo de doentes com demência de Alzheimer em Espanha. Doentes e métodos. Realizou-se um estudo retrospectivo em 13 centros de cuidados primários em Espanha. Os doentes incluídos foram seguidos entre Janeiro de 2000 e Março de 2005. Resultados. Incluiu-se um total de 299 doentes (44,8% mulheres) com uma idade média de 77,9 anos: 101 foram tratadas com donepezilo (33,8%), 105 com rivastigmina (35,1%), 51 com galantamina (17,1%) e 42 com memantina (14,0%). A duração média de terapêutica foi significativamente diferente entre os inibidores da acetilcolinesterase utilizados ($p = 0,049$), sendo superior nos doentes medicados com donepezilo (média: 83,3 semanas; IC 95%: 72,7-93,9), em relação aos restantes agentes terapêuticos: rivastigmina (média: 76,6 semanas; IC 95%: 66,0-87,3), galantamina (média: 65,8 semanas; IC 95%: 55,3-76,3) e memantina (média: 60,9 semanas; IC 95%: 48,8-73,1). A persistência global da terapêutica foi também significativamente diferente entre os tratamentos (log-rank = 10,16; $p = 0,017$), sendo superior com donepezilo (mediana: 70,3 semanas; IC 95%: 49,8-90,7) em relação às restantes terapias: rivastigmina (mediana: 56,1 semanas; IC 95%: 36,1-76,2), galantamina (mediana: 56,7 semanas; IC 95%: 41,1-72,3) e memantina (mediana: 52,1 semanas; IC 95%: 35,2-69,1). Conclusões. Este estudo mostrou diferenças significativas na adesão às terapêuticas antidemenciais consideradas, sendo superior nos doentes medicados com donepezilo em relação aos tratados com rivastigmina, galantamina ou memantina. [REV NEUROL 2006; 43: 449-53]

Palavras chave. Adesão terapêutica. Demência de tipo Alzheimer. Donepezilo. Galantamina. Memantina. Inibidores da acetilcolinesterase. Rivastigmina.