

Original

Estudio observacional naturalístico sobre la efectividad del tratamiento farmacológico en una cohorte de pacientes con demencia tipo Alzheimer

Galen Rojas^{a,b,c,*}, Leonardo Bartoloni^{a,b,c,d}, Cecilia Serrano^a, Carol Dillon^{a,b} y Ricardo Allegri^{a,b}

^aLaboratorio de Investigación de la Memoria, Hospital Abel Zubizarreta, GCBA.

^bConsejo Nacional de Investigaciones Científicas y Tecnológicas (CONICET), Buenos Aires, Argentina

^cEvaluación de Medicamentos (A.N.M.A.T.)

^dBecario SACYT "Ramón Carrillo"

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 20 de octubre de 2009

Aceptado el 12 de diciembre de 2009

Palabras Clave:

Enfermedad de Alzheimer

Estudio clínico

Tratamiento

Donepecilo

Inhibidor de colinesterasa

RESUMEN

Introducción: los estudios naturalísticos de la práctica clínica habitual presentan utilidad para guiar la toma de decisiones y permitir corroborar los hallazgos experimentales de los ensayos clínicos. No hay datos publicados de este tipo de estudios en la República Argentina realizados en demencia tipo Alzheimer (DTA) con inhibidores de la colinesterasa.

Objetivo: evaluar en la práctica clínica la efectividad del tratamiento con donepecilo en pacientes con DTA de grado leve.

Materiales y métodos: estudio observacional, no controlado y longitudinal de 24 semanas de duración realizado en el Laboratorio de Memoria del Hospital Zubizarreta. Se seleccionaron pacientes con diagnóstico de DTA probable o posible, según criterios DSM IV y NINCDS-ADRDA (estadio leve) tratados con donepecilo. Se evaluó la esfera global, cognitiva, conductual y de sobrecarga.

Resultados: se seleccionó para el análisis a 38 pacientes que finalizaron el seguimiento medicados con donepecilo. Los pacientes presentaron DTA probable en un 63,15% (n = 24) y DTA posible con componente vascular en un 36,84% (n = 14). Al final del seguimiento se evidenció un cambio significativo en la memoria, el lenguaje y las funciones visoespaciales. No se demostró significación en la esfera global, conductual, de sobrecarga del cuidador ni actividades de la vida diaria. Un 10% presentó mejoría en el MMSE de 2 puntos (un 50% se mantuvo estable y un 39% se deterioró cognitivamente) a los 6 meses. El riesgo de parkinsonismo se duplicó al final del seguimiento.

Conclusión: en este trabajo un grupo menor de pacientes con DTA leve respondió favorablemente a donepecilo en la esfera cognitiva. La mitad de los pacientes se mantuvo estable en su MMSE.

© 2010 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.
Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: grojas@anmat.gov.ar (G. Rojas)

Naturalist observational study on effectiveness of drug treatment of a cohort of patients with Alzheimer type dementia

ABSTRACT

Keywords:

Alzheimer's disease
Clinical trial
Treatment
Donepezil
Cholinesterase inhibitors

Introduction: Naturalistic studies in clinical practice present great utility to guide the decision making and allow to corroborate the experimental findings of clinical trials. In Argentine, there are not published data of this type of studies in Alzheimer's Disease (DTA) with cholinesterase inhibitors.

Objective: To evaluate effectiveness of treatment with donepezil patients with DTA mild degree in clinical practice.

Materials and methods: Observational study, not controlled and longitudinal of 24 weeks of follow up in the Laboratory of Memory of the Zubizarreta Hospital. Were selected patients treated with donepezil with diagnosis of probable or possible mild DTA according to DSM IV and NINCDS-ADRDA criteria. The global, cognitive and behavioural domains were evaluated and Caregiver Burden.

Results: Were selected for the analysis 38 patients whose completed the follow up, They were 63,15% (n=24) probable DTA and 36,84% (n=14) DTA with vascular component. At the end of the follow up a significant change in memory, visuospacial skills and language was demonstrated. Significance in global, behavioural and Caregiver Burden was not demonstrated nor activities of daily life. A 10% presented improvement of 2 points in MMSE (50% stayed stable, 39% deteriorated) to the 6 months. The parkinsonism risk was duplicated at the end of the study.

Conclusion: In this work, a smaller group of patients with mild DTA responded favorably to donepezil in cognitive domain. Half of the patients stayed stable in their MMSE.

© 2010 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L.
All rights reserved.

Introducción

Se estima mundialmente que cada mes hay 800.000 personas más, de aproximadamente 65 años de edad, con demencia tipo Alzheimer y que un 70% de estas viven en países en desarrollo¹. En Argentina en el último censo se registraron 37.500.000 habitantes, de los cuales 4.700.000 son mayores de 60 años. La expectativa de vida del país es de 73,9 años. La población de la ciudad de Buenos Aires es de 2.776.138 habitantes (Instituto Nacional de Estadística y Censo [INDEC] 2001) con un 15,4% de sujetos mayores de 65 años (428.248).

A nivel mundial las tasas de prevalencia e incidencia de deterioro cognitivo en la población general, a partir de los 60 años, se duplica con cada década, alcanzando un máximo del 25-35% de la población hacia los 85 años. En la República Argentina se estima una tasa de prevalencia global de la demencia del 12,18% en mayores de 65 años (tipo Alzheimer del 5,85% y demencia vascular del 3,86%)². Recientemente ha sido publicado que en nuestro país la tasa de prevalencia global de las demencias para la población institucionalizada en geriátricos es del 27,73%³.

En un estudio epidemiológico poblacional realizado en Cañuelas (piloto de la primera fase del Estudio Ceibo) en mayores de 60 años se encontró una prevalencia de deterioro cognitivo del 23,3%, con un rango del 16,9% en los 60-69 años y de hasta el 42,5% en mayores de 80 años⁴.

Con respecto al tratamiento actual, los medicamentos antidemenciales aprobados por la ANMAT (Administración

Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica) y recomendados por la Sociedad Neurológica Argentina⁵ para la enfermedad de Alzheimer leve a moderada incluyen los inhibidores de la colinesterasa (donepecilo, rivastigmina y galantamina). Donepecilo tiene aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) para Alzheimer leve a grave desde el año 2006. Memantina está aprobada para Alzheimer moderado y grave. La eficacia de estos fármacos es modesta y esencialmente sintomática⁶.

Tas la realización de un análisis de coste-efectividad y calidad de vida, la revisión del National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) en enero de 2006 limitó el uso de inhibidores de colinesterasa sólo a enfermedad de Alzheimer moderada-grave (definida con un Mini Mental test de 10 a 20) y únicamente recomendó el uso de memantina en el contexto de estudios clínicos⁷. Este hecho ha llevado a una situación de conflicto en el Reino Unido.

Por lo tanto, el presente estudio intenta valorar el beneficio clínico del tratamiento con donepecilo en demencia tipo Alzheimer (DTA) durante el seguimiento en la práctica clínica habitual, y obtener datos que sirvan como fuente de análisis y modificación de conductas en los sistemas de salud con respecto al uso de medicamentos de alto coste.

Los resultados de un ensayo clínico pueden no mantenerse en uno observacional cuando la intervención farmacológica se traslada a la práctica clínica diaria⁸, donde intervienen factores relacionados con cada médico y el propio paciente, como el grado de cumplimiento del tratamiento. Es cierto

además que los estudios observacionales permiten detectar efectos adversos no encontrados en los ensayos clínicos y valorar su impacto real.

Basados en estas consideraciones en septiembre del año 2000 el Ministro de Salud de Italia implementó el estudio CRONOS⁹ (*Government of Italy. Protocollo di monitoraggio dei piani di trattamento farmacologico per la malattia di Alzheimer. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. 204, 1 Settembre 2000*) para la investigación de estos fármacos en la práctica clínica. Para los fines del estudio el Servicio Nacional de Salud italiano brindó tratamiento gratis para los pacientes con enfermedad de Alzheimer. Sus resultados son contrarios a los observados en los ensayos clínicos comerciales, mostrando sólo un beneficio modesto y en pacientes muy seleccionados^{10,11}.

La ANMAT ha autorizado, en el periodo 1994-2003, 1.244 ensayos clínicos. De ellos, un 10% se realizaron en áreas de Psiquiatría y Neurología. Se destaca que en menos de un 10% de los casos el promotor es un investigador independiente no relacionado con la industria farmacéutica.

El estudio se basa en la hipótesis de que en la práctica clínica habitual del tratamiento con antidemenciales en pacientes con enfermedad de Alzheimer sólo un grupo menor responde favorablemente durante las visitas de control, se presenta un alto índice de abandono y aparecen efectos adversos que no figuran en los prospectos.

Objetivos

Objetivo primario

Evaluar en la práctica clínica habitual la efectividad del tratamiento con donepezilo en pacientes con enfermedad de Alzheimer de grado leve.

Objetivos secundarios

1. Evaluar la efectividad del tratamiento en las esferas cognitiva, conductual y funcional.

2. Analizar el patrón de adherencia al tratamiento farmacológico antidemencial.
3. Evaluar la seguridad y tolerabilidad de los fármacos.

Materiales y métodos

Población

Se seleccionó para el análisis a 38 pacientes con demencia de grado leve y medicados con donepezilo que finalizaron el seguimiento (de un total de 140 visitas con DTA). Sesenta y nueve pacientes no cumplieron el seguimiento (fig. 1). Un 63,15% (n = 24) fueron DTA probable y un 36,84% (n = 14) DTA con componente vascular. Se realizó diagnóstico de DTA probable o posible según los criterios DSM IV y NINCDS-ADRDA. Debido a lo naturalístico del estudio se permitió la presencia de comorbilidades y el consumo de otros fármacos como psicótropicos. No se incluyeron pacientes con contraindicaciones conocidas para el empleo de fármacos con actividad colinomimética, ni sujetos con otras causas de demencia (por ejemplo demencia vascular pura).

Los pacientes visitaron a su médico con la periodicidad y frecuencia que el profesional consideraba oportunas, y estuvieron bajo tratamiento farmacológico dentro del intervalo de un año. En cada caso los médicos prescriptores eran libres de elegir el tratamiento farmacológico (rivastigmina, donepezilo, galantamina o memantina), su dosis y cambiar el tratamiento durante la evolución. Para el análisis sólo se seleccionaron aquellos tratados con donepezilo.

Fueron citados en el Laboratorio de Memoria del Hospital Zubizarreta para una visita basal a los 30 días, 3 y 6 meses para recoger la evolución del paciente bajo tratamiento. El estudio se realizó en un consultorio destinado para este fin. Todos los pacientes fueron incluidos después de obtener su consentimiento informado y el de sus familiares.

Todo el trabajo clínico estuvo sujeto a las Reglas ICH de Buenas Prácticas Clínicas, a la última revisión de las declaraciones de Helsinki (1964, con enmiendas Tokio, 1975; Venecia, 1983; Hong Kong, 1989) así como a las regulaciones de las Autoridades de Salud del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires.

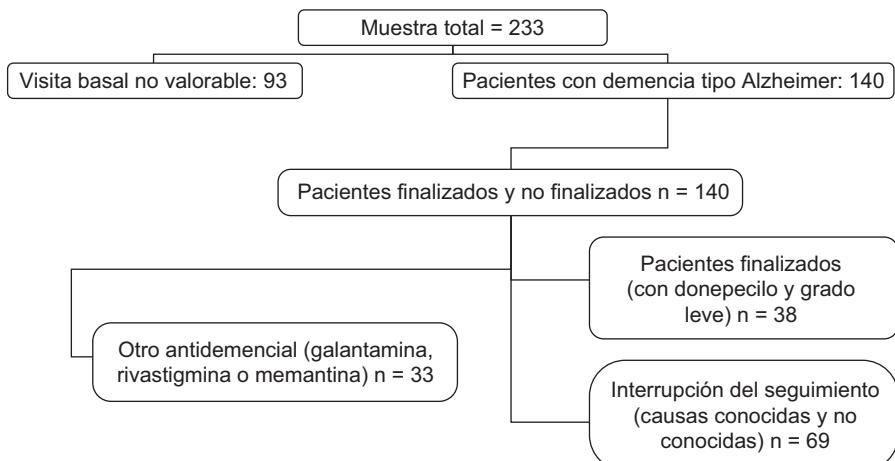


Figura 1 – Algoritmo de reclutamiento de pacientes.

Procedimiento

Llevamos a cabo un estudio no intervencional (dado que se evaluaron los patrones de tratamiento habituales en una indicación ya aprobada y no se realizó ninguna intervención), no controlado (sin placebo), abierto y longitudinal. El seguimiento fue de 24 semanas (6 meses) de duración, con cortes transversales a los 30 días, 3 y 6 meses.

Instrumentos

Los puntos finales fueron:

1. De eficacia del tratamiento farmacológico: a) institucionalización y progresión de la enfermedad; b) estadio evolutivo (medido por la escala CDR [Clinical Dementia Rating] de Hughes et al de 1982); c) cognición (medida por el Mini Mental State Exam [MMSE] de Folstein et al de 1975); d) conducta (medida por la escala neuropsiquiátrica Neuropsychiatric Inventory [NPI] de Cummings et al de 1994), y e) actividades funcionales de la vida diaria (medidas por el cuestionario de Lawton and Brody de 1969; Katz et al 1970).
2. Predictores de respuesta: para la evaluación de la respuesta al tratamiento se definió como una respuesta cognitiva satisfactoria al medicamento aquellos pacientes que lograron una mejoría de 2 o más puntos en el MMSE. Este umbral de 2 puntos fue elegido porque equivale a una mejoría de 5 puntos en la escala Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-cog), y así puede permitir una comparación con los ensayos clínicos publicados. Se ha calculado que la enfermedad de Alzheimer produce una caída media en el Minimental test de 1,8 a 4,2 puntos por año.
3. Seguridad y tolerabilidad.
4. Adherencia al tratamiento.

Análisis estadístico

Una vez tabulados todos los datos y practicado el control de calidad, los resultados fueron analizados con el paquete estadístico SPSS versión 13. Se obtuvieron las medias y la desviación estándar para las variables cuantitativas y la distribución de frecuencias para las cualitativas. En aquellos datos con distribución de modo a la izquierda se realizó una transformación a logarítmica normal para la utilización de tests paramétricos. Para el análisis de efectividad con el tratamiento se realizó un análisis de muestras apareadas entre los datos (usando paired T test y Wilcoxon Signed Ranks Test, según el tipo de distribución obtenida) y se evaluó la media de cambio, siendo esta una diferencia entre la primera y última visita.

En todos los análisis una $p < 0,05$ ha sido considerada significativa.

Resultados

El estudio se inició en marzo de 2008. Se completó el seguimiento en un total 38 pacientes cumpliendo los criterios de inclusión en el Hospital Municipal Abel Zubizarreta, en el período comprendido entre el 1 de marzo de 2008 al 31 de

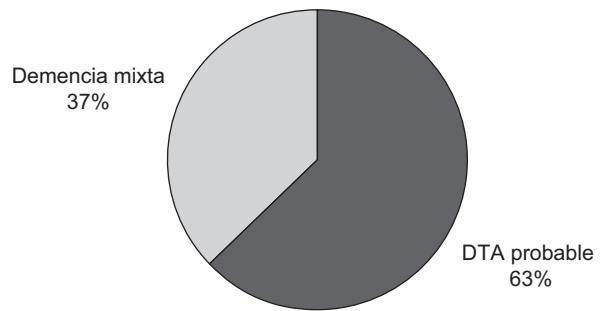


Figura 2 – Porcentajes de pacientes medicados con donepezilo. DTA: demencia tipo Alzheimer.

marzo de 2009. Como se definió *a priori*, este ha sido el lugar central de almacenamiento, procesamiento y análisis de datos.

En la figura 1 se resume el algoritmo de reclutamiento de pacientes. Para el análisis final se seleccionaron aquellos casos que cumplieron el seguimiento de 6 meses y estaban bajo tratamiento con donepezilo ($n = 38$). Se seleccionaron los casos son demencia leve (CDR = 1).

Población en estudio y perfil sociosanitario del paciente con enfermedad de Alzheimer

Del total de los pacientes la media de edad fue de 71,03 (desviación estándar [DE]: 9,83) años, y fueron mujeres un 57,9%. La media de años de educación fue de 8,42 (DE: 3,48) años. Los pacientes consultaron aproximadamente a los 14,42 (DE: 19,91) meses del inicio de los síntomas. Un 76,3% fue de nacionalidad Argentina, (94,7%) diestro, y un 26,3% tuvo antecedentes familiares de deterioro cognitivo.

El 63,15% ($n = 24$) de los casos presentó deterioro cognitivo con perfil cortical (DTA probable según criterios NINCDS – ADRDA), el 36,84% ($n = 14$) deterioro cognitivo corticosubcortical (DTA con componente vascular), es decir, DTA posible según criterios NINCDS – ADRDA (fig. 2).

Antecedentes patológicos del total ($n = 38$) de pacientes seleccionados

Quince sujetos (39,47%) fueron hipertensos, dos (5,26%) diabéticos, 6 (15,78%) tenían antecedentes cardíacos, 13 (34,21%) dislipemia, 2 (5,26%) padecían un traumatismo encefalocraneano previo, 5 (13,15%) tenían patología psiquiátrica concomitante, 4 (10,52%) tabaquismo, 3 (7,89%) trastornos tiroideos y hubo un caso (2,63%) que tenía antecedentes de accidente cerebrovascular.

En las tablas 1 y 2 se resumen los medicamentos recibidos.

Efectividad del tratamiento

En las tablas 3 y 4 se presentan los cambios durante el seguimiento. Se observaron cambios significativos en las variables globales (MMSE y CDR). Se apreció deterioro en la memoria y en el lenguaje (se evidenció en múltiples tests que evaluaron dichos dominios). No se observó mejoría en los índices de

Tabla 1 – Medicación por marcas y dosis

	10 mg (n = 22)	5 mg (n = 16)
Valpex®	9	4
Oldinot®	7	12
Endoclar®	2	
Lipitor®	2	
Cristaclar®	1	
Marca no registrable (cambio de marca durante el seguimiento)	1	

Tabla 2 – Descripción de psicofármacos prescritos por frecuencias porcentuales

	Número de pacientes	Porcentaje del total (n = 38)
Benzodiacepinas	8	21,05%
Antidepresivos	5	13,15%
Neurolépticos	5	13,15%
Psicoestimulantes	1	2,63%
Total de prescripciones de psicofármacos	19	100%

sobrecarga del cuidador, ni se objetivaron cambios en la esfera conductual ni en las actividades de la vida diaria.

Respuesta al tratamiento

En la tabla 5 se resumen los porcentajes de respondedores (10,52%) según el cambio en el MMSE de 2 puntos. Un 50% de

los pacientes se mantuvo estable y un 39% de los mismos se deterioraron 2 puntos en el MMSE a los 6 meses.

Efectos adversos

Al inicio del tratamiento presentaron extrapiramidalismo 4 pacientes y 8 al final del estudio. No se registraron otros efectos adversos en los sujetos que completaron el seguimiento.

De los 69 pacientes que no pudieron ser evaluados a los 6 meses (fig. 1) no se ha podido discriminar el motivo de abandono (no puede descartarse ni afirmarse que haya sido por un efecto adverso).

Discusión

Los estudios abiertos no aleatorizados presentan limitaciones para evaluar la eficacia, inherentes a su diseño, que obligan a ser prudentes en la validez de los resultados. Tales limitaciones no descartan su pragmática clínica, pues sus resultados pueden ser de gran utilidad para guiar la toma de decisiones en relación con la alternativa terapéutica más adecuada, y permitir corroborar los hallazgos experimentales de los ensayos clínicos aleatorizados en la práctica habitual.

El estudio propuso investigar y declarar situaciones reales que pueden modificar las conclusiones de los estudios realizados por la industria farmacéutica, ya que este trabajo ha sido totalmente independiente y se ha realizado fuera del escenario de un ensayo clínico.

En un ensayo clínico debe evaluarse la eficacia (aptitud de un medicamento para producir los efectos propuestos en estudios fase II) y la eficiencia (eficacia comparada entre el nuevo medicamento y el medicamento reconocido [fase III]). Pero la efectividad se evalúa con el desempeño de un medica-

Tabla 3 – Cambios de las características neuropsicológicas desde la visita basal hasta los 6 meses en los 38 pacientes con demencia tipo Alzheimer tratados con donepecilo

	Visita basal Media (DE)	Visita final Media (DE)	Media de cambio	T	p*
Aprendizaje serial	5,68 (2,05)	4,97 (2,3)	0,72	2,40	0,02
Recuerdo serial	2,78 (2,62)	2,00 (2,37)	0,90	1,78	0,08
Recuerdo con claves	6,22 (3,33)	4,91 (3,37)	1,42	2,32	0,02
Reconocimiento	8,81 (2,93)	7,91 (3,25)	1,15	2,15	0,03
Recuerdo lógico inmediato	3,96 (2,79)	2,26 (2,18)	1,56	3,50	0,001
Recuerdo lógico diferido	2,82 (2,99)	1,75 (2,36)	1,04	2,57	0,01
Intrusiones	0,42 (0,5)	0,50 (0,5)	-0,07	-1,00	0,32
Denominación	39,05 (10,04)	35,03 (13,47)	4,93	2,86	0,007
Fluencia fonológica	9,16 (4,62)	6,50 (3,86)	2,66	4,01	0,001
Fuencia semántica	12,30 (4,4)	9,29 (4,31)	3,24	4,74	0,001
Vocabulario	54,48 (9,79)	46,10 (12,09)	4,66	2,43	0,03
Span de dígitos	5,11 (1,52)	4,71 (1,14)	0,19	1,06	0,29
Span inverso	3,23 (0,97)	2,82 (0,91)	0,3	1,39	0,17
Trail making A	106,24 (75,36)	165,53 (149,72)	-59,29	-2,29	0,02
Trail making B	337,15 (181,22)	344,04 (159,94)	-6,89	0,02	0,98
Cubos	18,05 (13,41)	14,80 (10,06)	-3,25	-1,36	0,2
Test del reloj	5,22 (2,18)	4,18 (2,59)	-1,03	2,73	0,01

*Análisis de muestras apareadas entre los datos usando paired T test y Wilcoxon Signed Ranks test según el tipo de distribución obtenida. Se evaluó la media de cambio, siendo esta una diferencia entre la primera y última visita. Span = retentiva.

Tabla 4 – Cambios de las características globales y neuropsiquiátricas desde la visita basal hasta los 6 meses en los 38 pacientes con demencia tipo Alzheimer tratados con donepecilo

	Visita basal Media (DE)	Visita final Media (DE)	Media de cambio	T	p*
CDR total	0,75 (0,45)	1,04 (0,64)	-0,28	-2,81	0,008
CI global	90,43 (13,79)	88,60 (13,28)	1,66	1,61	0,13
MMSE (total)	24,27 (4,73)	22,18 (5,16)	1,75	2,45	0,02
O. temp (Benton)	3,44 (5,83)	10 (9,33)	-5,25	-2,91	0,008
Inventario de BECK	11,27 (6,73)	8,90 (5,79)	0,72	0,56	0,57
NPI (inventario neuropsiquiátrico)	10,34 (13,12)	13,76 (18,51)	-3,43	-0,97	0,33
Sobrecarga cuidador	20,38 (21,7)	20,84 (17,26)	-6,0	-1,13	0,27
Total ADL (actividades de la vida diaria)	2,83 (3,9)	3,65 (3,77)	-2,0	-1,56	0,14

*Análisis de muestras apareadas entre los datos usando paired T test y Wilcoxon Signed Ranks test según el tipo de distribución obtenida. Se evaluó la media de cambio, siendo esta una diferencia entre la primera y última visita.

Tabla 5 – Porcentaje de respondedores y no respondedores al tratamiento según el cambio en el MMSE de 2 puntos

	Total de pacientes	Porcentaje
Sin cambio	19	50%
Mejoría	4	10,52%
Deterioro	15	39,47%

mento de eficacia y eficiencia comprobadas en la población de pacientes habituales. Es por ello que nuestro estudio propone resultados de efectividad (OMS-OPS 1990).

Un estudio independiente sin el aporte financiero de la industria puede tener bajo índice de reclutamiento ($n = 38$) y ser de corta duración. El presente estudio relaciona el tratamiento con el contexto social de nuestros pacientes. Los beneficios demostrados en un ensayo clínico pueden no mantenerse o no ser manifiestos cuando la intervención farmacológica se traslada a la práctica clínica diaria, donde intervienen factores relacionados con cada médico y con el propio paciente, como el grado de cumplimiento del tratamiento y el contexto social.

El presente estudio utiliza tests clínicos y escalas aplicadas rutinariamente en un centro de memoria. La mayoría de los estudios clínicos con los antidemenciales aprobados han demostrado eficacia en mejorar el estatus cognitivo, y en la discapacidad en sujetos con inhibidores de colinesterasa en enfermedad de Alzheimer de grado leve a moderado¹²⁻¹⁶. Los ensayos clínicos comerciales en demencia están basados en puntos finales que son requisitos para obtener la licencia por los administradores de salud, como la FDA y la European Medicines Evaluation Agency (EMEA). Dichos puntos finales en su mayoría son escalas cognitivas que pueden representar escasa relevancia clínica para el paciente (marcadores sustitutos)¹⁷.

Se ha calculado que la enfermedad de Alzheimer produce una caída media en el Minimental test de 1,8 a 4,2 puntos

al año. En nuestra muestra se produjo un deterioro en el Minimental test de 1,81 al final del seguimiento. Está definido por la FDA y la EMEA que para la aprobación de estos fármacos en Alzheimer debe existir al menos una mejoría de 4 puntos en la subescala cognitiva ADAS-cog. La puntuación del ADAS-cog va de 0 a 70, donde menores resultados indican mejoría. Dos puntos del MMSE equivalen a una mejoría de 5 puntos en la escala ADAS-cog. Basándose en esta definición se ha llegado a reportar que sólo un 24-36% de los pacientes tratados en los ensayos clínicos responden¹⁷. En nuestro caso aproximadamente un 10% de los pacientes mejoró con el tratamiento y un 50% se mantuvo estable.

Poco se sabe sobre la efectividad de estos medicamentos en la práctica clínica habitual¹⁸⁻²³, y la importancia de la investigación farmacológica independiente de intereses comerciales en demencia ha sido demostrada en el ensayo clínico AD2000²⁴. En nuestro estudio se observó deterioro en la memoria y en el lenguaje, sin cambios en la sobrecarga del cuidador y en la esfera conductual del paciente.

Otro cuestionamiento actual son los criterios de selección que descartan a pacientes que presenten otras comorbilidades y estén tratados con otros psicofármacos, situación que considerando la edad de la población en estudio hace que sea limitada la validez externa de dichos ensayos clínicos. Este trabajo respetó el ingreso de pacientes con múltiples comorbilidades y medicados con psicofármacos, ya que eso representa el escenario habitual en pacientes añosos.

En esta muestra el doble de pacientes presentó parkinsonismo al final del seguimiento. El parkinsonismo inducido por inhibidores de colinesterasa se ha relacionado con dosis elevadas del fármaco o con su uso a largo plazo²⁵⁻²⁷. Esta es una situación esperable desde el punto de vista farmacodinámico, sin embargo, a día de hoy existen aislados casos reportados²⁸.

Además se presentó un alto índice de retiradas durante el seguimiento. Se ha estudiado que aproximadamente un 30% de los pacientes suspenden el tratamiento a los 60 días^{29,30}. Estimamos que en nuestra muestra la falta de adherencia se corresponde más a cuestiones socioeconómicas que a la falta

de tolerancia, pero en la mayoría de los casos no se ha podido estudiar.

Destacamos que las principales limitaciones de este estudio son su naturaleza observacional y la ausencia de un grupo placebo. Por otro lado, al no conocerse la evolución natural de la cohorte sin tratamiento (ausencia de grupo placebo), el tratamiento con donepecilo podría ser eficaz aunque el paciente empeore (ya que quizás podría empeorar más con el placebo).

Otra limitación es la muestra pequeña del análisis, al no cumplir el seguimiento varios pacientes. En la literatura mundial existen escasos estudios independientes publicados y la mayoría con una población similar a la nuestra^{19,22,30-32}. No obstante, es el primer estudio realizado de forma independiente en nuestro país, por lo tanto es conveniente aclarar que podría ser considerado un estudio piloto. Creemos que en función de los resultados podría solicitarse una mayor financiación pública y privada para que pudiera ampliarse a muestras más grandes.

Deseamos que las conclusiones de este estudio observacional, realizado por investigadores independientes, brinden datos iniciales que sirvan para motivar un próximo estudio con muestras más amplias y de diseño más complejo en condiciones de práctica habitual.

Conclusión

En nuestra muestra sólo respondió favorablemente un grupo menor de pacientes con DTA de grado leve tratados con donepecilo; la mitad de los pacientes se mantuvieron estables en su MMSE. Se presentó un alto índice de abandono.

Agradecimientos

El presente trabajo de investigación ha podido realizarse gracias al apoyo económico de subsidios de investigación del Ministerio de Salud de la Nación (Becas "Ramón Carrillo-Arturo Oñativia" [GR, CD, LB] y CONICET [RFA, GR y CD]) y del Ministerio de Salud del Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (RFA, CMS). Las opiniones expresadas en esta publicación pertenecen a los autores y no necesariamente al Ministerio de Salud o a los centros de trabajo de cada participante.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

B I B L I O G R A F I A

1. Arizaga RL. Epidemiology of dementia. En: Mangone CA, Allegri EF, editores. *Dementia: a multidisciplinary approach*. Buenos Aires: Polemos; 2006. p. 7-17.
2. Pagés Larraya F, Grasso L, Marí G. Prevalencia de las demencias del tipo Alzheimer, demencias vasculares y otras demencias del DSM-IV y del ICD-10 en la República Argentina. *Rev Neurol Argent*. 2004;29:148-53.
3. Grasso L, Marí G, Cerasuolo LR, Sanz P, Giannaula R. Estudio de prevalencia institucional de demencias en un hogar de ancianos de la provincia de Buenos Aires. *Neurol Argent*. 2009;1:11-4.
4. Arizaga RL, Gogorza R, Allegri RF, Baumann D, Morales M, Harris P, et al. Deterioro cognitivo en mayores de 60 años en Cañuelas (Argentina) resultado piloto del estudio Ceibo (estudio epidemiológico poblacional de demencia). *Rev Neurol Argent*. 2005;30:83-90.
5. Grupo de trabajo de neurología del comportamiento y neurociencias cognitivas. Sociedad Neurológica Argentina. *Guía de práctica clínica en la Enfermedad de Alzheimer*. *Rev Neurol Argent*. 2006;31:140-4.
6. Waldemar G, Dubois B, Emre M, Georges J, McKeith IG, Rossor M, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. *Eur J Neurol*. 2007;14:e1-e26.
7. National Institute for Health and Clinical Excellence. Donepezil, galantamine, rivastigmine (review) and memantine for the treatment of Alzheimer's disease. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/TA111> (consultado 1/11/08).
8. Wayne AR. Evaluating medication effects outside of clinical trials: new-user designs. *Am J Epidemiol*. 2003;158:915-20.
9. Government of Italy. Protocollo di monitoraggio dei piani di trattamento farmacologico per la malattia di Alzheimer. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana*. 204, 1 Settembre 2000.
10. Raschetti R, Maggini M, Sorrentino GC, Martini N, Caffari B, Vanacore N. A cohort study of effectiveness of acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005;61:361-8.
11. Lucchl E, Minicuci N, Magnífico F, Mondini S, Calza S, Avanzl S, et al. A qualitative analysis of the Mini Mental State Examination on alzheimer's disease patients treated with cholinesterase inhibitors. *Arch Gerontol Geriatr*. 2004;Suppl 9:253-63.
12. Management of dementia (an evidence-based review) Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2001;56:1154-66.
13. Van Der Putt R, Dineen C, Janes D, Series H, McShane R. Effectiveness of acetylcholinesterase inhibitors: diagnosis and severity as predictors of response in routine practice. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2006;21:755-60.
14. Pakrasi S, Mukaetova-Ladinska EB, McKeith IG, O'Brien JT. Clinical predictors of response to acetyl cholinesterase inhibitors: Experience from routine clinical use in Newcastle. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003;18:879-86.
15. Birks J, Harvey RJ. Donepezilo para la demencia en la enfermedad de Alzheimer. *Biblioteca Cochrane Plus*, número 2, 2006. Oxford; Update Software Ltd; 2006.
16. Kaduszkiewicz H, Zimmermann T, Beck-Bornholdt HP, van den Bussche H. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials. *Br Med J*. 2005;331:321-7.
17. Winblad B, Brodaty H, Gauthier S, Morris JC, Orgogozo JM, Rockwood K, et al. Pharmacotherapy of Alzheimer's disease: is there a need to redefine treatment success? *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001;16:653-66.
18. Blesa RG, García Ribas L, Galdós J, Olascoaga G, Amer J, Marey López MS, et al. Estudio observacional sobre seguridad, tolerabilidad y efectividad de la galantamina en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve a moderadamente grave. *Neurologia*. 2006;20(6):289-96.

19. 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.* 2004;Suppl 9:297-307.
20. Timo E, Kurz A, Small GW, Bullock R, Lilienfeld S, Damaraju DE. GAL-INT-6 Study Group. An Open-Label Extension Trial of galantamine in patients with probable vascular dementia and mixed dementia. *Clin Ther.* 2003;25:1775-82.
21. Purandare N, Swarbrick C, Fischer A, Burns A. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease: variations in clinical practice in the north-west of England. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2006;21:961-4.
22. Patterson C, Passmore AP, Crawford VLS. 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(2):144-8.
23. Livingstone 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.
24. AD2000 Collaborative Group. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet.* 2004;363:2105-15.
25. Rozzini L, Ghianda D, Trabucchi M, Padovani A, Onofrj M, Thomas A. Severe worsening of parkinsonism in Lewy body dementia due to donepezil. *Neurology.* 2004;63:1543-4.
26. Motomi A. Parkinsonism onset in a patient concurrently using. *Intern Med.* 2000;39:863.
27. Bourke D, Druckenbrod RW. Possible association between donepezil and worsening Parkinson's disease. *Ann Pharmacother.* 1998;32:610-1.
28. Ohkoshi N, Satoh D, Nishi M, Shoji S. Neuroleptic malignant-like syndrome due to donepezil and maprotiline. *Neurology.* 2003;60:1050-1.
29. Frankfort SV, Appels BA, de Boer A, Tulner LR, Jos P, van Campen CM, et al. Discontinuation of rivastigmine in routine clinical practice. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2005;20:1167-71.
30. 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(4):312-6.
31. Farlow M, Lilly M. Rivastigmine: an open-label, observational study of safety and effectiveness in treating patients with Alzheimer's disease for up to 5 years. *BMC Geriatrics.* 2005;5:3.
32. Borkowska A, Ziolkowska-Kochan A, Rybakowski JK. One-year treatment of Alzheimer's disease with acetylcholinesterase inhibitors: improvement on ADAS-cog and TMT A, no change or worsening on other tests. *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* 2005;20:409-14.