

# Efecto del donepecilo comparado con el tratamiento convencional en la función cognitiva y el rendimiento del paciente en una cohorte prospectiva de pacientes con enfermedad de Alzheimer tratados en la práctica clínica habitual en España

Secundino López-Pousa, Félix Bermejo-Pareja, Ana Frank, Francisco Hernández, Teresa León, Javier Rejas-Gutiérrez, en nombre del grupo ECO

**Objetivo.** Análisis secundario de un estudio de coste de la enfermedad, prospectivo, de 12 meses de duración, no enmascarado y multicéntrico, en el que se evaluó el efecto del donepecilo comparado con otros fármacos para la demencia en la función cognitiva y el rendimiento de pacientes con posible o probable enfermedad de Alzheimer.

**Pacientes y métodos.** Participaron en el estudio 700 pacientes ( $76,8 \pm 6,6$  años de edad, 67,3% mujeres): 600 (31,4% *naive*) recibieron donepecilo, y 100 (9% *naive*), otros fármacos para la demencia.

**Resultados.** Las variaciones medias corregidas por los valores basales y el centro de las puntuaciones en las escalas del test minimal de Folstein, de evaluación clínica de la demencia y de evaluación de la demencia de Blessed total a los 12 meses eran significativamente menores en los pacientes tratados con donepecilo:  $-1,23 \pm 3,41$  frente a  $-2,26 \pm 3,07$  ( $p = 0,006$ ),  $0,20 \pm 0,68$  frente a  $0,39 \pm 1,03$  ( $p = 0,014$ ) y  $1,28 \pm 3,31$  frente a  $2,04 \pm 2,84$  ( $p = 0,027$ ), respectivamente.

**Conclusión.** Este análisis secundario muestra que el deterioro de la función cognitiva y del rendimiento de los pacientes con el paso del tiempo es más lento con donepecilo que con otros fármacos para la demencia en la práctica médica habitual. Dado que estos resultados se observaron en un análisis *post hoc*, se deberían llevar a cabo ensayos clínicos prospectivos formales para confirmar estos hallazgos.

**Palabras clave.** Donepecilo. Enfermedad de Alzheimer. Función cognitiva. IACE. Práctica clínica habitual. Rendimiento.

## Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa de más de la mitad de los casos de demencia en los adultos [1] y su incidencia aumenta desde el 3-11% en los pacientes mayores de 65 años hasta el 20-50% a la edad de 85 años [2]. Esto supone un gran número de pacientes con EA, especialmente en los países desarrollados con poblaciones envejecidas, y al menos el mismo número de cuidadores que también se verán afectados indirectamente por la enfermedad [3].

En la actualidad hay varios fármacos autorizados que se utilizan en el tratamiento de la EA. Los inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACE) retrasan el deterioro cognitivo y funcional y disminuyen el estrés del cuidador [4,5] en los pacientes con una afectación leve a moderada. Estos efectos favorables son modestos y limitados en el tiempo; por ello se ha cuestionado su eficacia como tratamiento de

la EA. Sin embargo, el pequeño número de pacientes que es necesario tratar [6] y la magnitud del efecto en los resultados funcionales observados en ensayos clínicos [5] son un claro indicador de su utilidad clínica. Además, el tratamiento con IACE presenta un perfil positivo de relación riesgo-beneficio en el paciente con EA, con una incidencia baja de acontecimientos adversos moderados. Este hecho se ha confirmado en la práctica clínica habitual con donepecilo [7-10], rivastigmina [11-13] y galantamina [14,15]. En los pacientes con EA moderada a grave se ha demostrado que el antagonista del N-metil-D-aspartato memantina tiene un perfil semejante al de los IACE [16].

Las comparaciones entre distintas clases de fármacos para la EA son escasas. En dos estudios de este tipo [17,18] se demostró que donepecilo y rivastigmina mejoraban la cognición en un grado semejante. En ensayos que han comparado galantamina con donepecilo se han observado diferencias

Departamento de Neurociencias; Unidad de Valoración de Demencia y Memoria; Hospital Santa Caterina; Girona (S. López-Pousa). Servicio de Neurología; Hospital Universitario 12 de Octubre; Madrid (F. Bermejo-Pareja). Servicio de Neurología; Hospital Universitario La Paz; Madrid (A. Frank); European Biometric Institute; Barcelona (F. Hernández). Pfizer Global Pharmaceuticals; Nueva York, Estados Unidos (T. León). Departamento de Investigación de Resultados en Salud; Unidad Médica; Pfizer España; Alcobendas, Madrid, España (J. Rejas-Gutiérrez).

### Correspondencia:

Dr. Secundino López Pousa. Unidad de Valoración de Demencia y Memoria. Departamento de Neurociencias. Hospital Santa Caterina. Pl. Hospital, 5. E-17001 Girona.

### E-mail:

uvamid@ias.scs.es

### Declaración de intereses:

J. Rejas-Gutiérrez y T. León son empleados de Pfizer, empresa que ha financiado este estudio. S. López-Pousa, F. Bermejo-Pareja y A. Frank han sido consultores de Pfizer. La evaluación de los pacientes por los participantes en el estudio ECO se compensó económicamente.

### Agradecimientos:

A todos los participantes en el estudio ECO, por su contribución al reclutamiento y seguimiento de los pacientes, y especialmente a Luis Tárraga (Fundació ACE, Barcelona), por sus valiosos comentarios y sugerencias durante el diseño del estudio.

Aceptado tras revisión externa: 23.09.10.

**Cómo citar este artículo:**

López-Pousa S, Bermejo-Pareja F, Frank A, Hernández F, León T, Rejas-Gutiérrez J, en nombre del grupo ECO. Efecto del donepecilo comparado con el tratamiento convencional en la función cognitiva y el rendimiento del paciente en una cohorte prospectiva de pacientes con enfermedad de Alzheimer tratados en la práctica clínica habitual en España. *Rev Neurol* 2010; 51: 577-88.

**Composición del grupo ECO:**

F. Bermejo-Pareja (Hospital 12 de Octubre, Madrid); A. Coduras, J. del Llano y J. López-Arrieta (Fundación Gaspar Casal, Madrid); A. Frank (Hospital La Paz, Madrid); T. León (Pfizer Pharmaceuticals, Nueva York); S. López-Pousa (Hospital Santa Caterina, Girona); J. Rejas-Gutiérrez (Pfizer España, Alcobendas, Madrid).

© 2010 Revista de Neurología

significativas a favor de uno u otro fármaco [19,20]. En el único ensayo clínico doble ciego y a largo plazo [21] en el que se comparó donepecilo con rivastigmina se demostró una ventaja significativa de rivastigmina en las mediciones de las actividades de la vida cotidiana y del rendimiento global. Sin embargo, las pérdidas para el seguimiento en este estudio superaron el 40%, que es uno de los criterios de exclusión de Hansen et al [5] para tomar en consideración estudios que evalúan el rendimiento de los pacientes como criterio de valoración en el tratamiento de la EA con IACE.

Los ensayos clínicos proporcionan pruebas de la eficacia en un medio controlado; sin embargo, es la práctica clínica habitual la que indica la efectividad en el mundo real. En dos estudios en el ámbito clínico, de 6 [22] y 9 meses [23] de duración, no se observaron diferencias significativas en los resultados cognitivos entre donepecilo, rivastigmina o galantamina. Sin embargo, en otros dos estudios a corto plazo [24,25] se observó una ventaja significativa en la cognición y el rendimiento de los pacientes tratados con rivastigmina con respecto a los que recibieron donepecilo y galantamina. Aunque se aceptan en general los efectos beneficiosos del tratamiento con IACE en los pacientes con EA moderada a grave, no se ha determinado la posible diferencia de magnitud del efecto de cada uno de los inhibidores. Aunque en algunos estudios se ha observado un efecto semejante, otros presentan diferencias significativas, sin que haya coincidencia entre los diferentes ensayos clínicos y dentro de los estudios realizados en el ámbito clínico, en su mayor parte a corto plazo; por ello se deberían llevar a cabo en la práctica clínica más comparaciones entre los diferentes inhibidores.

Con estas premisas, nuestro objetivo era estudiar las posibles diferencias de efectividad entre tratamientos mediante la realización de un subanálisis de un estudio más extenso llevado a cabo en condiciones reales en la práctica clínica en España, en el que se comparan los resultados en la función cognitiva y el rendimiento de pacientes con EA tratados con donepecilo en relación con otros fármacos para la demencia durante un período de 12 meses.

## Pacientes y métodos

### Muestra

Participaron pacientes de ambos sexos (en el caso de las mujeres tenían que haber transcurrido dos años desde la menopausia o estar esterilizadas qui-

rúrgicamente) de más de 50 años, con un diagnóstico de posible o probable EA que cumpliera los criterios del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, cuarta edición* (290.00 o 290.10) y del National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke Alzheimer's Disease and Related Disorders Association y con capacidad para participar en los procedimientos del estudio. Se excluyó a pacientes sin cuidadores fiables y constantes, con una enfermedad concomitante que pudiera interferir en su participación, que estuvieran en una situación clínica que predijera una retirada prematura o que tuvieran cuidadores que no quisieran o no pudieran participar en los procedimientos del estudio.

El estudio reclutó una muestra de pacientes seleccionada mediante un procedimiento polietápico, al azar y sin reemplazamiento. El marco del muestreo estaba constituido por todas las regiones sanitarias de las 17 comunidades autónomas. La primera etapa consistió en la selección de las consultas/clínicas de neurología dentro de cada región sanitaria, siendo su número proporcional a su población. La probabilidad de selección de cada consulta estaba relacionada con la población del área cubierta por dicha consulta. En la segunda etapa se invitó a participar a un neurólogo de cada consulta/clínica elegido al azar entre los que tenían experiencia previa de investigación clínica y epidemiológica en neurología. Los que rehusaron participar fueron sustituidos por otros elegidos también al azar en la misma consulta/clínica. La tercera etapa consistió en la selección de los pacientes. La elección se realizó mediante una estrategia de muestreo sistemática de la lista diaria de todos los pacientes citados para cada uno de los neurólogos participantes que cumplieran los criterios de inclusión y exclusión mencionados anteriormente.

### Diseño del estudio

Análisis secundario de un estudio multicéntrico de 12 meses, observacional, prospectivo (estudio ECO) [26], cuyo principal objetivo era evaluar de manera longitudinal la carga y los costes de la EA en España y analizar la evolución de la enfermedad durante un año, incluyendo a pacientes de la práctica médica habitual en diferentes fases de la enfermedad. En el análisis se compararon las evoluciones de la enfermedad y de la salud, evaluadas por el propio paciente y por sus allegados durante un año, entre pacientes tratados con donepecilo y los que recibían cualquier otro tipo de fármaco utilizado en monoterapia para la EA. Los pacientes o sus repre-

sentantes legales tenían que otorgar su consentimiento informado y el protocolo del estudio fue autorizado por el comité de ética de investigación clínica del Hospital Universitario La Paz (Madrid). El estudio se realizó de conformidad con las normas europeas y españolas y con las directrices para estudios farmacoepidemiológicos, y se atuvo a los principios de la Declaración de Helsinki relativos a la investigación médica en seres humanos. El estudio se llevó a cabo entre los años 2003 y 2005, y se examinó a los pacientes en tres visitas: en el período basal, y a los 6 y 12 meses después de la inclusión en el estudio, con una visita adicional 4-8 semanas después de la visita basal para ajustar el tratamiento.

### Criterios de valoración funcionales

La evolución de la enfermedad se evaluó en el período basal y en los meses 6 y 12, utilizando las escalas de medición funcional que se describen:

- *Evaluación clínica de la demencia (CDR)* [27], con las siguientes puntuaciones: 0 = sin deterioro cognitivo; 0,5 = demencia muy leve; 1 = leve; 2 = moderada; y 3 = grave. Esta escala consta de seis dominios (memoria, orientación, juicio y resolución de problemas, asuntos comunitarios, hogar y aficiones, y cuidado personal) que se puntúan individualmente, evaluando la capacidad cognitiva del paciente para actuar en cada uno de los dominios. La valoración total de la CDR se obtiene aplicando un algoritmo.
- *Test minimal de Folstein (MMSE)*, una escala de 30 puntos con cinco dominios (orientación, registro, atención y cálculo, memoria y lenguaje) para evaluar la función cognitiva (0 = rendimiento mínimo y 30 = rendimiento máximo). La versión que se utilizó fue la de Blesa et al [28], corregida según la edad y el nivel de estudios y adaptada para España.
- *Escala de evaluación de la demencia de Blessed (BDRS)* [29], una escala que valora la actividad funcional. El intervalo se halla entre 0 y 17, y las puntuaciones más altas indican una mayor dependencia funcional. Consta de tres dominios (actividades cotidianas, hábitos y personalidad e impulso) y de varios ítems dentro de cada uno de ellos.
- *Escala de la carga de Zarit* [30], una escala que evalúa la carga del cuidador. Está compuesta de 22 ítems con los sentimientos habituales experimentados por los que cuidan a otra persona. La frecuencia con que se experimenta cada uno de los sentimientos individuales se puntúa entre 0 y 4. La puntuación total varía entre 0 y 88, y las puntuaciones más altas indican una carga mayor.

- *Índice de utilidades de salud-Mark 3 (HUI-3)* [31], una escala que mide el estado de salud con ocho atributos (visión, audición, habla, deambulación, destreza, emoción, cognición y dolor), con cinco o seis valores de capacidad o discapacidad funcional dentro de cada uno. Las puntuaciones posibles varían entre -0,29 y 1. Es compatible con funciones de preferencia de múltiples atributos, que proporcionan un método para calcular una puntuación resumida de la calidad de vida relacionada con la salud para cada uno de los estados de salud, en donde el valor 1 se identifica con el estado de salud perfecto y el 0 con la muerte. Respondieron al cuestionario tanto el paciente como el cuidador.

### Análisis estadístico

Se aplicaron estadísticos descriptivos a todas las variables, como mediciones de tendencia central y de variabilidad estadística para las variables cuantitativas, así como frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas. Se aplicó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para comprobar la suposición de normalidad de las variables. Se hicieron comparaciones entre grupos en el período basal con las pruebas de la  $\chi^2$  y  $t$  para grupos independientes. Las variaciones de los valores a los 6 y a los 12 meses de las variables cuantitativas con respecto al período basal se evaluaron con el modelo de análisis de la covarianza (ANCOVA), haciendo un ajuste respecto al centro, puntuaciones basales, evolución de la enfermedad y tipo de tratamiento. Después de excluir a los pacientes no tratados con anterioridad (sin exposición previa a ningún fármaco para la demencia) en los dos grupos de tratamiento, se efectuó un segundo análisis semejante al análisis principal. Las variaciones de las variables cualitativas se evaluaron con una regresión logística, haciendo un ajuste también respecto a las puntuaciones basales, la evolución de la enfermedad y el tipo de tratamiento. El análisis estadístico se llevó a cabo con la versión 8.2 del programa SAS. Se consideró significativo un valor  $p < 0,05$ . Los cambios significativos se evaluaron calculando el estadístico  $d$  de Cohen (magnitud del efecto). Las magnitudes del efecto se interpretaron de la manera siguiente: efecto  $< 0,25$  = sin cambios; efecto 0,25-0,5 = cambio ligero; efecto 0,5-0,8 = cambio moderado; y efecto  $\geq 0,8$  = cambio grande.

Se evaluó la tolerabilidad en todas las visitas a la consulta. Dicha evaluación se basó en la población por intención de tratar. Todos los acontecimientos adversos se registraron y notificaron según se espe-

**Tabla I.** Características demográficas y clínicas basales de los pacientes tratados con donepecilo y de los tratados de manera convencional con otros fármacos (sin donepecilo) para la demencia.

	Donepecilo	Sin donepecilo	Total
<i>n</i>	600	100	700
Mujeres (%)	373 (66,3)	69 (73,4)	442 (67,3)
Edad (años)	76,9 ± 6,6	76 ± 6,1	76,8 ± 6,6
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	25,9 ± 3,4	25,6 ± 3,6	25,8 ± 3,5
Estado civil (%)			
Solteros	33 (5,6)	0 (0)	33 (4,8)
Casados o con pareja	306 (51,6)	60 (60)	366 (52,8)
Separados o divorciados	6 (1)	1 (1)	7 (1)
Viudos	248 (41,8)	39 (39)	287 (41,4)
Tipo de convivencia (%)			
Viven solos	53 (9,8)	2 (2)	55 (8,7)
Con su pareja o sus hijos	412 (76)	83 (90)	495 (78,1)
Con familiares, vecinos o amigos	32 (5,9)	4 (4)	36 (5,7)
En un centro de cuidados prolongados	45 (8,3)	3 (3)	48 (7,6)
Relación con el cuidador (%)			
Cónyuge o pareja	244 (42,5)	48 (52)	292 (43,8)
Hijo	246 (42,9)	42 (45)	288 (43,2)
Miembro de la familia	44 (7,7)	2 (2)	46 (6,9)
Otras	40 (7)	1 (1)	41 (6,2)
Nivel de estudios (%)			
Analfabetos	225 (38,1)	44 (45)	269 (39,1)
Estudios primarios	301 (51)	46 (47)	347 (50,4)
Enseñanza media o graduados	56 (9,5)	8 (8)	64 (9,3)
Otros	8 (1,4)	0 (0)	8 (1,4)
Años de estudio	6,4 ± 3,6	5,6 ± 2,7	6,3 ± 3,5
	Donepecilo	Sin donepecilo	<i>p</i>
Nuevo diagnóstico (%)	188 (31,4)	9 (9)	< 0,001
Escala de evaluación clínica de la demencia (CDR)	1,17 ± 0,84	1,47 ± 0,9	0,002
Test minimental de Folstein (MMSE)	18,59 ± 5,03	15,40 ± 6,28	< 0,001
Escala de la carga del cuidador de Zarit	28,9 ± 15,3	33,6 ± 17,5	0,128
Índice de utilidades de salud HUI-3 (paciente)	0,421 ± 0,333	0,370 ± 0,358	0,209
Índice de utilidades de salud HUI-3 (cuidador)	0,613 ± 0,359	0,647 ± 0,342	0,419
Horas semanales de cuidados del paciente	39,1 ± 38,0	41,8 ± 35,2	0,527
Horas semanales de supervisión del paciente	40,6 ± 39,4	43,3 ± 35,2	0,538

Datos expresados como media ± desviación estándar o como *n* (%).

cífica en la versión actualizada de las *Pfizer World-wide Safety Standards* (Normas mundiales de seguridad de Pfizer). Para la notificación local se siguieron los reglamentos SOP, AEM01 y españoles. El estudio se realizó de conformidad con las normas europeas y españolas y con las directrices para estudios farmacoepidemiológicos.

## Resultados

Ciento veinte especialistas reclutaron a 730 pacientes con posible o probable enfermedad de Alzheimer en una proporción de 1:2:1 (muy leve/leve a moderada/moderada a grave) según la fase de la enfermedad definida por las puntuaciones globales de la CDR. No se incluyó en el subanálisis a 30 pacientes (4,1%) de los 730 que participaron en el estudio original, porque no recibieron ningún tratamiento farmacológico.

Las características basales de los pacientes se describen en la tabla I. Se analizó a 700 pacientes con tratamiento farmacológico (de 76,8 ± 6,6 años; el 67,3% mujeres); se trató a 600 con donepecilo (grupo de donepecilo, dosis media 7,7 ± 2,7 mg/día) y a 100 con otros fármacos para la demencia (grupo sin donepecilo). Se trató a 77 pacientes del grupo sin donepecilo con otro IACE –a 39 con rivastigmina (7,6 ± 3,8 mg/día) y a 38 con galantamina (16,1 ± 5,7 mg/día)–, a 17 con memantina (17 ± 5,7 mg/día), a dos con piracetam y a cada uno de los cuatro últimos con un fármaco diferente: amantadina, citicolina, lercanidipina y tocoferol. El porcentaje de pacientes diagnosticados recientemente y para los que éste era su primer tratamiento fue significativamente mayor en los tratados con donepecilo que en el grupo sin donepecilo (31,4% frente a 9%, respectivamente; *p* < 0,001).

Los pacientes tratados con donepecilo obtuvieron en el período basal unas puntuaciones significativamente menores en la CDR y mayores en el MMSE (Tabla I) que los que recibieron otros tratamientos. En cada grupo de tratamiento, las variaciones medias a los 6 y a los 12 meses de las puntuaciones de la CDR y el MMSE con respecto al período basal fueron estadísticamente significativas. Las variaciones de las puntuaciones de la CDR (0,12 ± 0,69 frente a 0,37 ± 1,38; *p* = 0,006; y 0,20 ± 0,68 frente a 0,39 ± 1,03; *p* = 0,014, a los 6 y a los 12 meses, respectivamente) y del MMSE (–0,38 ± 2,77 frente a –1,40 ± 2,48; *p* = 0,001; y –1,23 ± 3,41 frente a –2,26 ± 3,07; *p* = 0,006, a los 6 y a los 12 meses, respectivamente) fueron significativamente diferentes entre los grupos; los pacientes tratados con

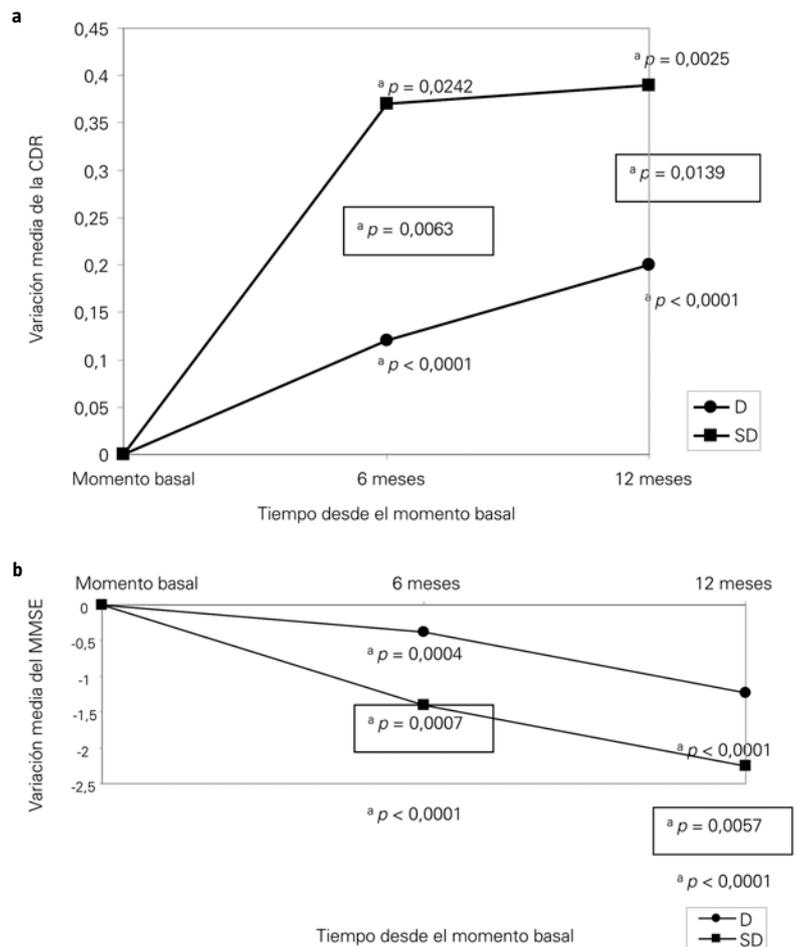
donepecilo mostraron una mayor estabilidad de las puntuaciones de las dos escalas (Fig. 1).

En la tabla II se pueden ver la BDRS basal y las variaciones de las puntuaciones a los 6 y a los 12 meses. Ambos grupos de tratamiento tenían una puntuación total basal semejante. Las variaciones medias de la puntuación total a los 6 ( $0,43 \pm 2,68$  frente a  $0,98 \pm 2,23$ ;  $p = 0,048$ ) y a los 12 meses ( $1,28 \pm 3,31$  frente a  $2,04 \pm 2,84$ ;  $p = 0,027$ ) fueron significativamente mayores en el grupo sin donepecilo. La media del valor del dominio específico de 'rendimiento en las actividades cotidianas' (A) era significativamente mayor en el grupo sin donepecilo que en el tratado con donepecilo en el período basal, y las variaciones medias a los 6 y a los 12 meses fueron también significativamente mayores en el primer grupo. El rendimiento relativo a los 'hábitos' (B) tenía en el período basal un valor medio significativamente mayor en el grupo sin donepecilo, aunque las variaciones observadas en el seguimiento de ambos grupos fueron semejantes. Todas las puntuaciones a los 6 y a los 12 meses de cada grupo de tratamiento fueron significativamente diferentes con respecto al período basal, excepto en el dominio de 'personalidad y conducta' (C) en el mes 6, que se mantuvo en valores similares a los basales. Las variaciones medias de la puntuación total y de los dominios A y B tuvieron un efecto perceptible sólo a los 12 meses. La magnitud del efecto de la BDRS total y del dominio de las 'actividades cotidianas' fue mayor en el grupo tratado con este fármaco.

Con respecto a la carga del cuidador, en la tabla III se indica que en los pacientes tratados con donepecilo se mantiene estable la puntuación de Zarit a los 6 meses (variación:  $0,2 \pm 7,8$ ;  $p = 0,464$ ), pero se modifica significativamente a los 12 meses (variación:  $1,5 \pm 9,7$ ;  $p < 0,001$ ), mientras que, en el grupo sin donepecilo, el cambio ya es significativo a los 6 meses ( $2,5 \pm 8,0$ ;  $p = 0,018$ ). Las variaciones medias a los 6 y a los 12 meses fueron significativamente mayores en los pacientes tratados con otros fármacos para la demencia que en los que recibieron donepecilo, lo que reflejaba un empeoramiento de su situación. El estado de salud percibido por el paciente y por el cuidador se presenta en la misma tabla. Aunque no hay diferencias en el cambio del estado de salud percibido por los cuidadores de uno u otro grupo, los pacientes tratados con otros fármacos para la demencia percibieron un deterioro significativamente mayor de su salud a los 6 meses que los tratados con donepecilo ( $-0,066 \pm 0,159$  frente a  $-0,018 \pm 0,167$ ;  $p = 0,013$ ).

En la tabla III se observa también que la variación creciente del número de horas semanales de

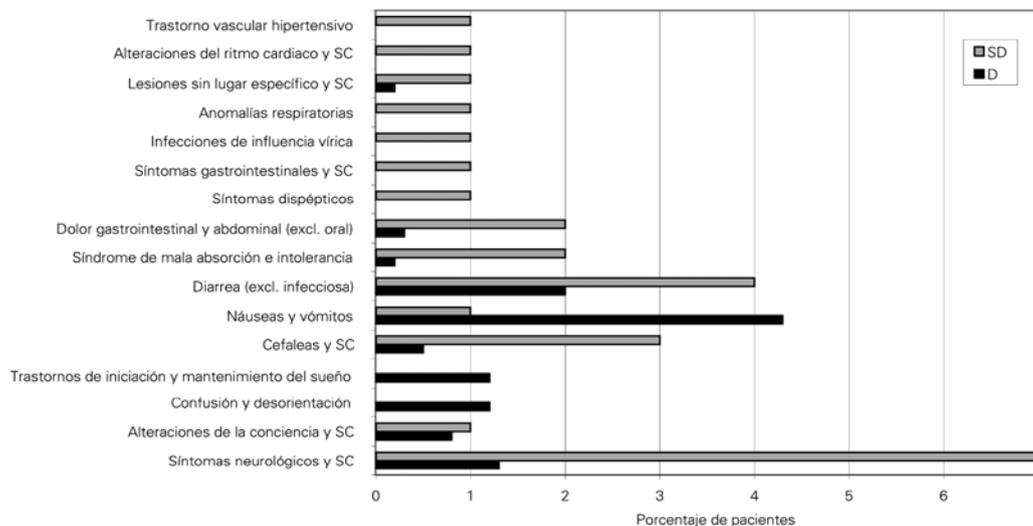
**Figura 1.** Seguimiento de 12 meses de las funciones cognitivas de los pacientes. a) Variación media de la escala de evaluación clínica de la demencia; b) Variación media del test minimal de Folstein.  $p$ : valor  $p$  de la diferencia entre la evaluación en un momento determinado y la basal.  $p$  en el recuadro: valor  $p$  de las diferencias de las variaciones entre grupos. D: grupo de donepecilo; SD: grupo sin donepecilo. <sup>a</sup>Significación estadística ( $p \leq 0,05$ ).



supervisión total (proporcionada por el cuidador principal, familiares, amigos y vecinos) y de cuidados totales (proporcionados por el cuidador principal, familiares, amigos y vecinos, cuidadores retribuidos, asistencia domiciliar pública, centros de día y asociaciones) resulta significativa en el mes 12 en ambos grupos; las variaciones del grupo sin donepecilo son mayores que las del grupo tratado con este medicamento.

En la tabla IV se presentan los resultados del principal análisis estadístico llevado a cabo después de excluir a los pacientes no tratados con anterioridad. En el período basal, los pacientes con donepecilo

**Figura 2.** Acontecimientos adversos experimentados por al menos el 1% de los pacientes de uno u otro grupo de tratamiento. D: grupo de donepecilo; SC: sin clasificar en otra parte; SD: grupo sin donepecilo.



**Tabla II.** Evolución de la puntuación de la escala de evaluación de la demencia de Blessed. Valor basal y variación media ( $\pm$  desviación estándar) en los meses 6 y 12 con respecto al período basal en los pacientes tratados con donepecilo y sin donepecilo.

		Donepecilo		Sin donepecilo		<i>p</i> entre grupos
		<i>n</i> = 599	<i>d</i>	<i>n</i> = 99	<i>d</i>	
Total	Basal	9,53 $\pm$ 4,77		10,33 $\pm$ 5,01		0,128
	6 meses	0,43 $\pm$ 2,68 <sup>a</sup>	0,09	0,98 $\pm$ 2,23 <sup>a</sup>	0,19	0,048
	12 meses	1,28 $\pm$ 3,31 <sup>a</sup>	0,27	2,04 $\pm$ 2,84 <sup>a</sup>	0,41	0,027
A	Basal	3,93 $\pm$ 1,71		4,37 $\pm$ 1,97		0,022
	6 meses	0,13 $\pm$ 1,12 <sup>a</sup>	0,08	0,62 $\pm$ 1,09 <sup>a</sup>	0,31	< 0,001
	12 meses	0,45 $\pm$ 1,30 <sup>a</sup>	0,26	0,92 $\pm$ 1,26 <sup>a</sup>	0,47	< 0,001
B	Basal	1,37 $\pm$ 1,85		1,88 $\pm$ 2,06		0,013
	6 meses	0,31 $\pm$ 1,04 <sup>a</sup>	0,17	0,25 $\pm$ 0,74 <sup>a</sup>	0,12	0,580
	12 meses	0,6 $\pm$ 1,29 <sup>a</sup>	0,32	0,64 $\pm$ 1,18 <sup>a</sup>	0,31	0,745
C	Basal	4,18 $\pm$ 2,24		4,07 $\pm$ 2,56		0,640
	6 meses	0,05 $\pm$ 1,67	0,02	0,10 $\pm$ 1,50	0,04	0,798
	12 meses	0,29 $\pm$ 1,91 <sup>a</sup>	0,13	0,47 $\pm$ 1,68 <sup>a</sup>	0,18	0,354

En dos sujetos (uno de cada grupo) no se registró la escala de evaluación de la demencia de Blessed. A: actividades cotidianas; B: hábitos; C: personalidad y conducta. <sup>a</sup> Diferencia significativa en comparación con el valor basal (*p* < 0,05). *d* = magnitud del efecto según Cohen: efecto < 0,25: sin cambios; 0,25-0,50: pequeño cambio; 0,50-0,80: moderado; y  $\geq$  0,80: grande.

cilo tenían todavía unas puntuaciones significativamente menores en la CDR y mayores en el MMSE que los tratados con otros fármacos, con valores muy próximos a los observados en el análisis de la muestra completa; respectivamente, 1,1  $\pm$  0,9 frente a 1,4  $\pm$  0,9 (*p* = 0,011) en la CDR y 18,6  $\pm$  5,2 frente a 15,1  $\pm$  6,3 (*p* < 0,001) en el MMSE, sin diferencias estadísticas en la puntuación media de las demás variables analizadas. Las variaciones medias a los 6 y a los 12 meses con respecto al período basal en esta muestra de pacientes no tratados anteriormente eran de una magnitud semejante (Tabla IV) a los valores observados en el análisis de la muestra completa, con un deterioro significativamente más lento de la función cognitiva, las actividades instrumentales diarias, el estado de salud del paciente y la carga del cuidador a los 12 meses en los pacientes tratados con donepecilo que en el grupo que recibió otros tratamientos para la demencia.

En total, experimentaron acontecimientos adversos el 16,3% de los pacientes tratados con donepecilo y el 12% de los del grupo tratado con otros fármacos. En la figura 2 se observa que, en lo que respecta al síntoma más específico presentado por al menos el 1% de uno u otro grupo, había un porcentaje mayor de pacientes sin donepecilo que con donepecilo. Esto es especialmente evidente con los signos y síntomas neurológicos sin especificar. Las excepciones fueron las náuseas y los vómitos, con un porcentaje mayor de pacientes tratados con donepecilo, y las alteraciones del inicio y mantenimiento del sueño y

la confusión y desorientación, sin ningún paciente (o menos del 1%) en el grupo sin donepecilo.

## Discusión

Los IACE constituyen en la actualidad el principal tratamiento farmacológico que se emplea en los pacientes con EA moderada a grave. Sin embargo, no se ha determinado la posible diferencia en la magnitud del efecto beneficioso entre los tres IACE más utilizados. Algunos estudios describen un efecto semejante, mientras que otros presentan diferencias significativas que no siempre favorecen al mismo fármaco. En otros, sin embargo, se han mostrado diferencias en la satisfacción del paciente y el cuidador cuando se utilizan formulaciones del fármaco que facilitan su posología [32]. Por ello, se deben llevar a cabo más comparaciones entre los diferentes inhibidores, preferentemente en la práctica clínica. En este subanálisis de un estudio más extenso realizado en condiciones reales en el ámbito clínico español se comparan los resultados en la función cognitiva y el rendimiento de pacientes con EA tratados con donepecilo comparados con los que recibieron otro tratamiento para la demencia (el 77% con otro IACE y el 17% con memantina) durante 12 meses, en un intento por esclarecer las posibles diferencias entre tratamientos.

El objetivo del estudio ECO original no era comparar los grupos de tratamiento; por ello, en el subanálisis, el grupo de donepecilo resultó mucho mayor ( $n = 600$ ) que el grupo tratado con otros fármacos para la demencia ( $n = 100$ ). Los pacientes con donepecilo presentaban una función cognitiva ligera, pero significativamente menos deteriorada (puntuaciones más bajas de la CDR y más altas del MMSE) que los del grupo sin donepecilo al principio del estudio, con independencia de que se hubiera excluido o no del análisis estadístico a los pacientes no tratados con anterioridad. En cada grupo de tratamiento, las variaciones medias a los 6 y a los 12 meses con respecto al período basal de las puntuaciones de la CDR y MMSE fueron significativas. Este hecho no es sorprendente, porque los fármacos para la demencia son tratamientos sintomáticos que retrasan el proceso de deterioro, prolongando el tiempo transcurrido hasta el deterioro clínicamente funcional, en comparación con placebo. En ensayos clínicos de donepecilo, el MMSE y las mediciones de gravedad de la demencia [33,34] presentaron variaciones negativas crecientes en los meses 6 y 12 que eran, sin embargo, siempre significativamente menores que las observadas en los pa-

**Tabla III.** Variación media en los pacientes tratados con donepecilo y sin donepecilo en los meses 6 y 12 de la carga del cuidador (escala de Zarit), estado de salud (HUI-3) percibido por el paciente y el cuidador y horas semanales de cuidados y supervisión.

	Mes	Donepecilo ( $n = 600$ )	Sin donepecilo ( $n = 100$ )	$p$ entre grupos
Zarit <sup>a</sup>	6 meses	0,2 ± 7,8	2,5 ± 8,0 <sup>c</sup>	0,006
	12 meses	1,5 ± 9,7 <sup>c</sup>	6,0 ± 11,2 <sup>c</sup>	< 0,001
HUI-3 (paciente) <sup>b</sup>	6 meses	-0,018 ± 0,167 <sup>c</sup>	-0,066 ± 0,159 <sup>c</sup>	0,013
	12 meses	-0,049 ± 0,211 <sup>c</sup>	-0,094 ± 0,178 <sup>c</sup>	0,060
HUI-3 (cuidador) <sup>b</sup>	6 meses	-0,022 ± 0,187 <sup>c</sup>	-0,024 ± 0,117 <sup>c</sup>	0,921
	12 meses	-0,046 ± 0,233 <sup>c</sup>	-0,051 ± 0,172 <sup>c</sup>	0,835
Horas semanales totales de cuidados por los cuidadores	6 meses	1,6 ± 22,5	1,4 ± 9,9	0,872
	12 meses	5,8 ± 32,5 <sup>d</sup>	7,5 ± 28,5 <sup>c</sup>	0,478
Horas semanales totales de supervisión por los cuidadores	6 meses	0,8 ± 20,8	0,0 ± 12,4	0,828
	12 meses	3,0 ± 28,3 <sup>c</sup>	5,9 ± 25,7 <sup>c</sup>	0,287

HUI-3: índice de utilidades de salud-Mark 3; Zarit: escala de la carga del cuidador. <sup>a</sup> En dos sujetos (uno de cada grupo) no se registró la escala de Zarit; <sup>b</sup> Esta escala no se registró en 135 (19,2%) sujetos y en 123 (17,6%) cuidadores sin diferencias entre grupos; <sup>c</sup>  $p < 0,05$ ; <sup>d</sup>  $p < 0,001$  frente al período basal.

cientes tratados con placebo o en los pacientes de control históricos [35]. En estudios previos con donepecilo en la práctica clínica habitual, las puntuaciones del MMSE mejoraron hasta el mes 6 y empeoraron en el mes 12 [10,11]. La mejoría del mes 6 fue significativa en el ámbito clínico español, y la variación del mes 12 fue de  $-0,6 \pm 3,9$  puntos [11], en comparación con  $-1,23 \pm 3,41$  puntos del presente análisis. La magnitud de esta variación en nuestro estudio fue independiente de que el análisis hubiera incluido o no a sujetos no tratados previamente, y muy parecida a la publicada recientemente para memantina, también en nuestro entorno sanitario y en condiciones de práctica médica habitual [36]. Sin embargo, en el estudio mencionado anteriormente se incluyó sólo a pacientes con un diagnóstico reciente que presentaron una mejor respuesta al tratamiento [25]. En nuestro estudio, dos tercios de los pacientes estaban en las fases intermedias de la enfermedad (proporción de 1:2:1 para la afectación muy leve/leve o moderada/moderada o grave). El deterioro cognitivo es más rápido en este tipo de pacientes [37] y, aun así, la tasa de la variación de la puntuación del MMSE al año de seguimiento es  $< 2$  puntos, lo que se considera como un indicador de progresión lenta [38].

**Tabla IV.** Variación media en los pacientes tratados con donepecilo y sin donepecilo en los meses 6 y 12 de la carga del cuidador (escala de Zarit), estado de salud (HUI-3) percibido por el paciente y el cuidador y horas semanales de cuidados y supervisión después de eliminar del análisis a los pacientes no tratados con anterioridad.

	Mes	Donepecilo (n = 406)	Sin donepecilo (n = 90)	p entre grupos
Evaluación clínica de la demencia (CDR)	6 meses	0,12 ± 0,72 <sup>e</sup>	0,33 ± 1,45 <sup>c</sup>	0,017
	12 meses	0,20 ± 0,66 <sup>e</sup>	0,33 ± 1,08 <sup>d</sup>	0,016
Test minimental de Folstein (MMSE)	6 meses	-0,49 ± 2,75 <sup>e</sup>	-1,31 ± 2,54 <sup>e</sup>	0,003
	12 meses	-1,45 ± 3,42 <sup>e</sup>	-2,13 ± 3,00 <sup>e</sup>	0,018
Escala de evaluación de la demencia de Blessed (BDRS), total	6 meses	0,49 ± 2,52 <sup>e</sup>	0,84 ± 2,17 <sup>e</sup>	0,145
	12 meses	1,42 ± 3,17 <sup>e</sup>	2,01 ± 2,85 <sup>e</sup>	0,066
Escala de evaluación de la demencia de Blessed (BDRS), A	6 meses	0,13 ± 1,02 <sup>d</sup>	0,55 ± 1,05 <sup>e</sup>	< 0,001
	12 meses	0,50 ± 1,24 <sup>e</sup>	0,85 ± 1,23 <sup>e</sup>	0,002
Escala de evaluación de la demencia de Blessed (BDRS), B	6 meses	0,27 ± 1,00 <sup>e</sup>	0,21 ± 0,77 <sup>c</sup>	0,745
	12 meses	0,59 ± 1,23 <sup>e</sup>	0,66 ± 1,21 <sup>e</sup>	0,538
Escala de evaluación de la demencia de Blessed (BDRS), C	6 meses	0,11 ± 1,55	0,07 ± 1,53	0,667
	12 meses	0,34 ± 1,84 <sup>e</sup>	0,49 ± 1,73 <sup>d</sup>	0,609
Escala de la carga del cuidador de Zarit <sup>a</sup>	6 meses	0,6 ± 7,4	2,7 ± 7,2 <sup>e</sup>	0,374
	12 meses	2,2 ± 9,8 <sup>e</sup>	6,4 ± 10,6 <sup>e</sup>	< 0,001
Índice de utilidades de salud-Mark 3, HUI-3 (paciente) <sup>b</sup>	6 meses	-0,012 ± 0,159	-0,066 ± 0,166 <sup>e</sup>	< 0,001
	12 meses	-0,045 ± 0,211 <sup>e</sup>	-0,087 ± 0,182 <sup>e</sup>	0,056
Índice de utilidades de salud-Mark 3, HUI-3 (cuidador) <sup>b</sup>	6 meses	-0,021 ± 0,191 <sup>c</sup>	-0,030 ± 0,121 <sup>c</sup>	0,889
	12 meses	-0,047 ± 0,241 <sup>e</sup>	-0,060 ± 0,178 <sup>d</sup>	0,784
Horas semanales totales de cuidados por los cuidadores	6 meses	2,2 ± 23,2	1,6 ± 10,4	0,766
	12 meses	6,7 ± 36,6	8,1 ± 29,8	0,759
Horas semanales totales de supervisión por los cuidadores	6 meses	1,1 ± 20,6	0,0 ± 13,0	0,606
	12 meses	3,7 ± 30,4	6,3 ± 26,8	0,460

<sup>a</sup> En dos sujetos (uno de cada grupo) no se registró la escala de Zarit; <sup>b</sup> Esta escala no se registró en 135 (19,2%) sujetos y en 123 (17,6%) cuidadores, sin diferencias entre grupos; <sup>c</sup> p < 0,05; <sup>d</sup> p < 0,01; <sup>e</sup> p < 0,001 frente al período basal.

Las modificaciones de las puntuaciones de la CDR y del MMSE en cada evaluación temporal fueron significativamente diferentes entre los grupos, y favorecieron a los pacientes tratados con donepecilo en el análisis de la muestra completa, así como en el análisis posterior a la exclusión de los pacien-

tes no tratados con anterioridad. El análisis de la covarianza intenta compensar los diferentes valores basales entre grupos. Sin embargo, no podemos garantizar que la variación significativamente diferente entre ellos se deba al tratamiento farmacológico específico, ya que el mayor porcentaje de pacientes

no tratados con anterioridad en el grupo de donepecilo podría explicar parte de este efecto. Por otro lado, hay un estudio en el que se indica la inexistencia de correlación entre la puntuación inicial del MMSE y la tasa de variación [39], al menos en los pacientes con un intervalo del MMSE de 14 a 29, aunque, por el contrario, se ha observado recientemente con modelos predictivos que la gravedad del deterioro basal es predictiva de la evolución ulterior del deterioro en las actividades de la vida diaria [40]. Por ello, puede que las diferentes puntuaciones del MMSE en el estado basal, en los pacientes dentro de este intervalo, no afecten a la velocidad de progresión del deterioro.

Se había realizado previamente un estudio observacional en la práctica clínica española en el que no se observaron diferencias significativas en el MMSE en los pacientes tratados con donepecilo, rivastigmina o galantamina a los 6 meses; los tres grupos presentaron diferencias significativas favorables con respecto a un grupo histórico no tratado [22]. Sin embargo, no sabemos qué es lo que habría indicado un estudio más prolongado. La magnitud del efecto conjunto de los criterios de valoración funcionales de ensayos breves (de hasta 6 meses) es de 0,25, que corresponde a la 'ausencia de cambios', mientras que el de ensayos más prolongados es de 0,29, lo que indica una pequeña variación [6]. Por ello, la medición de los resultados funcionales podría precisar períodos más largos para constatar modificaciones perceptibles. De acuerdo con esta idea, las variaciones por la magnitud del efecto en las puntuaciones de la BDRS de nuestros pacientes sólo son perceptibles a los 12 meses.

En un estudio realizado en el ámbito clínico italiano [26] se observó una mayor estabilidad de las puntuaciones del MMSE y de las actividades instrumentales de la vida cotidiana a los 9 meses en los pacientes tratados con rivastigmina que en los que recibieron donepecilo. En otro estudio [24] de 121 pacientes tratados con rivastigmina, 70 con donepecilo y 51 con galantamina, no se constataron diferencias en el MMSE, aunque sí una diferencia significativa en las actividades de la vida cotidiana a los tres meses, un período no analizado en nuestro estudio, a favor de rivastigmina. Ambos estudios italianos tenían la limitación de su pequeño tamaño, de la diferencia en el número de pacientes de cada grupo y del seguimiento relativamente corto. Además, en el primer estudio se incluyó sólo a pacientes no tratados con anterioridad, por lo que no se deben comparar con los nuestros.

La puntuación total de la BDRS y las puntuaciones de sus dominios A y B empeoraron significati-

vamente en ambos grupos a partir de los seis meses, de un modo similar al deterioro significativo del rendimiento en la actividad cotidiana a los seis meses medido con la evaluación de la discapacidad en la demencia en un estudio realizado en la práctica clínica habitual en España [11]. Estas variaciones de la puntuación de la BDRS con respecto al período basal fueron pequeñas, por la magnitud del efecto, y sólo se percibieron a los 12 meses de manera total, en las actividades cotidianas (A) y en los hábitos (B). En el dominio C no se observaron modificaciones perceptibles por la magnitud del efecto. Por ello, parece que 'la personalidad y la conducta' (C) tardan más tiempo en presentar un deterioro, mientras que 'los hábitos' y el rendimiento de las 'actividades cotidianas' se deterioran más deprisa, incluso con el tratamiento con IACE. Se ha comprobado que la variación media del dominio de las actividades cotidianas (A) de la BDRS de los pacientes tratados con IACE a los 12 meses oscila entre  $-0,7$  y  $+1,3$  [39], dependiendo de la evolución de la puntuación del MMSE, ya que existe una correlación entre la cognición y las actividades cotidianas [41]. En nuestro análisis, las variaciones medias en el dominio A con donepecilo ( $0,45 \pm 1,3$ ) y con el tratamiento farmacológico alternativo ( $0,92 \pm 1,26$ ) a los 12 meses están dentro de ese intervalo, siendo significativamente mayor la variación en el segundo grupo, como lo era a los seis meses. Se observaron también modificaciones semejantes en el análisis con la muestra de pacientes no tratados con anterioridad. Las variaciones significativamente mayores de la puntuación total de la BDRS a los 6 y a los 12 meses en el grupo sin donepecilo son un reflejo de lo que sucede en el dominio A, ya que no hubo diferencias de las variaciones entre los grupos en los dominios B (hábitos) y C (personalidad y conducta), quizá por la fluctuación espontánea de la puntuación de esta escala. Por ello, el deterioro de la actividad funcional progresa más lentamente en los pacientes tratados con donepecilo, porque su deterioro en el rendimiento de las actividades cotidianas es más lento, mientras que no hay diferencias en la velocidad de deterioro de los hábitos y de la conducta y el comportamiento entre los grupos.

La puntuación de Zarit sigue siendo semejante en los pacientes tratados con donepecilo el mes 6, mientras que aumenta de manera significativa en los tratados con otros fármacos para la demencia. La puntuación a los 12 meses, significativamente más elevada que la basal en ambos grupos, fue significativamente mayor en el grupo sin donepecilo que en el grupo con donepecilo, y este resultado se observó en el análisis con sujetos no tratados ante-

riormente y con sujetos que sí habían recibido tratamiento. Estos resultados coinciden con los registrados previamente en nuestro medio [42], que indican que los cuidadores de pacientes tratados con donepecilo en España tenían una puntuación de Zarit semejante a la basal a los seis meses y un aumento significativo a partir del mes 12. El incremento significativamente mayor y más precoz de la puntuación en el grupo sin donepecilo indica que los cuidadores de los pacientes tratados con este fármaco experimentan una carga significativamente menor que los de los pacientes que reciben fármacos alternativos. Aunque no hay diferencias en la variación del estado de salud percibida por los cuidadores de uno u otro grupo, los pacientes tratados con donepecilo notaron un deterioro significativamente menor de su salud en el mes 6, lo que coincide con el deterioro cognitivo y funcional más lento, y que podría influir en la menor carga de los cuidadores de estos pacientes. Las modificaciones observadas en la puntuación de Zarit podrían reflejar también el aumento de las horas semanales dedicadas al cuidado y a la supervisión del paciente, cuyo número es significativamente mayor que en el período basal a los 12 meses en ambos grupos; la variación en el grupo sin donepecilo fue mayor que en el grupo con donepecilo.

Globalmente, hubo un porcentaje algo mayor de pacientes tratados con donepecilo que con otros fármacos entre los que experimentaron acontecimientos adversos (el 16,3% frente al 12%, respectivamente). Igual que en estudios precedentes de IACE para el tratamiento de la EA, los efectos secundarios fundamentales fueron neurológicos o digestivos y de una intensidad leve a moderada. En los pacientes tratados con IACE, la incidencia de estos acontecimientos adversos es mayor que en los que reciben placebo [4], mientras que en los estudios con memantina la incidencia es similar a la observada con placebo [5,43]. Hubo un porcentaje mayor de pacientes sin donepecilo que con donepecilo entre los que presentaron signos neurológicos y síntomas digestivos: dolores abdominales (excluidos los bucales), mala absorción de los alimentos, y síndromes de intolerancia y diarrea (excluida la infecciosa). Sin embargo, fue mayor el porcentaje de pacientes tratados con donepecilo entre los que presentaron náuseas y vómitos. La mayoría de los estudios indica que los pacientes tratados con rivastigmina [4,21,44] y galantamina [19,20] sufren con más frecuencia náuseas y vómitos que los pacientes que reciben donepecilo, lo que podría justificar que en la práctica clínica diaria se alcancen las dosis terapéuticas de estos fármacos en una menor

proporción que con donepecilo y ser este factor el causante de las diferencias observadas en la efectividad de los fármacos, como han mostrado recientemente los estudios TRAIN y SCALEX, realizados en nuestro medio sanitario en condiciones también de práctica médica habitual [40,45,46]. En nuestro estudio, el grupo sin donepecilo incluye a un 77% de pacientes con IACE (rivastigmina o galantamina), pero también a un 17% con memantina, que, como hemos mencionado anteriormente, se caracteriza por una tasa de acontecimientos digestivos igual, pero no mayor, que placebo. Por ello, esta población mixta podría explicar esta supuesta contradicción. Otra posibilidad es que la práctica clínica pudiera mostrar una incidencia de acontecimientos adversos algo diferente. Por ejemplo, en un estudio previo en la práctica clínica italiana se produjeron efectos secundarios digestivos en proporciones semejantes en los tres grupos de tratamiento (donepecilo, galantamina y rivastigmina) [29].

Este análisis secundario está limitado por la diferencia en el tamaño y las características basales de los grupos, especialmente por el hecho de que el porcentaje de pacientes no tratados con anterioridad era mayor en el grupo de donepecilo y que, por tanto, no se pueden excluir unas respuestas potencialmente mejores al tratamiento. Aunque el análisis de la covarianza intenta compensarlo, los resultados se deben interpretar con precaución antes de hacer cualquier recomendación sobre el cambio de tratamiento de los pacientes con EA. Otras limitaciones son su carácter no enmascarado y la falta de aleatorización del tratamiento, que son inherentes a los estudios realizados en condiciones reales en la práctica clínica. Por otro lado, éste es el único de los pocos estudios que han comparado diferentes tratamientos para la EA en la práctica real llevado a cabo a largo plazo, durante un período de un año. Este tipo de estudios confirma los datos obtenidos en ensayos clínicos y proporciona resultados más convincentes y con mayor relevancia clínica. Sin embargo, a pesar de que estos resultados favorecen a donepecilo, y a causa de la naturaleza del estudio y de sus limitaciones, se deberían llevar a cabo ensayos clínicos prospectivos en pacientes con EA no tratados anteriormente y en otros que ya hayan sido tratados con el fin de indicar a los médicos cómo se puede mejorar la estrategia terapéutica para estos pacientes y hacerles recomendaciones prácticas sobre el cambio de un tratamiento por otro.

En resumen, los resultados indican que la función cognitiva y el rendimiento de los pacientes, en especial en las actividades cotidianas, se deterioran más

lentamente en los tratados con donepecilo que en los que reciben otros tratamientos. Además, la carga del cuidador fue también menor en el grupo tratado con donepecilo, lo que podría ser un reflejo de la autopercepción del cuidador de una mejor salud, aunque el tratamiento con donepecilo no pudiera reducir el aumento del número de horas semanales dedicadas a su cuidado y supervisión con significación estadística cuando se comparan con las que se dedican a los pacientes no tratados con donepecilo. La mayoría de los acontecimientos adversos frecuentes fue, como era previsible, neurológica y digestiva, y presenta en total una incidencia semejante en ambos grupos. Dado que estos resultados se observaron en un análisis *post hoc* y que se ha planteado la existencia de algunas limitaciones, se deberían llevar a cabo ensayos clínicos prospectivos formales para reproducir estos datos.

#### Bibliografía

- Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005; 366: 2112-7.
- Santos-Franco JA, Barquet-Platón EI, Mercado-Pimentel R, Ortiz-Velázquez RI, Cardona-Cabrera S, Otero-Siliceo E. Demencias potencialmente reversibles no quirúrgicas. *Rev Neurol* 2005; 40: 54-60.
- Argimón JM, Limón E, Vila J, Cabezas C. Health-related quality of life in careers of patients with dementia. *Fam Pract* 2004; 21: 454-7.
- Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD005593.
- Hansen RA, Gartlehner G, Lohr KN, Kaufer DI. Functional outcomes of drug treatment in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Drugs Aging* 2007; 24: 155-67.
- Livingston G, Katona C. How useful are cholinesterase inhibitors in the treatment of Alzheimer's disease? A number needed to treat analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 15: 203-7.
- Boada-Rovira M, Brodaty H, Cras P, Baloyannis S, Emre M, Zhang R, et al. Efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease: results of a global, multinational, clinical experience study. *Drugs Aging* 2004; 21: 43-53.
- Hager K, Calabrese P, Frolich L, Gobel C, Berger FM. An observational clinical study of the efficacy and tolerability of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003; 15: 189-98.
- Cameron I, Curran S, Newton P, Petty D, Wattis J. Use of donepezil for the treatment of mild-moderate Alzheimer's disease: an audit of the assessment and treatment of patients in routine clinical practice. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 15: 887-91.
- Wallin AK, Andreasen N, Eriksson S, Batsman S, Nasman B, Ekdahl A, et al. Donepezil in Alzheimer's disease: what to expect after 3 years of treatment in a routine clinical setting. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 23: 150-60.
- Bartorelli L, Giraldi C, Saccardo M, Cammarata S, Bottini G, Fasanaro AM, et al. Effects of switching from an AChE inhibitor to a dual AChE-BuChE inhibitor in patients with Alzheimer's disease. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 1809-18.
- Schmidt R, Lechner A, Petrovic K. Rivastigmine in outpatient services: experience of 114 neurologists in Austria. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17: 81-5.
- González-Gutiérrez JL, Gobartt AL. Hábitos de prescripción de rivastigmina en solución en pacientes con demencia de tipo Alzheimer en España (estudio RIVASOL). *Rev Neurol* 2007; 44: 705-10.
- Patterson CE, Passmore AP, Crawford VL. A 6-month open-label study of the effectiveness and tolerability of galantamine in patients with Alzheimer's disease. *Int J Clin Pract* 2004; 58: 144-8.
- Brodaty H, Woodward M, Boundy K, Barnes N, Allen G. A naturalistic study of galantamine for Alzheimer's disease. *CNS Drugs* 2006; 20: 935-43.
- McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD003154.
- Wilkinson DG, Passmore AP, Bullock R, Hopker SW, Smith R, Potocnik FC, et al. A multinational, randomised, 12-week, comparative study of donepezil and rivastigmine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Int J Clin Pract* 2002; 56: 441-6.
- Fuschillo C, La Pia S, Campana F, Pinto A, De Simone L. Cognitive deficits in Alzheimer's disease: treatment with acetylcholinesterase inhibitor agents. *Arch Gerontol Geriatr Suppl* 2001; 7: 151-8.
- Wilcock G, Howe I, Coles H, Lilienfeld S, Truyen L, Zhu Y, et al. A long-term comparison of galantamine and donepezil in the treatment of Alzheimer's disease. *Drugs Aging* 2003; 20: 777-89.
- 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, 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.
- 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.
- Mossello E, Tonon E, Caleri V, Tilli S, Cantini C, Cavallini MC, et al. Effectiveness and safety of cholinesterase inhibitors in elderly subjects with Alzheimer's disease: a 'real world' study. *Arch Gerontol Geriatr Suppl* 2004; 9: 297-307.
- 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.
- Caffarra P, Vezzadini G, Copelli S, Dieci F, Messa G, Nonis E, et al. Comparing treatment effects in a clinical sample of patients with probable Alzheimer's disease treated with two different cholinesterase inhibitors. *Acta Biomed* 2007; 78: 16-21.
- Coduras A, Rabasa I, Frank A, Bermejo-Pareja F, López-Pousa S, López-Arrieta JM, et al. Prospective one-year cost-of-illness study in a cohort of patients with dementia of Alzheimer's disease type in Spain: the ECO study. *J Alzheimers Dis* 2010; 19: 601-15.
- Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology* 1993; 43:2412-2414.
- Blesa R, Pujol M, Aguilar M, Santacruz P, Bertrán-Serra I, Hernández G, et al. Clinical validity of the 'mini-mental state' for Spanish speaking communities. *Neuropsychologia* 2001; 39: 1150-7.
- Blessed G, Tomlinson BE, Roth M. The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *Br J Psychiatry* 1968; 114: 797-811.
- Zarit SH, Reever KE, Bach-Peterson J. Relatives of the impaired elderly: correlates of feelings of burden. *Gerontologist* 1980; 20: 649-55.
- Ruiz M, Rejas J, Soto J, Pardo A, Rebollo I. Adaptation and validation of the Health Utilities Index Mark 3 into Spanish and correction norms for Spanish population. *Med Clin (Barc)* 2003; 120: 89-96.
- Sevilla C, Jiménez-Caballero PE, Alfonso V. Donepecilo bucodispersable: ¿están los cuidadores principales del

- paciente con enfermedad de Alzheimer más satisfechos que con la formulación tradicional de donepezil? *Rev Neurol* 2009; 49: 451-7.
33. Mohs RC, Doody RS, Morris JC, Ieni JR, Rogers SL, Perdomo CA, et al. A 1-year, placebo-controlled preservation of function survival study of donepezil in AD patients. *Neurology* 2001; 57: 481-8.
  34. Winblad B, Engedal K, Soininen H, Verhey F, Waldemar G, Wimo A, et al. A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. *Neurology* 2001; 57: 489-95.
  35. Rogers SL, Doody RS, Pratt RD, Ieni JR. Long-term efficacy and safety of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease: final analysis of a US multicentre open-label study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000; 10: 195-203.
  36. Agüera-Ortiz LF, Grupo de investigadores del estudio MEMORY. La memantina en el tratamiento farmacológico de la enfermedad de Alzheimer moderadamente grave a grave en España (estudio MEMORY). *Rev Neurol* 2010; 51: 525-34.
  37. Stern RG, Mohs RC, Davidson M, Schmeidler J, Silverman J, Kramer-Ginsberg E, et al. A longitudinal study of Alzheimer's disease: measurement, rate, and predictors of cognitive deterioration. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 390-6.
  38. Lopez OL, Becker JT, Saxton J, Sweet RA, Klunk W, DeKosky ST. Alteration of a clinically meaningful outcome in the natural history of Alzheimer's disease by cholinesterase inhibition. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 83-7.
  39. McCarten JR, Rottunda SJ, Kuskowski MA. Change in the mini-mental state exam in Alzheimer's disease over 2 years: the experience of a dementia clinic. *J Alzheimers Dis* 2004; 6: 11-5.
  40. Wattmo C, Wallin AK, Londos E, Minthon L. Long-term outcome and prediction models of activities of daily living in Alzheimer disease with cholinesterase inhibitor treatment. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2010; Sep 16. [Epub ahead of print].
  41. Peña-Casanova J, Monllau A, Bohm P, Blesa-González R, Aguilar-Barberá M, Sol JM, et al. Correlations between cognition and function in Alzheimer's disease: based on the abbreviated Barcelona Test (a-BT). *Neurologia* 2005; 20: 4-8.
  42. Bermejo F, Robles A, López-Pousa S, Masramón X, Rejas J, León T. Calidad de vida (CVRS) en la enfermedad de Alzheimer (EA) y sobrecarga del cuidador en una cohorte de pacientes tratados con donepezil durante 2 años en condiciones de práctica médica habitual: resultados del estudio Donald.es [abstract]. *Neurologia* 2006; 21: 622.
  43. Winblad B, Jones RW, Wirth Y, Stoffer A, Mobius HJ. Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 24: 20-7.
  44. Bullock R, Bergman H, Touchon J, Gambina G, He Y, Nagel J, et al. Effect of age on response to rivastigmine or donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 483-94.
  45. Gil-Néciga E, Gobartt AL, Grupo de investigadores del estudio TRAIN. Patrón de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer con inhibidores colinérgicos (estudio TRAIN). *Rev Neurol* 2008; 46: 461-4.
  46. Agüera-Ortiz LF, Ramos-García M, Gobartt AL, Grupo de investigadores del estudio SCALEX. Estudio comparativo de la efectividad y tolerabilidad de un procedimiento de escalado lento de dosis de rivastigmina en pacientes con demencia tipo Alzheimer leve o moderada: estudio SCALEX. *Rev Neurol* 2008; 46: 517-24.

### The effect of donepezil in comparison with conventional treatment on cognitive functioning and the performance of the patient in a prospective cohort of patients with Alzheimer's disease treated in routine clinical practice in Spain

**Aims.** Our aim was to perform a secondary analysis of a 12-month-long, non-blind, multi-centre prospective cost-of-illness study. The analysis assessed the effect of donepezil on cognitive functioning and the performance of patients with possible or probable Alzheimer's disease, compared to that of other drugs for dementia.

**Patients and methods.** A sample of 700 patients took part in the study ( $76.8 \pm 6.6$  years of age, 67.3% females): 600 (31.4% drug-naïve) received donepezil and 100 (9% drug-naïve) were given other drugs for dementia.

**Results.** The mean variations corrected by the baseline values and the centre of the total scores on the Folstein minimal test, the clinical dementia rating and Blessed dementia rating scales at 12 months were significantly lower in patients treated with donepezil:  $-1.23 \pm 3.41$  versus  $-2.26 \pm 3.07$  ( $p = 0.006$ ),  $0.20 \pm 0.68$  versus  $0.39 \pm 1.03$  ( $p = 0.014$ ) and  $1.28 \pm 3.31$  versus  $2.04 \pm 2.84$  ( $p = 0.027$ ), respectively.

**Conclusions.** This secondary analysis shows that the deterioration in the cognitive functioning and performance of patients with the passage of time is slower with donepezil than with other drugs for dementia in routine medical practice. Since these results were observed in a post hoc analysis, formal prospective clinical trials should be conducted to confirm these findings.

**Key words.** ACEI. Alzheimer's disease. Cognitive functioning. Donepezil. Performance. Routine clinical practice.