

# Relevancia del tratamiento con inhibidores de la acetilcolinesterasa en las fases graves de la enfermedad de Alzheimer

V. Medrano<sup>a</sup>, A. Ferrándiz-López<sup>c</sup>, J. Girbes-Borrás<sup>b</sup>, J. Mallada-Frachín<sup>a</sup>,  
S. Fernández-Izquierdo<sup>a</sup>, L. Piqueras-Rodríguez<sup>a</sup>

## THE VALUE OF ACETYLCHOLINESTERASE INHIBITOR THERAPY IN THE SERIOUS PHASES OF ALZHEIMER'S DISEASE

**Summary.** Introduction. *The effectiveness of these drugs in the serious stages of the disease has still to be determined. No studies have been published which evaluate the possible influence of pharmacological therapy in patients in the serious stages of Alzheimer-type dementia.* Aims. *The aim of this study is to compare the progress of deterioration between patients in serious stages of the disease submitted to treatment with anticholinesterase drugs (ACD) and those who, for some reason, are not currently taking them.* Patients and methods. *A prospective study involving the observation of 20 patients who were diagnosed as suffering from Alzheimer's disease (AD) and who presented serious and/or very serious deterioration. A basal evaluation and a five-month follow-up were conducted. Three scales, which the patients' caregivers filled out by means of an interview, were employed: the Katz index, the Holden communication scale and the Clifton behaviour assessment scale.* Results. *No statistically significant differences were found between the scores obtained by patients receiving ACD therapy and those who were not on any of the scales used which proved the value of these drugs in the most serious phases of the disease.* Conclusions. *Acetylcholinesterase-blocking drugs have not proved to be effective in the serious phases of AD. The lack of data based on solid evidence means that we have little idea of the parameters involved in making a decision about whether to interrupt or to continue the treatment in these phases.* [REV NEUROL 2003; 36: 1101-4]

**Key words.** Alzheimer's disease. Donepezil. Inhibitor of acetylcholinesterase. Rivastigmine. Severe dementia. Therapy.

## INTRODUCCIÓN

Los inhibidores de la acetilcolinesterasa (IAC) han sido, hasta hace bien poco, los únicos fármacos aprobados para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (EA). Tras la revisión de los diversos estudios publicados acerca de la eficacia de estos fármacos, se han establecido los parámetros para su uso en la práctica clínica habitual, y recomendado su aplicación en pacientes con deterioro leve y moderado [1]. Aunque en estos estadios producen beneficio cognitivo y pueden mejorar los síntomas de la conducta, sus efectos son más bien modestos. Por otra parte, son unos fármacos relativamente caros y, aunque pueden retrasar la evolución natural de la enfermedad, ésta progresa irremediadamente [2].

La eficacia de estos fármacos en estadios graves de la enfermedad todavía debe clarificarse. No existen estudios publicados que evalúen la posible influencia del tratamiento farmacológico en los pacientes con demencia tipo Alzheimer en fases graves. Las escalas cognitivas que habitualmente se utilizan en los ensayos que evalúan la eficacia de los fármacos anticolinesterásicos (FAC) no son útiles en estas etapas. Las escalas que pueden cuantificar las diversas alteraciones cognitivas, y que puedan ser útiles en estos estadios, escasean. De entre ellas, destaca la SIB (del inglés, *severe impairment battery*) [3], que utiliza palabras u órdenes muy simples combinadas con gestos, y que se ha adaptado y validado en

distintos idiomas, incluido el español [4]. Por tanto, ante la escasa evidencia existente en la actualidad, existen demasiadas incógnitas acerca de los parámetros por los cuales tomamos la decisión de interrumpir o mantener el tratamiento en estas fases.

El objetivo de este estudio es comparar la evolución del deterioro entre los pacientes en estadios graves de la enfermedad que mantienen el tratamiento con FAC y aquellos que, por cualquier motivo, no los toman. El grave deterioro de los pacientes y la interrupción del control clínico habitual en consultas externas no permite el empleo de escalas cognitivas. Por este motivo, y de acuerdo con el hecho de que en las etapas más avanzadas los hitos funcionales pueden ser más útiles que las habilidades cognitivas para valorar la progresión de la enfermedad [5], se han empleado una serie de escalas basadas en criterios de observación, funcionales y conductuales, que han sido cumplimentadas por un observador próximo al enfermo.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio prospectivo de observación en pacientes diagnosticados de EA, según los criterios del NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) [6], que, a su vez, presentan un deterioro grave o muy grave (estadios 6 y 7), según lo estipulado por la GDS (del inglés, *global dementia staging*) [7]. El cuidador se define como la persona que se encarga de asistir al paciente y cubre sus necesidades básicas e instrumentales de la vida diaria.

Se incluyeron en el estudio 20 pacientes. Se excluyeron los enfermos que no pertenecían a los estadios 6 y 7 de la GDS, a los pacientes con demencias de características mixtas, así como a los pacientes que no tomaban dosis óptimas de tratamiento con FAC. Tras una evaluación basal, se estableció un período de seguimiento de 5 meses, tras el cual se realizó una nueva evaluación para observar las diferencias entre los grupos y la evolución del deterioro. Se recogieron y consideraron los siguientes parámetros: edad, sexo, años de evolución de la enfermedad, tipo de tratamiento con FAC, tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento, tratamiento concomitante con neurolépti-

Recibido: 30.01.03. Recibido en versión revisada: 13.03.03. Aceptado: 17.03.03.

<sup>a</sup> Sección de Neurología. <sup>b</sup> Servicio de Medicina Interna. Hospital General de Elda. Elda, Alicante. <sup>c</sup> Servicio de Psicología. Asociación de Familiares y Amigos de la Enfermedad de Alzheimer de Villena y Comarca. Villena, Alicante, España.

Correspondencia: Dr. Vicente Medrano Martínez. Sección de Neurología. Hospital General de Elda. Ctra. Sax-Elda, s/n. E-03600 Elda (Alicante). E-mail: vivimema@villena.infoville.net.

© 2003, REVISTADENEUROLOGÍA

cos, tipo de neuróléptico, estadio GDS y tipo de seguimiento clínico actual (neurológico o no neurológico). En cuanto al procedimiento de evaluación, se emplearon tres escalas, cumplimentadas mediante entrevista por los cuidadores de los pacientes: índice de Katz [8] para las actividades básicas de la vida diaria (ABVD), la escala de comunicación de Holden [9] y la escala de valoración de la conducta de Clifton (BRS) [10].

El índice de Katz para las ABVD emplea variables cualitativas, en función del número de actividades básicas que el paciente puede realizar de forma independiente o no. Considera que el paciente es independiente si cuenta con la habilidad necesaria para funcionar sin supervisión o asistencia personal activa, excepto si se especifica lo contrario en las definiciones de los seis apartados de que consta: baño, vestido, uso de WC, movilidad, continencia y alimentación. La clasificación del grado de dependencia va desde el nivel A, para la independencia del paciente, hasta el nivel F, que se refiere a la dependencia en las seis funciones. Cuenta, además, con la clasificación 'otras', cuando el paciente es dependiente en al menos dos funciones, pero no cumple los criterios C, D, E o F.

La escala de comunicación de Holden cuantifica, en función del grado de deterioro, aquellos aspectos que relacionan la interrelación del enfermo con su entorno inmediato, y las variables se refieren a observación, conocimiento de la realidad y comunicación. El test consta de 12 apartados; cada uno de ellos se puede puntuar de 0 a 4 en función del nivel de gravedad de los síntomas. Esta escala es poco conocida, pero permite contemplar aspectos comunicativos en aquellos enfermos donde la expresión y comprensión verbal se encuentra deteriorada gravemente y no es posible el empleo de escalas cognitivas que requieran de estas funciones para su cumplimiento.

La BRS forma parte del procedimiento para la evaluación de ancianos de Clifton (CAPE). Este procedimiento incluye, junto con la BRS, una escala de evaluación cognitiva, que no se ha empleado en este estudio. La BRS se subdivide, a su vez, en cuatro subescalas: incapacidad física, apatía, dificultad de comunicación y perturbación social. Cada una de estas subescalas, así como la puntuación total de la BRS, permiten valorar el nivel de gravedad y dependencia del paciente. La BRS consiste en una versión reducida de la escala breve de valoración geriátrica de Stockton, que se desarrolló inicialmente para la evaluación de ancianos hospitalizados [11-13]. La adaptación española de la BRS no precisó la realización de cambios significativos [14].

Se analizan los siguientes parámetros principales:

1. Evaluación del empeoramiento en los dos subgrupos establecidos por el tratamiento con IAC.
2. Número de pacientes que, tras el seguimiento, cambian de estadio GDS.
3. Grado de empeoramiento de todos los pacientes en la puntuación de las diversas escalas.

### Análisis estadístico

Con los datos obtenidos se creó un fichero en el paquete estadístico SPSS (del inglés, *statistical package for social sciences*), para realizar el análisis y tratamiento estadístico de los datos. En primer lugar, se realizó un análisis estadístico para evaluar la homogeneidad de los distintos grupos establecidos según el sexo, la edad, los años de evolución de la enfermedad y el tratamiento con neurólépticos. Para comprobar la existencia de posibles diferencias entre cada grupo, se empleó, para el análisis de las variables cualitativas, la prueba de chi al cuadrado ( $\chi^2$ ), con la corrección del test exacto de Fisher, dado el reducido tamaño de la muestra. Para la comparación entre grupos con variables cuantitativas se empleó la prueba no paramétrica de Mann-Whitney. El nivel de significación estadística se estableció en  $p < 0,05$ . El cálculo de los intervalos de confianza se realizó para el 95%.

### RESULTADOS

Se evaluó un total de 20 pacientes, seis hombres y 14 mujeres, con una edad media de 79 años. La duración media de la enfermedad era de 8 años, 6,6 años en el grupo tratado. El 55% de los pacientes ( $n = 11$ ) tomaba neurólépticos –en concreto, risperidona–. La mitad de los pacientes se englobaban dentro del estadio 6 de la GDS, y la otra mitad, en el estadio 7. El 50% ( $n = 10$ ) de los pacientes del estudio mantenían todavía el tratamiento con algún IAC (tres pacientes con donepecilo, en dosis de 10 mg/día, y siete pacientes con rivastigmina, con una dosis igual o superior a 6 mg/día). El tiempo medio de consumo de ambos fármacos era de 3,4 años. Los pacientes del grupo sin tratamiento con FAC, no los recibían por diversas causas: seis pacientes habían recibido tratamiento previamente, pero se suspendió (cinco por efectos

adversos y uno por motivos familiares); en los otros cuatro pacientes, el facultativo responsable nunca lo instauró.

Se comprobó la homogeneidad de los dos grupos establecidos por el tratamiento con FAC. El análisis estadístico constató la inexistencia de diferencias significativas en relación con la edad, el sexo, el estadio evolutivo –en el grupo de tratados el número de pacientes en estadio GDS 6 era de seis, y en el grupo de no tratados el número de pacientes en estadio GDS 6 era de cuatro–, los años de evolución de la enfermedad y la toma de tratamiento con neurólépticos –seis pacientes tomaban neurólépticos en cada uno de los grupos, con un intervalo de dosis de 0,5-2 mg–. Sí se determinó una diferencia estadísticamente significativa en la puntuación obtenida en las escalas (Holden, Katz y Clifton) entre los dos estadios GDS evaluados, que demostraba la peor puntuación de los pacientes en estadio 7 con respecto a los del estadio 6 ( $p < 0,001$  en todas las escalas).

En la evaluación basal, no se establecieron diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones obtenidas por los pacientes con y sin tratamiento con FAC, en la escala de Holden, ni en la escala de Katz. Tampoco se observaron diferencias en la puntuación total de la escala BRS de Clifton, ni en ninguna de las cuatro subescalas que la componen.

Al finalizar el estudio, y tras cinco meses de seguimiento, la muestra de pacientes había disminuido ( $n = 18$ ), por el fallecimiento de uno y la institucionalización geriátrica de otro (en tratamiento con donepecilo). Tres pacientes que anteriormente se incluyeron en el estadio 6 de la GDS, evolucionaron al estadio 7; dos de ellos se encontraban bajo tratamiento con FAC (un total de 3 y 5 años de tratamiento, respectivamente). Por otra parte, tampoco los pacientes que seguían tratamiento con neurólépticos cambiaron significativamente de grupo.

A los cinco meses de seguimiento, tres pacientes, el 16,7% del total (IC al 95% de 2,9-42,3), empeoraron su puntuación en la escala de Katz (un paciente del grupo no tratado y dos del grupo tratado). No se produjeron cambios diferentes entre los que mantienen el tratamiento con FAC con respecto a los que no. En la puntuación de la escala de Holden, 10 pacientes, el 55,6% del total (IC al 95% de 30,4-78,6), empeoran (cinco del grupo tratado), pero tampoco hay diferencias significativas entre los grupos referidos al tratamiento con FAC. En cuanto a la puntuación en la escala BRS, sólo seis pacientes (cuatro del grupo tratado y dos del grupo no tratado) de los 18, empeoran (33,3% con un IC al 95% de 12,8-59,3), y no existieron cambios significativos en la puntuación entre los que siguen tratamiento y los que no, tras los meses de seguimiento. Tampoco se constatan diferencias significativas en las cuatro subescalas de la BRS: incapacidad física, apatía, dificultad en la comunicación y perturbación social. Sí se aprecia una tendencia –no significativa–, en aquellos pacientes que suspendieron el tratamiento con neurólépticos, a puntuar con menor gravedad en la subescala de apatía, al haber desaparecido los síntomas que motivaron su instauración –dos de ellos pertenecientes al grupo de tratados con FAC, y uno de ellos, al grupo de no tratados–.

El 60% de los pacientes ( $n = 12$ ) ya no seguía control habitual en las consultas de Neurología por diversos motivos: mal estado de los pacientes, problemas para el desplazamiento, etc. No obstante, el mantenimiento o no del tratamiento con FAC en estos estadios avanzados no dependía significativamente de que el neurólogo controlara al paciente.

### DISCUSIÓN

La EA conlleva una inevitable pérdida paulatina de autonomía, con una progresión hacia la dependencia total en las fases finales de la enfermedad. El uso de los fármacos IAC ha demostrado ser útil en las fases leves y moderadas de la enfermedad. Este beneficio se ha relacionado con la demostración de que, a lo largo del proceso patológico, se produce una disminución de los niveles de acetilcolina [15,16], y estos fármacos aumentan la cantidad de acetilcolina en la sinapsis al impedir su hidrólisis. Ahora bien, la progresión de la enfermedad no es lineal en todos los pacientes, y existe una gran variabilidad clínica entre ellos. En la práctica habitual, con frecuencia, no es posible deducir si los diversos fármacos que inhiben a la enzima acetilcolinesterasa son eficaces; además la respuesta es muy variable de unos enfermos a otros. En consecuencia, y ante la falta de evidencia al respecto,

puede ser difícil determinar si el tratamiento debe mantenerse o interrumpirse cuando el paciente evoluciona hacia las etapas de grave deterioro. La eficacia de los FAC en los estadios graves de la enfermedad todavía debe clarificarse [1, 17]. Si se tiene en cuenta que en las etapas más avanzadas de la enfermedad existe una pérdida masiva de neuronas colinérgicas, se podría alegar una potencial disminución de la eficacia de estos fármacos conforme progresa la enfermedad [18]; aunque diversos autores sugieren que su utilidad se mantiene aun cuando la demencia avanza más [19].

En este estudio se pone de manifiesto el hecho de que, al menos en el ámbito sanitario donde se recogieron los datos analizados, se objetivó un elevado número de pacientes en etapas graves que mantenían el tratamiento con FAC. Sin embargo, apenas existen estudios que determinen la eficacia y justifiquen el uso de estos fármacos en las fases más avanzadas de la enfermedad. En el estudio a 24 semanas aleatorizado y de doble ciego publicado por Feldman et al, se determina que el tratamiento con donepecilo es eficaz en los pacientes con demencia moderada-grave [20]. Sin embargo, las diferencias estadísticamente significativas sólo se obtienen en los pacientes con un minimal superior o igual a 10 [21], por lo que también deja una laguna respecto al beneficio de este tratamiento en los pacientes de mayor gravedad (GDS 6 y 7). En el presente estudio, y con las escalas utilizadas, no se han apreciado beneficios significativos por el hecho de mantener el tratamiento con FAC, tras 5 meses de seguimiento, en los pacientes con estadios GDS 6 o 7. Los motivos por los que no aparecen diferencias entre los grupos del presente estudio pueden deberse a que, verdaderamente, los fármacos no son útiles en estas etapas, o que las escalas utilizadas no resultan suficientemente precisas para detectar diferencias en los estadios evaluados. Además, en este sentido, habría que tener en cuenta la subjetividad que implican las escalas de observación debida a los informadores que las cumplimentan. Otro aspecto a tener en cuenta es el retraso en el inicio del tratamiento—entre 3 y 4 años más tarde del inicio de la enfermedad—, lo que puede condicionar una similitud en la evolución con respecto al grupo no tratado, ya que los beneficios en la terapia con IAC parecen ser mayores cuanto antes se inicia su uso.

Junto con los efectos cognitivos, se ha descrito un posible efecto beneficioso de los FAC sobre los trastornos conductuales, en relación con su acción sobre el sistema colinérgico del córtex paralímbico, frontal y temporal [22-24]. Pueden mejorar las alteraciones del comportamiento, como la apatía y la pérdida de iniciativa, la agitación, las ilusiones, las alucinaciones y la irritabilidad, y disminuir la necesidad de antipsicóticos, antidepressivos y ansiolíticos [22-24]. Sin embargo, en los pacientes evaluados en el presente estudio, el uso de neurolépticos permanece estable al finalizar el seguimiento, y el uso de FAC no se correspondía con un menor consumo de neurolépticos. Las subescalas de la

BRS que evalúan el grado de apatía y de perturbación social tampoco mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que recibían o no recibían tratamiento con FAC. No obstante, debemos resaltar la tendencia—aunque no significativa— en aquellos pacientes que suspendieron el tratamiento con neurolépticos, a puntuar con menor gravedad en la subescala de apatía.

En la guía de uso de los fármacos IAC para la EA, el NICE (National Institute for Clinical Excellence), recomienda, de forma general, la suspensión del tratamiento en aquellos pacientes cuya puntuación en la escala minimal sea inferior a 12; pero esta recomendación se basa en la ausencia de estudios clínicos que demuestren la eficacia de estos fármacos en las etapas graves de la enfermedad [17]. Por tanto, la escasez de datos relevantes basados en la evidencia que nos orienten hacia el manejo preciso de los fármacos bloqueadores de la acetilcolinesterasa en las fases graves determina que la decisión de mantenerlo se base, muy habitualmente, en la impresión del propio médico y la opinión del cuidador. Esta subjetividad provoca que, en demasiadas ocasiones, se suspenda el tratamiento sólo cuando los efectos secundarios o adversos así lo requieran. En principio, si no existe una tolerancia inadecuada o contraindicaciones, nos apoyamos para mantener el tratamiento en la aparente ausencia de efectos secundarios a largo plazo, frente al riesgo de un deterioro brusco por una supresión del fármaco, lo que favorece el mantenimiento de la medicación [18,25]. También se ha detectado en este estudio que el 60% de los pacientes no seguían control clínico por el neurólogo. Estos datos, junto con una serie de factores como la falta de tiempo idóneo por consulta, la ausencia de escalas adecuadas que puedan advertir mejorías en conductas y actitudes que no se recogen en los resultados de los test actuales, pueden influir en que los mecanismos de supervisión sobre el control del tratamiento fallen y, en consecuencia, se perpetúe el uso de estos fármacos.

En conclusión, creemos que, en la actualidad, existe un enorme vacío acerca de los parámetros por los cuales tomamos la decisión de interrumpir o mantener el tratamiento en las fases graves o muy graves de la enfermedad. No podemos olvidar que la medicina actual, debido a la existencia de unos recursos financieros limitados, necesita justificar las intervenciones sobre el paciente y la sociedad. Por tanto, se debería potenciar en el futuro la realización de ensayos clínicos que evalúen la efectividad y eficiencia de estos fármacos, para que así se puedan cubrir los innumerables interrogantes planteados. No debemos olvidar que debemos luchar todavía para dotar a los profesionales de las condiciones adecuadas (tiempo por visita, desarrollo de unidades específicas, etc.) que permitan la evaluación y seguimiento de esta patología en auge, que desborda, en la actualidad, la mayoría de nuestras sobresaturadas consultas.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Doody RS, Stevens JC, Beck C, Dubinsky RM, Kaye JA, Gwyther L, et al. Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review). *Neurology* 2001; 56: 1154-66.
2. Frisoni G. Treatment of Alzheimer's disease with acetylcholinesterase inhibitors: bridging the gap between evidence and practice. *J Neurol* 2001; 248: 551-7.
3. Saxton J, McGonigle K, Swihart A, Miller V, Boller F. Assessment of the severely impaired patient: description and validation of a new neuropsychological test battery. *J Consult Clin Psychol* 1990; 2: 298-303.
4. Llinas-Regla J, Lozano-Gallego M, López OL, Gudayol-Portabella M, López-Pousa S, Vilalta-Franch J. Validación de la adaptación española de la Severe Impairment Battery (SIB). *Neurología* 1995; 1: 14-7.
5. Harrell LE, Marson D, Chatterjee A, Parrish JA. The severe mini-mental state: a new neuropsychological instrument for the bedside assessment of severely impaired Alzheimer's disease patients. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2000; 14: 168-75.
6. Mckhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCSD-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; 34: 39-44.
7. Reisberg B, Ferris SH, De León MD, Crook T. The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. *American Journal of Psychiatry* 1982; 139: 1136-9.

8. Katz S, Akpom CA. A measure of primary sociobiological functions. *Int J Health Serv* 1976; 6: 493-507.
9. Holden UP, Woods R. Reality orientation: psychological approaches to the confused elderly. London: Churchill-Livingston; 1982.
10. Pattie AH, Gilleard CJ. Clifton assessment procedure for the elderly (CAPE). Sevenoaks, Kent: Hodder & Stoughton; 1979.
11. Pattie AH. A survey version of the Clifton assessment procedures for the elderly (CAPE). *Br J Clin Psychol* 1981; 20: 173-8.
12. Pattie AH, Gilleard CM. A brief psychogeriatric assessment schedule: validation against psychiatric diagnosis and discharge from hospital. *Br J Psychiatry* 1975; 127: 489-93.
13. Gilleard CJ, Pattie AH. The Stockton geriatric rating scale: a shortened version with British normative data. *Br J Psychiatry* 1977; 131: 90-4.
14. Fernández-Ballesteros R, Guerrero M. Una adaptación de instrumentos para ancianos. Madrid: I Congreso de Evaluación Psicológica; 1984. p. 143-4.
15. Davis KL, Mohs RC, Marin D, Purohit DP, Perl DP, Lantz M, et al. Cholinergic markers in elderly patients with early signs of Alzheimer disease. *JAMA* 1999; 281: 1401-6.
16. Tiraboschi P, Hansen LA, Alford M, Masliah E, Thal LJ, Corey-Blom J. The decline in synapses and cholinergic activity is asynchronous in Alzheimer's disease. *Neurology* 2000; 55: 1278-83.
17. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Guidance on the use of donepezil, rivastigmine and galantamine for the treatment of Alzheimer's disease. London: Technology Appraisal Guidance; 2001. Vol. 19.
18. Bogardus ST. When should one stop cholinesterase inhibitors in patients with Alzheimer's disease? *J Psychiatry Neurosci* 2001; 26: 425.
19. Alberca R. Tratamiento farmacológico de la enfermedad de Alzheimer. In Alberca R, López-Pousa S, eds. *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. Madrid: Médica Panamericana; 2002. p. 309-25.
20. Feldman H, Gauthier S, Hecker J, Vellas B, Subía P, Whalen E. A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurology* 2001; 57: 613-20.
21. Schneider LS. Donepezil in the treatment of Alzheimer's disease. In Qizilbash N, Schneider S, Chui H, Tariot P, Brodaty H, Kaye J, et al, eds. *Evidence-based dementia practice*. Oxford: Blackwell Publishing; 2003. p. 473-83.
22. Cummings JL, Anand R, Koumaras B, Hartman R. Rivastigmine provides behavioral benefits to Alzheimer's disease patients residing in a nursing home: findings from a 26-week trial. *Neurology* 2000; 54 (Suppl 3): A468-9.
23. Cummings JL, Donohue JA, Brooks RL. The relationship between donepezil and behavioral disturbances in patients with Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatry* 2000; 8: 134-40.
24. Mega MS, Masterman DM, O'Connor SM, Barclay TR, Cummings JL. The spectrum of behavioral responses to cholinesterase inhibitor therapy in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1999; 56: 1388-93.
25. Swanvich GRJ, Lawlor BA. Initiating and monitoring cholinesterase inhibitor treatment for Alzheimer disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999; 14: 244-8.

#### RELEVANCIA DEL TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE LA ACETILCOLINESTERASA EN LAS FASES GRAVES DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

**Resumen.** Introducción. La eficacia de los inhibidores de la acetilcolinesterasa en estadios graves de la enfermedad de Alzheimer (EA) todavía debe clarificarse. No existen estudios publicados que evalúen la influencia del tratamiento farmacológico en los pacientes con demencia de tipo Alzheimer en fases graves. Objetivo. El objetivo de este estudio es comparar la evolución del deterioro entre los pacientes en estadios graves de la enfermedad, que mantienen el tratamiento con fármacos anticolinesterásicos (FAC) y aquellos que, por cualquier motivo, no los toman. Pacientes y métodos. Estudio prospectivo de observación sobre 20 pacientes diagnosticados de EA que presentan un deterioro grave o muy grave. Se realiza una evaluación basal y seguimiento durante cinco meses. Se emplearon tres escalas, que se cumplimentaron mediante entrevista por los cuidadores de los pacientes: índice de Katz, la escala de comunicación de Holden y la escala de valoración de la conducta de Clifton. Resultados. No se establecieron diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones obtenidas por los pacientes con y sin tratamiento con FAC, en ninguna de las escalas utilizadas, que determinara la utilidad de estos fármacos en las fases más graves de la enfermedad. Conclusiones. Los fármacos bloqueadores de la acetilcolinesterasa no han demostrado su eficacia en las fases graves de la EA. La escasez de datos basados en la evidencia provoca un extenso vacío acerca de los parámetros por los cuales tomamos la decisión de interrumpir o mantener el tratamiento en estas fases. [REV NEUROL 2003; 36: 1101-4]

**Palabras clave.** Demencia grave. Donepezil. Enfermedad de Alzheimer. Inhibidor de la acetilcolinesterasa. Rivastigmina. Terapia.

#### RELEVÂNCIA DO TRATAMENTO COM INIBIDORES DA ACETILCOLINESTERASE NOS ESTÁDIOS GRAVES DA DOENÇA DE ALZHEIMER

**Resumo.** Introdução. A eficácia destes fármacos nos estádios graves da doença deve ainda ser esclarecida. Não existem estudos publicados que avaliem a possível influência do tratamento farmacológico nos doentes com doença de Alzheimer (DA) em fases graves. Objetivo. O objetivo deste estudo é comparar a evolução da deterioração entre os doentes em estádios graves da doença, que mantêm o tratamento com fármacos anticolinesterásicos (FAC) e aqueles que por algum motivo actualmente não os tomam. Doentes e métodos. Estudo prospectivo de observação sobre 20 doentes diagnosticados com a DA que apresentam uma deterioração grave ou muito grave. Realiza-se uma avaliação basal e um período de seguimento de cinco meses. Utilizaram-se três escalas, que foram cumpridas através de entrevista pelos cuidadores dos doentes: o índice de Katz, a escala de comunicação de Holden e a escala de avaliação do comportamento de Clifton. Resultados. Não se estabeleceram diferenças estatisticamente significativas nas pontuações obtidas pelos doentes com e sem tratamento com FAC, em qualquer uma das escalas utilizadas, que determinaram a utilidade destes fármacos nas fases mais graves da doença. Conclusões. Os fármacos bloqueadores da acetilcolinesterase não demonstraram a sua eficácia nas fases graves da DA. A escassez dos dados baseados na evidência faz com que haja um extenso vazio acerca dos parâmetros nos quais tomamos a decisão de interromper ou manter o tratamento nestas fases. [REV NEUROL 2003; 36: 1101-4]

**Palavras chave.** Demência grave. Donepezil. Doença de Alzheimer. Inibidor da acetilcolinesterase. Rivastigmina. Terápia.