

Patrón de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer con inhibidores colinesterásicos (estudio TRAIN)

E. Gil-Néciga^a, A.L. Gobartt^b,

en representación del grupo de investigadores del estudio TRAIN^c

PATRÓN DE TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER CON INHIBIDORES COLINESTERÁSICOS (ESTUDIO TRAIN)

Resumen. *Objetivos.* Describir la relación entre el nivel de deterioro cognitivo en la enfermedad de Alzheimer y el uso de inhibidores colinesterásicos (IChE) en las consultas de neurología, geriatría y psiquiatría, y caracterizar el perfil clínico de estos pacientes. *Pacientes y métodos.* Estudio epidemiológico, multicéntrico y transversal. Se incluyeron pacientes consecutivos de consultas externas con diagnóstico de enfermedad de Alzheimer según criterios del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, cuarta edición, en tratamiento con rivastigmina, donepecilo o galantamina, solo o asociado a memantina, en los últimos seis meses. El período de reclutamiento duró tres meses. En una visita única se determinó el fármaco utilizado, dosis, test minimental, impresión clínica global-mejoría global e impresión clínica global-gravedad de la enfermedad. Se seleccionaron 1.940 pacientes de consultas de neurología, psiquiatría y geriatría de todo el país. Se analizaron posibles diferencias en los hábitos de prescripción entre los diferentes especialistas, y la relación entre deterioro cognitivo y tipo de fármaco utilizado. *Resultados.* La edad media de los pacientes era de $77 \pm 6,6$ años, un 62% mujeres, con una media en el test minimental de $17,4 \pm 5,5$. El minimental era similar en los pacientes tratados con rivastigmina ($18,02 \pm 5,23$), donepecilo ($17,08 \pm 5,54$) o galantamina ($17,34 \pm 5,38$). En los pacientes tratados con memantina asociada a un IChE, el minimental era significativamente inferior ($11,44 \pm 5,68$) ($p < 0,0001$). Las dosis de los diferentes IChE utilizadas por los especialistas fueron similares. Un mayor porcentaje de pacientes tenía dosis máximas de donepecilo (81%) frente a rivastigmina (43%) y galantamina (67%). *Conclusiones.* Los hábitos de utilización de IChE en la enfermedad de Alzheimer son similares entre los diferentes especialistas implicados (neurólogos, geriatras, psiquiatras). No había relación entre el grado de deterioro y el fármaco elegido, excepto en el caso de la memantina. [REV NEUROL 2008; 46: 461-4]

Palabras clave. Anticolinesterásicos. Donepecilo. Enfermedad de Alzheimer. Galantamina. Memantina. Rivastigmina.

INTRODUCCIÓN

El descubrimiento de la existencia de un déficit de acetilcolina en la enfermedad de Alzheimer (EA) ha dado lugar al desarrollo de fármacos inhibidores colinesterásicos (IChE), como la galantamina, el donepecilo y la rivastigmina. Este último es, además, inhibidor de la butirilcolinesterasa, enzima que interviene también en la degradación de la acetilcolina. Numerosos estudios han demostrado la eficacia, aunque modesta, de estos fármacos en las formas leves y moderadas de la enfermedad [1,2]. Se considera que la eficacia de los tres inhibidores es similar, aunque este planteamiento no está sustentado por estudios comparativos rigurosos entre los distintos fármacos. Tampoco conocemos bien cuáles son los determinantes que inducen al médico a utilizar uno u otro fármaco. Factores como la facilidad de uso, los efectos secundarios o la estimación de su eficacia por el profesional podrían influir en la elección del fármaco.

En este estudio epidemiológico observacional se pretende analizar los hábitos de prescripción de los IChE en la EA entre

los distintos especialistas que en nuestro país están autorizados para tratar la enfermedad (neurólogos, geriatras y psiquiatras), y si la utilización de uno u otro preparado se relaciona con la gravedad de la enfermedad.

PACIENTES Y MÉTODOS

Muestra

Se trata de enfermos atendidos en consultas de neurología, geriatría o psiquiatría, con diagnóstico de EA según criterios del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*, cuarta edición, que lleven como mínimo seis meses de tratamiento con algún IChE en el momento de su inclusión en el estudio y que hayan otorgado el consentimiento informado por escrito. Al tratarse de un estudio retrospectivo, se excluyeron aquellos pacientes con datos o seguimiento incompletos en la historia clínica desde el diagnóstico de la enfermedad, o que no hubieran otorgado el consentimiento informado. Se realizó una evaluación basal única cumplimentándose los datos del protocolo. El estudio fue aprobado por Comité Ético de los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío de Sevilla. Las regiones que participaron en el estudio fueron: Andalucía, Extremadura, Valencia, Galicia, País Vasco, La Rioja, Asturias, Canarias, Cantabria, Castilla y León, Castilla-La Mancha, Cataluña y Madrid.

Diseño del estudio

Se trata de un estudio epidemiológico, multicéntrico y transversal para conocer los patrones de tratamiento en consulta con IChE por especialistas en neurología, geriatría y psiquiatría en pacientes con demencia tipo Alzheimer. El período de reclutamiento duró tres meses, durante los cuales se seleccionaron los pacientes con EA en tratamiento con cualquiera de los tres IChE (rivastigmina, galantamina o donepecilo). El muestreo se realizó con los 15 primeros pacientes atendidos de forma consecutiva en consultas de cada centro participante, que cumplieran los criterios de inclusión y ninguno de exclusión. Se recogieron datos de la pauta de tratamiento con anticolin-

Aceptado tras revisión externa: 08.04.08.

^a Servicio de Neurología. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla. ^b Novartis Farmacéutica, S.A. Barcelona. ^c Véase anexo.

Correspondencia: Dr. Eulogio Gil Néciga. Servicio de Neurología. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Avda. Manuel Siurot, s/n. E-41013 Sevilla. E-mail: neciga@gmail.com

Este estudio recibió una ayuda económica y técnica de Novartis Farmacéutica, S.A., para su realización.

Trabajo presentado parcialmente como póster en la Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología. Barcelona, 2007.

© 2008, REVISTA DE NEUROLOGÍA

Tabla I. Test minimental de Folstein actual según la impresión clínica global-mejoría global actual.

	Mucho mejor	Moderadamente mejor	Levemente mejor	Sin cambios	Levemente peor	Moderadamente peor	Mucho peor
<i>n</i>	39	153	350	579	351	151	54
Media (DE)	21,28 (5,26)	19,43 (4,34)	19,24 (4,87)	17,88 (5,06)	16,45 (5,14)	13,99 (5,18)	9,13 ^a (5,96)
Mediana	21	20	20	19	17	14	10
p25: p75	18: 26	17: 23	17: 22	15: 21	14: 20	10: 18	4: 14

DE: Desviación estándar; p25: percentil 25; p75: percentil 75. ^a Estadísticamente significativo, $p < 0,0001$.

nesterásicos y también si utilizaban concomitantemente memantina. Se utilizó el test minimental de Folstein (MMSE) para determinar el nivel de deterioro desde el diagnóstico de EA.

La valoración de la evolución de la enfermedad se realizó mediante la impresión clínica global-mejoría global (CGI-GI), tras la instauración del último tratamiento, visita actual y dos últimas visitas disponibles (1: no evaluado; 2: mucho mejor; 3: moderadamente mejor; 4: levemente mejor; 5: sin cambios; 6: levemente peor; 7: moderadamente peor; 8: mucho peor), y la impresión clínica global-gravedad de la enfermedad (CGI-SI).

Objetivos

El objetivo del estudio es describir la relación entre los niveles de deterioro cognitivo y el uso actual de IChE en la EA en las consultas de geriatría, neurología y psiquiatría, y caracterizar el perfil clínico de estos pacientes.

Los objetivos secundarios fueron:

- *Primer objetivo secundario:* evaluar las diferencias en las pautas de tratamiento farmacológico seguidas desde el diagnóstico de la EA entre las consultas de geriatría, neurología y psiquiatría (cambios de dosis, de forma galénica, de fármaco).
- *Segundo objetivo secundario:* evaluar los motivos más usuales de abandono del tratamiento para cada fármaco, y detectar posibles diferencias entre las consultas de geriatría, neurología y psiquiatría.
- *Tercer objetivo secundario:* evaluar la relación entre el nivel de deterioro cognitivo y el fármaco utilizado.
- *Cuarto objetivo secundario:* conocer las diferencias existentes en los hábitos de prescripción actuales de IChE en función del área sanitaria.

Análisis estadístico

Se describen los porcentajes de los fármacos utilizados y las posibles diferencias de los patrones de prescripción entre las diferentes especialidades. Se evalúan las pautas de tratamiento farmacológico seguidas entre las consultas de geriatría, neurología y psiquiatría. Para cada una de las comparaciones se calculará la significación estadística mediante pruebas χ^2 (test de Fisher) para variables categóricas, o mediante un análisis de la varianza (Kruskal-Wallis) para variables numéricas.

RESULTADOS

Se reclutó a 2.235 pacientes entre los 200 médicos participantes, de los cuales se evaluaron 1.940 pacientes (86,8%) que cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión. Se descartaron 295 pacientes (13,2%). Los motivos más frecuentes de exclusión fueron los siguientes: no estar en tratamiento actual con IChE con una antigüedad de al menos seis meses (12,7%) y tener menos del 80% de las variables cumplimentadas (0,7%). El 66% procedía de consultas de neurología, el 18,2% de geriatría y el 15,9% de psiquiatría. La edad media fue $77 \pm 6,6$, el 62% fueron mujeres, y la media del minimental fue de $17,4 \pm 5,5$. A pesar de que la duración media de los síntomas fue de $3,9 \pm 2,3$ años y la antigüedad media del diagnóstico, en el momento de la visita, era de $2,45 \pm 1,9$ años, el 75,5% de los pacientes había iniciado su primer tratamiento en el año posterior al diagnóstico, mientras que el 14,5% lo hizo dentro del segundo año tras el diagnóstico.

La media del minimental fue similar para los tres IChE: $18,02 \pm 5,23$ para rivastigmina, $17,08 \pm 5,54$ para donepecilo y $17,34 \pm 5,38$ para galantamina. En los pacientes que asociaban memantina al tratamiento con IChE, la media del minimental ($11,44 \pm 5,68$) fue significativamente inferior ($p < 0,0001$).

La media de la CGI-GI actual era de $4,05 \pm 1,29$, mientras que la media de la CGI-GI más cercana al año del diagnóstico era de $3,83 \pm 1,1$. Observamos que en el momento actual, el 34,3% de los pacientes no refería cambios, mientras que el 21,1% y el 20,5% se encontraba levemente peor y levemente mejor, respectivamente. Un 2,4% se encontraba mucho mejor, y el 3,4% afirmaba sentirse mucho peor. En cuanto a la CGI-GI más cercana al año del diagnóstico, el 45,7% no refería cambios, mientras que el 20,5% y el 15,6% afirmaba sentirse levemente mejor y levemente peor, respectivamente. El 2,7% se encontraba mucho mejor, frente al 0,4%, que declaraba sentirse mucho peor.

Los valores de la media del MMSE en relación a la CGI-GI actual quedan reflejados en la tabla I. Cabe destacar que, cuanto mayor es el grado de mejoría global del paciente según la impresión clínica global, mayor es la puntuación del MMSE. Así, aquellos pacientes para los que no se observaban cambios presentaban una media del MMSE de $17,88 \pm 5,06$, mientras que las puntuaciones de los pacientes que estaban mucho mejor o mucho peor eran de $21,28 \pm 5,26$ y $9,13 \pm 5,96$, respectivamente. Estos resultados fueron estadísticamente significativos ($p < 0,0001$).

La media de la CGI-SI actual era de $3,95 \pm 1,04$, frente al $3,65 \pm 0,86$ de la CGI-SI más cercana al año del diagnóstico. En el momento actual, el 41,3% de los pacientes se encontraba moderadamente enfermo, seguido de un 28,1% que refería sentirse levemente enfermo. El 1,8% afirmaba no sentirse enfermo, frente al 1,3%, que se encontraba extremadamente enfermo. En cuanto a la CGI-SI más cercana al año del diagnóstico, el 45,6% se encontraba moderadamente enfermo, seguido del 37,1% con percepción leve de la enfermedad. El 1,9% afirmaba no sentirse enfermo, frente al 0,2%, que se sentía extremadamente enfermo.

Las dosis de los diferentes IChE administradas fueron similares entre los distintos especialistas. Se observó una asociación significativa ($p < 0,01$) entre mayor deterioro cognitivo y dosis más elevadas para los tres IChE. Las dosis administradas fueron: donepecilo, 5 mg (19%), 10 mg (81%); galantamina, 16 mg (33%), 24 mg (67%); rivastigmina, 9 mg (24%), 12 mg (43%), menos de 9 mg (33%). En la tabla II se evalúa la relación entre deterioro cognitivo (evaluado mediante MMSE) y el fármaco utilizado. Se puede observar que la media del MMSE es similar con donepecilo ($17,08 \pm 5,54$), galantamina ($17,34 \pm 5,34$) y rivastigmina ($18,02 \pm 5,23$), y es claramente inferior, como cabría esperar, con memantina ($11,44 \pm 5,68$) ($p < 0,0001$).

DISCUSIÓN

La utilización de fármacos tipo IChE en la EA se considera una opción recomendable por la mayoría de las guías terapéuticas acerca de esta enfermedad [3-5]. Sin embargo, recientemente han surgido algunas discrepancias a este consenso general, y así el National Institute for Health and Clinical Excellence, organismo encargado de asesorar al National Health Service británico, elaboró en el año 2005 unas directrices, después de un metaanálisis de los diferentes trabajos publicados, en el que recomendaba que estos fármacos no deberían ser financiados por el sistema público de salud británico, al considerar que no había evidencia científica suficiente y que el balance coste-beneficio no era rentable [6]. Esta drástica posición originó la movilización de diferentes colectivos, médicos y sociales, que dieron lu-

Tabla II. Relación entre deterioro cognitivo y fármaco utilizado.

	MMSE					<i>p</i> ^a
	<i>n</i> (% total de tratamientos)	Media (DE)	Mediana	Min.-Máx.	Dosis -media (DE)-	
Total de puntuaciones del MMSE disponibles	4.789 (100%)					< 0,0001 ^b
Donepecilo	593 (12,4%)	17,08 (5,54)	18	0-29	9,28 (2,48)	
Galantamina	258 (5,4%)	17,34 (5,38)	18	0-29	18,86 (6,08)	
Rivastigmina	2.173 (45,4%)	18,02 (5,23)	19	0-30	8,65 (3,19)	
Memantina	114 (2,4%)	11,44 (5,68) ^b	12	0-24	19,82 (3,91)	
Memantina + donepecilo	32	12,59 (5,91)	12,5	0-22		
Memantina + galantamina	15	8,47 (5,01)	9	0-16		
Memantina + rivastigmina	71	12,21 (6,17)	13	0-24		

^a ANOVA no paramétrico de comparación de grupos; ^b Estadísticamente significativo. DE: desviación estándar; MMSE: test minimental de Folstein.

gar a un nuevo posicionamiento de este organismo, que en 2006 admitió la utilización de rivastigmina, donepecilo y galantamina en la EA [7], suavizando su planteamiento previo. Este mismo organismo recomendaba, además de la vertiente farmacológica, otros tipos de actuaciones en aspectos psicosociales y familiares de la EA.

Con mecanismos de acción similares (si se exceptúa la rivastigmina, que inhibe, además, la enzima butirilcolinesterasa), son escasos los estudios comparados entre los diferentes IChE, y la mayoría adolece de problemas de diseño, fundamentalmente por la ausencia de doble ciego. El único estudio aleatorizado y doble ciego realizado hasta la fecha comparó la eficacia y tolerancia de la rivastigmina y el donepecilo en un grupo amplio de pacientes con EA (formas moderada y moderada-grave) con un seguimiento de dos años [8]. Los resultados de este estudio mostraron que el beneficio terapéutico de ambos fármacos se mantenía a lo largo de dos años. Este estudio comparado puso de manifiesto la ausencia de diferencias en los resultados de cognición y conducta en ambos grupos, si bien había diferencias significativas a favor de la rivastigmina en las actividades de la vida diaria y funcionamiento global [8].

En nuestro medio, a semejanza de lo que sucede en los demás países desarrollados, existe un amplio consenso acerca de la utilización de estos fármacos en la EA, si bien no se conocen los hábitos de prescripción de los diferentes especialistas implicados en el tratamiento de esta enfermedad. Los estudios sobre hábitos de prescripción son escasos [9]. No conocemos la existencia aquí de estudios acerca de qué factores determinan la utilización de los fármacos, la elección de un fármaco concreto en cada paciente, si influye o no la fase de la enfermedad o factores tales como la comodidad de utilización o de prescripción, efectos secundarios, etc. En EE. UU. se llevó a cabo un estudio para determinar la influencia de factores no médicos en el uso de IChE entre los médicos generales, que en ese país están autorizados a prescribir estos tratamientos [9]. En ese estudio se encontró que esos facultativos tenían una actitud negativa (31%) o ambivalente (51%) con respecto a la utilización de estos fármacos. Los médicos generales, en su mayoría, consideraban que la falta de conocimientos, la dependencia de los especialistas, los

deseos de los familiares y su implicación en el proceso eran factores decisivos en su actitud prescriptora [10].

En España, los médicos encargados de diagnosticar y tratar la EA son fundamentalmente neurólogos, geriatras y psiquiatras, si bien en algunos ámbitos carentes de estos especialistas también los médicos internistas tratan la enfermedad.

Los resultados de nuestro estudio ponen de manifiesto que la rivastigmina, el donepecilo y la galantamina se utilizan en pacientes con un grado similar de deterioro, lo que viene determinado probablemente por el hecho de que los tres

están aprobados para su uso en EA leve-moderada. Todos los especialistas utilizaron unas dosis similares de los diferentes fármacos, pero se observó que el porcentaje de pacientes tratados con la dosis máxima de cada fármaco fue superior para donepecilo que para galantamina y rivastigmina. El hecho de que en el caso de la galantamina y rivastigmina el porcentaje de pacientes que alcanzaron la dosis máxima fuera inferior puede deberse a varias razones, sobre las que se puede especular, ya que no se analizaron en este estudio. El período de escalado de dosis es más corto con donepecilo (dos meses) que con galantamina (tres meses) y rivastigmina (cuatro meses). Aunque no parece razonable que esto pueda explicar satisfactoriamente las diferencias encontradas en la utilización de dosis máximas, sí es cierto que a menudo el período entre visitas al especialista es cuando menos de seis meses, y en ocasiones no hay una buena comunicación especialista-médico general. Otra posible explicación es la aparición de efectos secundarios, sobre todo intolerancia digestiva, con las dosis máximas. El estudio tiene limitaciones. El cambio de IChE es una opción cuando hay intolerancia o no se muestra eficaz, y esta posibilidad no se tuvo en cuenta en este estudio. Por otra parte, cabe la posibilidad de que los médicos no llegaran a las dosis máximas de galantamina y rivastigmina al considerar que dosis inferiores eran eficaces y no por la aparición de efectos secundarios. En el caso de la rivastigmina, el porcentaje de pacientes con dosis eficaces (9 mg y 12 mg) fue del 67%, frente al 81% en el caso de donepecilo.

El presente estudio, realizado con una muestra representativa del territorio nacional en pacientes con EA moderada, muestra unas pautas de utilización de los IChE similares por los distintos especialistas implicados en el tratamiento de las demencias (neurología, geriatría y psiquiatría).

ANEXO. GRUPO DE INVESTIGADORES TRAIN

H. Abbati (Ronda, Málaga), J.M. Abdel-Muhsen (Jarrio, Asturias), P. Abizanda (Albacete), V.J. Acilona (Sevilla), J. Acosta (Fuerteventura), J. Aguirre (Badajoz), A. Alayón (Tenerife), F.J. Alberca de Castro (Linares, Jaén), S. Alfonso (Mollet, Barcelona), J. Almajano (Madrid), F. Alonso del Teso (Benavente, Zamora), M. Antón (Cáceres), S. Aranceta (Sabadell, Barcelona), I. Arbeloa (Reus, Tarragona), J. Arcaya (Salamanca), J. Balseiro (Ge-

tafe, Madrid), I. Beltrán (Vilajoyosa, Alicante), L. Benítez (Jerez de la Frontera, Cádiz), E. Bescansa (Córdoba), M. Bonet (Valencia), V. Bueno (Langreo, Asturias), M. Bujanda (Pamplona), P.M. Bustos de Abajo (Santa Fe, Granada), L.J. Cacho (Salamanca), M.S. Campillo (Castellón), S. Campos (Granada), C. Cánovas (Zaragoza), M. Carballo (Sevilla), R. Carles (Murcia), T. Casadevall (Calella, Barcelona), J. Colas (Talavera de la Reina, Toledo), R. Collado (León), M.A. Conde (Madrid), M.A. Contreras (Murcia), F. Coria (Palma de Mallorca), E. Cuartero (Sevilla), A. da Silva (Burgos), I. de la Serna (Madrid), F. del Coz (Gijón), G. Delgado (Puerto de la Cruz, Canarias), M. Díez (Burgos), I. Dobón (Valencia), L. Docasar (Monforte de Lemos, Lugo), J.R. Doménech (Barcelona), R. Dorado (Madrid), L.J. Duarte (Segovia), D.R. Dueñas (Málaga), J.C. Durán (Jerez de la Frontera, Cádiz), C. Echeandia (Madrid), J.B. Espinal (San Sebastián), A. Espino (Osuna, Sevilla), Y. Fernández Bullido (Madrid), J. Fernández-Cuesta (Santander), S. Fernández-Izquierdo (Elda, Alicante), M. Fernández-López (L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona), C. Fernández-Maiztegui (Baracaldo, Vizcaya), I. Fernández-Manchola (San Sebastián), A. Fernández-Marcos (Gijón), J. Ferragud (Valencia), J. Flores (Tenerife), S. Formica (San Sebastián), M.B. Frades (Getafe, Madrid), I. Francés (Alsasua, Navarra), E. Franquet (Martorell, Barcelona), C. Gahete (Llerena, Badajoz), J. Gámez (Sabadell, Barcelona), M.A. García-Alambra (Madrid), M.C. García de Casasola (Tenerife), M.L. García de la Rocha (Madrid), D. García-Estévez (Monforte de Lemos, Lugo), A. García-Pastor (Gandia, Valencia), P. Gil (Madrid), J. Gil (Gijón), E. Gil (Sevilla), J.M. Giménez-García (Alcázar de San Juan, Ciudad Real), J.M. Girón (Jerez de la Frontera, Cádiz), L.J. Goenechea (Toledo), J.C. Gómez-Esteban (Zalla, Vizcaya), J. Gómez-Nieto (Valladolid), J.L. González-Gutiérrez (Madrid), V. González-Torres (Jaén), M. Goñi (Burgos), F. Gracia (Alicante), M. Gracia (Zaragoza), P. Granés (Lleida), R. Hernández-Lorido (Orihuela, Alicante), J. Herrero (Tenerife), M. Huerta (Sama de Langreo, Asturias), P.E. Jiménez-Caballero (Toledo), F. Lacruz (Pamplona), M. Lara (Madrid), J. Lominchar (Valencia), A.I. López-

Fraille (Manzanares, Ciudad Real), M. López-Roa (Tenerife), P. Lozano (Sevilla), M.A. Llaneza (El Ferrol, A Coruña), E. Marañón (Madrid), A. Marcos (Madrid), M. Marcos (Badajoz), J. Marey (A Coruña), J. Marín-Marín (Murcia), J. Marín-Muñoz (Lorca, Murcia), C. Marsal (Toledo), J. Martín (Palencia), M.D. Martínez-Lozano (Castellón), A. Martínez Pérez-Balsa (Burela, Lugo), N. Martínón (Tenerife), S. Mederer (Pontevedra), P.A. Megía (Palencia), J.I. Mendezona (Getxo, Vizcaya), M. Mendibe (Baracaldo, Vizcaya), M. Menéndez-González (Oviedo), M.P. Mesa (Zaragoza), J.A. Molina (Madrid), T. Molina (Córdoba), E. Montes (Sevilla), D. Morales (Sevilla), M.S. Moreno (Ávila), J. Morera (San Vicente del Raspeig, Alicante), R. Muñoz (Alzira, Valencia), J. Naveiro (Pontevedra), R.M. Nodarse (Móstoles, Madrid), P. Ochoa (Zaragoza), J. Olascoaga (San Sebastián), C. Orejas (Madrid), M.A. Ortega (Logroño), F. Ortega (Ávila), A. Oterino (Santander), J. Pascual (Santander), J. Patrignani (Sevilla), J.M. Paz (A Coruña), R. Pego (Calde, Lugo), C. Peiró (Alzira, Valencia), N. Pérez-Alferez (Loja, Granada), S. Piles (Mollet, Barcelona), G. Pinar (Las Palmas), L. Piqueras (Elda, Alicante), S. Plaza (Cuenca), L.E. Ponce (Tenerife), J.C. Portilla (Don Benito, Badajoz), I.J. Posada (Madrid), J.J. Poza (San Sebastián), M.C. Prat (Sabadell, Barcelona), A. Puertas (Zaragoza), J. Pujol (Tarragona), L. Reig (L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona), J.M. Reuss (Madrid), J.M. Rodao (Madrid), J.R. Rodríguez (Pontevedra), H. Rodríguez-Hilario (Lorca, Murcia), A. Rodríguez-Palancas (Segovia), J. Rodríguez-Solis (Guadalajara), A. Rojo (Pontevedra), J.J. Roldán (Mutillva Alta, Navarra), I. Rouco (Algorta, Vizcaya), J.M. Sánchez-Álvarez (Gijón), P. Sánchez-Jurado (Albacete), C. Sánchez-Ortiz (Córdoba), C.L. Sanz de la Garza (Cangas de Narcea, Asturias), A.A. Soto (Valladolid), E. Sotomayor (Pola de Siero, Asturias), J. Tejeiro (Alcalá de Henares, Madrid), C. Tordesillas (Huesca), J. Tort (Barcelona), R. Trías (Santander), F. Uriz (Burlada, Navarra), V. Valverde (Madrid), O. Vega (Córdoba), F. Veiga (Calde, Lugo), F. Velasco (Baracaldo, Vizcaya), M.E. Villar (Móstoles, Madrid), A. Yusta (Guadalajara), M. Zurdo (Plasencia, Cáceres).

BIBLIOGRAFÍA

- Kaduszkiewicz H, Zimmerman T, Beck-Bernholdt H, Van den Busche H. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials. *BMJ* 2006; 331: 321-7.
- Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease (review). *The Cochrane Library* 2006, Issue 2. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 1: CD005593.
- American Medical Association. Practical guide for the primary care physician on the diagnosis, management, and treatment of dementia. Chicago, IL: AMA; 1999.
- Boustani M, Peterson B, Hanson L, Harris R, Lohr KN. Screening for dementia in primary care: a summary of the evidence for the US Preventive Task Force. *Ann Intern Med* 2003; 138: 927-37.
- Fillit H, Smith-Doody R, Binaso K, Crook GM, Ferris SH, Farlow MR, et al. Recommendations for best practices in the treatment of Alzheimer's disease in managed care. *Am J Geriatr Pharmacother* 2006; 4 (Suppl): S9-24.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Alzheimer's disease –donepezil, rivastigmine, and memantine: appraisal consultation document. URL: <http://www.nice.org.uk> [30.06.2005].
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Donepezil, galantamine, rivastigmine (review), and memantine for the treatment of Alzheimer's disease: NICE Technology Appraisal Guidance TA111. URL: <http://www.nice.org.uk> [17.11.2006].
- 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.
- González-Gutiérrez JL, Gobartt AL, en representación del grupo de investigadores RIVASOL. Hábitos de prescripción de rivastigmina en solución en pacientes con demencia tipo Alzheimer en España (estudio RIVASOL). *Rev Neurol* 2007; 44: 705-10.
- Franz CE, Barker JC, Kravitz RL, Flores Y, Krishnana S, Hinton L. Nonmedical influences on the use of cholinesterase inhibitors in dementia care. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2007; 21: 241-8.

TREATMENT PATTERN OF ALZHEIMER'S DISEASE WITH CHOLINESTERASE INHIBITORS (TRAIN STUDY)

Summary. Aims. To describe the relation between the level of cognitive impairment in Alzheimer's disease and the use of cholinesterase inhibitors (ChEIs) in neurology, geriatric and psychiatric units, and to establish the clinical profile of these patients. Patients and methods. An epidemiological, multi-centre, cross-sectional study was conducted. Subjects included in the study were consecutive outpatients diagnosed with Alzheimer's disease, in accordance with the fourth edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, and who had been treated with rivastigmine, donepezil or galantamine, either on its own or in association with memantine in the last six months. The recruitment period lasted three months. In a single visit, researchers determined the medication that was used, the dose, the mini-mental test, the overall clinical impression-overall improvement and the overall clinical impression-severity of the disease. A total of 1940 patients were selected from neurology, psychiatric and geriatric services all over the country. Possible differences in the habits of different specialists as regards prescribing were analysed, together with the relation between cognitive impairment and the type of medication employed. Results. The mean age of the patients was 77 ± 6.6 years, 62% of whom were females; the mean score on the mini-mental test was 17.4 ± 5.5 . The mini-mental score was similar in patients treated with rivastigmine (18.02 ± 5.23), donepezil (17.08 ± 5.54) or galantamine (17.34 ± 5.38). In patients who were treated with memantine in association with a ChEI, the mini-mental score was significantly lower (11.44 ± 5.68) ($p < 0.0001$). The doses of the different ChEIs used by the specialists were similar. A higher percentage of patients had maximum doses of donepezil (81%) than in the cases of rivastigmine (43%) and galantamine (67%). Conclusions. The different specialists involved (neurologists, geriatricians and psychiatrists) displayed similar habits regarding the utilisation of ChEIs to treat Alzheimer's disease. There was no relation between the degree of impairment and the drug chosen, except in the case of memantine. [*REV NEUROL* 2008; 46: 461-4]

Key words. Alzheimer's disease. Anticholinesterases. Donepezil. Galantamine. Memantine. Rivastigmine.