

ORIGINAL

Experiencia de uso y satisfacción con rivastigmina transdérmica en cuidadores de pacientes con enfermedad de Alzheimer de leve a moderada previamente tratados con rivastigmina oral a dosis altas

R. Reñé^{a,*}, J. Ricart^b y B. Hernández^b, en representación de los investigadores del Estudio Experience

^a Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de las Demencias, Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^b Departamento Médico, Novartis Farmacéutica, S.A., Barcelona, España

Recibido el 1 de octubre de 2012; aceptado el 19 de febrero de 2013

Accesible en línea el 17 de mayo de 2013

PALABRAS CLAVE

Enfermedad de Alzheimer;
Cuidador informal;
Rivastigmina;
Satisfacción;
Impresión Clínica Global de Cambio;
Cumplimiento terapéutico;
Parche transdérmico

Resumen

Introducción: Rivastigmina, tratamiento para la enfermedad de Alzheimer (EA) leve-moderada, es el primer inhibidor de la colinesterasa administrable por vía transdérmica. Se describen la experiencia de uso y la satisfacción de los cuidadores informales con los parches de rivastigmina, así como el cambio clínico percibido en los pacientes con su empleo.

Métodos: Estudio observacional, transversal y multicéntrico, con 239 investigadores y 1851 cuidadores informales de pacientes con EA leve-moderada, tratados con rivastigmina transdérmica durante ≥ 6 meses, y que previamente recibían dosis altas de rivastigmina por vía oral.

Resultados: La edad media de los cuidadores fue $59,8 \pm 14,4$ años (70,9% mujeres). El 79,8% compartía domicilio con el paciente, dedicando $10,0 \pm 7,1$ h/día a su cuidado. Para la mayoría de los cuidadores las instrucciones del parche fueron comprensibles (97,1%) y la aplicación fácil o muy fácil (92,1%). La principal dificultad mencionada fueron problemas de adhesión (26,8%). En general, los abandonos del tratamiento se produjeron por reacciones cutáneas. El 76,5% de los cuidadores estuvieron satisfechos o muy satisfechos con el parche y el 77,4% consideró que interfería poco o nada en las actividades diarias propias. El 94,3% prefirió la vía transdérmica respecto a la vía oral. La Impresión Clínica Global de Cambio fue mejor en algún grado para el 61,3% de los cuidadores y para el 53% de los investigadores. Se notificaron pocos olvidos de la medicación.

Conclusiones: La mayoría de los cuidadores de pacientes con EA leve-moderada prefirieron la vía transdérmica de rivastigmina a la vía oral, notificando satisfacción global, facilidad de uso e impacto reducido en sus actividades diarias propias con la ruta transdérmica, así como mejora de los pacientes respecto al tratamiento anterior.

© 2012 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: udtd@bellvitgehospital.cat (R. Reñé).

KEYWORDS

Alzheimer disease;
 Informal caregiver;
 Rivastigmine;
 Satisfaction;
 Clinical Global
 Impression of
 Change;
 Treatment
 compliance;
 Transdermal patch

From high doses of oral rivastigmine to transdermal rivastigmine patches: user experience and satisfaction among caregivers of patients with mild to moderate Alzheimer disease

Abstract

Introduction: Rivastigmine, a treatment for mild to moderate Alzheimer disease (AD), is the first cholinesterase inhibitor to be available in the transdermal format. We aim to describe user experience and satisfaction with the rivastigmine patch, as well as any clinical changes perceived in patients.

Methods: Observational, cross-sectional, multicentre study with 239 investigators and 1851 informal caregivers of patients with mild to moderate AD. Patients were treated with transdermal rivastigmine patches for ≥ 6 months and had previously received high doses of oral rivastigmine.

Results: Mean caregiver age was 59.8 ± 14.4 years and 70.9% were women. They spent 10.0 ± 7.1 hours per day providing care and 79.8% lived with the patient. Patch instructions were described as easy to follow by 97.1% of the caregivers and 92.1% of them rated patch application as easy or very easy. The most commonly cited disadvantage was adhesion problems (26.8%). Discontinuation of treatment was due to cutaneous reactions in most cases. Overall, 76.5% of the caregivers were satisfied or very satisfied with transdermal treatment and 77.4% considered that its interference with daily activities was minimal or null. The patch was preferred to oral treatment by 94.3% of caregivers. Clinical Global Impression of Change ratings improved according to 61.3% of the caregivers and 53% of the investigators. Few caregivers reported medication forgetfulness.

Conclusions: Most caregivers of patients with mild to moderate AD preferred the transdermal format of rivastigmine to the oral format. Caregivers also reported overall satisfaction, ease of use, and reduced impact on daily activities for transdermal rivastigmine format, in addition to patient improvement compared to their condition under the previous treatment.

© 2012 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (EA) leve o moderada se basa en la administración por vía oral de inhibidores de la acetilcolinesterasa (ICh) como rivastigmina, donepezilo y galantamina¹, que han demostrado un efecto beneficioso dependiente de la dosis sobre la función cognitiva^{2,3}. No obstante, la incidencia de acontecimientos adversos también aumenta con la dosis —especialmente si no existe un periodo de ajuste previo— y con los picos plasmáticos de fármaco causados por la administración oral⁴. Se ha aprobado el primer tratamiento para la EA por vía transdérmica, el parche de rivastigmina⁵, que produce una liberación continua del fármaco durante las 24 h siguientes a la aplicación⁶. La presentación de 9,5 mg/día muestra una eficacia equivalente a las dosis más altas de rivastigmina oral, con una reducción de los acontecimientos adversos gastrointestinales⁷. Se ha comprobado además que los pacientes tratados con dosis altas de rivastigmina por vía oral pueden cambiar directamente a la dosis de 9,5 mg/día por vía transdérmica, sin necesidad de un periodo de ajuste previo y sin aparición de acontecimientos adversos adicionales⁸.

En el caso de los pacientes con EA la administración del tratamiento suele estar en manos de los cuidadores⁹, por lo que su valoración respecto a la eficacia del tratamiento y la carga de trabajo que supone puede ser determinante para mejorar el cumplimiento terapéutico y conseguir que

el paciente obtenga el mayor beneficio de los fármacos prescritos¹⁰. En estudios previos se ha notificado una mayor facilidad de uso, satisfacción y menor interferencia en las actividades diarias del cuidador con la vía transdérmica de rivastigmina respecto a la vía oral^{11,12}.

El objetivo del presente estudio fue determinar la experiencia de uso con dosis altas de rivastigmina transdérmica por parte de cuidadores informales de pacientes con EA leve-moderada. Asimismo, se establecieron la satisfacción y la preferencia de los cuidadores respecto a la vía transdérmica, la mejora percibida en los pacientes respecto al tratamiento oral anterior y la adherencia al tratamiento. Paralelamente, se investigaron la experiencia de uso, la satisfacción y la mejora percibida en los pacientes con el tratamiento transdérmico por parte de los facultativos que consultaron a los pacientes con EA.

Pacientes y métodos

Estudio observacional, transversal, multicéntrico y de ámbito nacional. Durante un periodo de 6 meses, se reclutaron cuidadores informales de forma consecutiva durante una visita rutinaria a una de las consultas de Neurología, Psiquiatría o Geriátrica participantes. Los criterios de inclusión fueron: a) ser cuidador de un paciente con EA leve o moderada (definida por una puntuación ≥ 10 y < 26 en el *Mini-Mental State Exam* [MMSE]), en tratamiento estable durante

≥ 6 meses con la dosis más alta aprobada (9,5 mg/día) de rivastigmina transdérmica, y que previamente había recibido dosis altas (9-12 mg/día) de rivastigmina por vía oral; b) estar a cargo del paciente durante al menos un año; c) ser responsable del manejo de la medicación, y d) ser capaz de proporcionar información veraz sobre las variables a registrar. Se excluyó a los cuidadores de pacientes con EA grave (MMSE < 10) u otras causas de demencia, los cuidadores remunerados y los no aptos para la participación en el estudio según criterio del investigador. La elección del MMSE en detrimento de otras escalas de valoración de la EA, así como los rangos de puntuación empleados para clasificar a los pacientes en EA leve-moderada o grave, se corresponden con las últimas indicaciones publicadas por el *National Institute for Health and Clinical Experience* (NICE) para el tratamiento con rivastigmina en pacientes con EA¹³.

Durante la misma visita de inclusión, y tras haber otorgado el cuidador su consentimiento informado por escrito, se procedió a la recogida de datos. La variable principal, experiencia de uso del cuidador con rivastigmina transdérmica, fue determinada mediante un cuestionario *ad hoc*. Como variables secundarias, se recogieron las características demográficas del cuidador y las circunstancias del cuidado prestado (incluyendo el tiempo transcurrido al cuidado del paciente, la dedicación diaria, el número de medicaciones diarias y el tiempo dedicado a la preparación y la administración del tratamiento). La experiencia de uso del investigador y la satisfacción de cuidador e investigador con el tratamiento se recogieron mediante cuestionarios *ad hoc*, al igual que la variable principal. La satisfacción global de los cuidadores se evaluó de forma cuantitativa y cualitativa, pudiendo contestar de 1 (muy satisfecho) a 5 (muy insatisfecho). La satisfacción de los investigadores, global y respecto a la eficacia y la tolerabilidad del parche, se puntuó del 1 (nula) al 10 (máxima). La preferencia del cuidador respecto al tratamiento se evaluó mediante la pregunta «¿qué tratamiento de rivastigmina prefiere?», con las opciones de respuesta «oral» y «transdérmico». La mejora percibida en el paciente, tanto por el cuidador como por el investigador, se evaluó mediante el cuestionario de Impresión Clínica Global del Cambio (ICG-C)¹⁴. Dicho cuestionario consta de una sola pregunta sobre el estado general del paciente respecto al tratamiento anterior, con 7 opciones de respuesta, oscilando entre «mucho mejor» y «mucho peor». El cumplimiento del tratamiento se evaluó mediante el test de Morisky Green¹⁵. Este cuestionario consta de 2 preguntas que miden la memoria y el nivel de cuidado, y otras 2 que evalúan si se interrumpe el tratamiento en algún momento y si se entienden los beneficios de la medicación a largo plazo. Una sola respuesta inadecuada clasifica al respondedor como no cumplidor. Dado que el test está diseñado para ser contestado por pacientes, se realizó una adaptación para orientarlo a los cuidadores, así como a la forma transdérmica de rivastigmina. También se añadió una pregunta para determinar el porcentaje de olvidos del tratamiento. En todo momento se siguieron las recomendaciones de la Declaración de Helsinki y las normas de Buena Práctica Clínica. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitari de Bellvitge (L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona).

Tabla 1 Datos sociodemográficos de los cuidadores informales evaluados y características del cuidado proporcionado a los pacientes a su cargo

	Total cuidadores N = 1.851
Características de los cuidadores	
<i>Edad (años), media ± DE</i>	59,8 ± 14,4
<i>Sexo (mujer), n (%)</i>	1.313 (70,9)
<i>Nivel de estudios, n (%)</i>	
Educación primaria	807 (43,6)
Educación secundaria	508 (27,4)
Educación superior	263 (14,2)
Sin estudios	252 (13,6)
<i>Actividad profesional, n (%)</i>	
Inactivo	1.173 (63,4)
Ocupado	628 (33,9)
Parado	50 (2,7)
<i>Convivencia con paciente (sí), n (%)</i>	1.478 (79,8)
Características del cuidado	
<i>Tiempo transcurrido al cuidado del paciente (años), media ± DE</i>	3,4 ± 2,7
<i>Tiempo de dedicación diario (h), media ± DE</i>	10,0 ± 7,1
<i>N.º diario de medicaciones que administra, media ± DE^a</i>	7,0 ± 4,5
<i>Tiempo que dedica diariamente a preparar y administrar toda la medicación que toma el paciente (horas), media ± DE</i>	0,8 ± 1,59

DE: desviación estándar.

^a Incluye todas las tomas diarias de los medicamentos administrados (incluyendo pastillas, inhaladores, parches, etc.).

Los análisis estadísticos se realizaron mediante el paquete estadístico SAS para Windows versión 9.2., incluyendo a todos los cuidadores que cumplieron los criterios de selección y de los que se disponía de datos válidos para la variable principal. No se emplearon métodos de sustitución para los datos ausentes. Las variables cualitativas y cuantitativas discretas se describieron mediante frecuencia absoluta (n) y relativa (porcentaje). Las variables cuantitativas continuas se describieron mediante media ± desviación estándar (DE). Para evaluar diferencias en la ICG-C entre los cuidadores informales y los investigadores, se aplicó el test de la chi al cuadrado.

Resultados

Características de la población

Se reclutó a un total de 1.975 cuidadores informales. De estos, 89 fueron excluidos del estudio por no cumplir los criterios de selección y 35 por no tener experiencia de uso con rivastigmina transdérmica. Finalmente, se incluyó en el análisis a 1.851 cuidadores y 239 investigadores de 198 centros. La [tabla 1](#) resume las características de los cuidadores y del cuidado proporcionado.

Tabla 2 Experiencia de los cuidadores con el uso de dosis altas de rivastigmina transdérmica para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer

Experiencia de los cuidadores	Total cuidadores N = 1.851
<i>Encargado de aplicar el parche (cuidador), n (%)</i>	1.697 (91,7)
<i>Grado de comprensión de las instrucciones de uso del parche, n (%)</i>	
«Bastante comprensibles» o «comprensibles»	1.797 (97,1)
«Poco» o «nada» comprensibles	54 (2,9)
<i>Facilidad de aplicación del parche, n (%)</i>	
«Muy fácil» o «fácil»	1.705 (92,1)
«Intermedia»	137 (7,4)
«Difícil» o «muy difícil»	9 (0,5)
<i>Razones principales de dificultad, n (%)</i>	
El parche se despegaba	20 (26,8)
Dificultad en la rotación del lugar de aplicación del parche	14 (15,7)
Dificultad para abrir el sobre	13 (14,7)
Dificultades propias del cuidador ^a	7 (8,7)
Poca colaboración del paciente	7 (8,7)
Dermatitis	6 (7,7)
Presencia de pelo en la zona de aplicación	2 (3,7)
<i>Cumplimiento de las expectativas del parche respecto a la impresión inicial del cuidador</i>	
«Mucho mejor» o «ligeramente mejor»	1.173 (63,4)
«Ni mejor ni peor»	598 (32,3)
«Ligeramente peor» o «mucho peor»	80 (4,4)

^a Parkinson leve, analfabetismo, otros.

Experiencia de uso

La [tabla 2](#) recoge los aspectos más destacados de la experiencia de uso de los cuidadores con rivastigmina transdérmica. Las zonas más comunes de aplicación del parche fueron pecho, brazos y región dorso-lumbar (datos no mostrados). El 94,7% de los cuidadores declararon cambiar el parche a diario.

La experiencia de los investigadores se resume en la [tabla 3](#). De los pacientes que seguían tratamiento con rivastigmina, más de la mitad lo hacían por vía transdérmica. De estos, la mayor parte mantenían el tratamiento a los 6 meses de haberlo iniciado. La mayoría de los investigadores notificaron preferencia de los pacientes/cuidadores por la vía transdérmica, así como mayor facilidad de uso respecto a la vía oral. Las principales razones argüidas por los pacientes para no iniciar o abandonar el tratamiento transdérmico se resumen en la [figura 1](#).

Satisfacción y preferencia respecto al tratamiento

La mayor parte de los cuidadores e investigadores se mostraron globalmente satisfechos con el tratamiento

Tabla 3 Experiencia de los investigadores con el uso de dosis altas de rivastigmina transdérmica para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer entre los pacientes que acuden a su consulta

Experiencia de los investigadores	Total investigadores N = 278
<i>Pacientes diagnosticados de EA sobre el total de pacientes que acuden a la consulta</i>	27,9 (20,7)
Tratados con ICh ^a	81,1 (16,6)
Tratados con rivastigmina ^a	54,5 (19,4)
Tratados por vía transdérmica ^a	67,7 (22,9)
Previamente tratados con rivastigmina oral ^a	42,2 (21,2)
Dosis previas de rivastigmina oral altas (9-12 mg/día) ^a	61,2 (27,8)
<i>Del total de pacientes tratados con rivastigmina transdérmica, porcentaje que mantienen el tratamiento al cabo de 3 meses</i>	90,5 (10,4)
<i>Del total de pacientes tratados con rivastigmina transdérmica, porcentaje que mantienen el tratamiento al cabo de 6 meses</i>	87,3 (11,8)
<i>Pacientes previamente tratados con rivastigmina por vía oral que prefieren la vía transdérmica</i>	87,7 (12,4)
<i>Investigadores que notifican mayor facilidad de uso de la vía transdérmica respecto a la oral, según opinión de sus pacientes, n (%)^b</i>	228 (90,5%)

En todos los ítems se informa el porcentaje medio (desviación estándar), excepto si se dice lo contrario.

EA: enfermedad de Alzheimer; ICh: inhibidores de la acetilcolinesterasa.

^a Porcentaje calculado respecto al ítem anterior.

^b Porcentaje calculado respecto al total de respuestas obtenidas.

transdérmico ([fig. 2](#)). Los cuidadores calificaron su satisfacción con $2,6 \pm 0,4$ puntos. El uso del parche y la pauta de administración fueron consideradas como fáciles o muy fáciles por el 92,8 y el 94% de los cuidadores, respectivamente. No obstante, solo el 65% calificó como fácil la aplicación por parte del paciente. La mayoría de los cuidadores opinó que el tratamiento transdérmico interfería poco o nada en su vida diaria (77,4%) o en la del paciente (78,6%). Al investigar la preferencia de los cuidadores por las vías de administración de rivastigmina, estos se decantaron claramente por la transdérmica (94,3%). Respecto a los investigadores, el 90,9% tenía expectativas medias-altas antes de empezar a utilizar el parche de rivastigmina y aproximadamente el 92% declaró que se habían cumplido sus expectativas y que habían alcanzado los resultados clínicos previstos. Según la opinión transmitida por sus pacientes, la casi totalidad de los investigadores (90,9%) calificó el tratamiento como fácil. La eficacia clínica fue puntuada con una media de

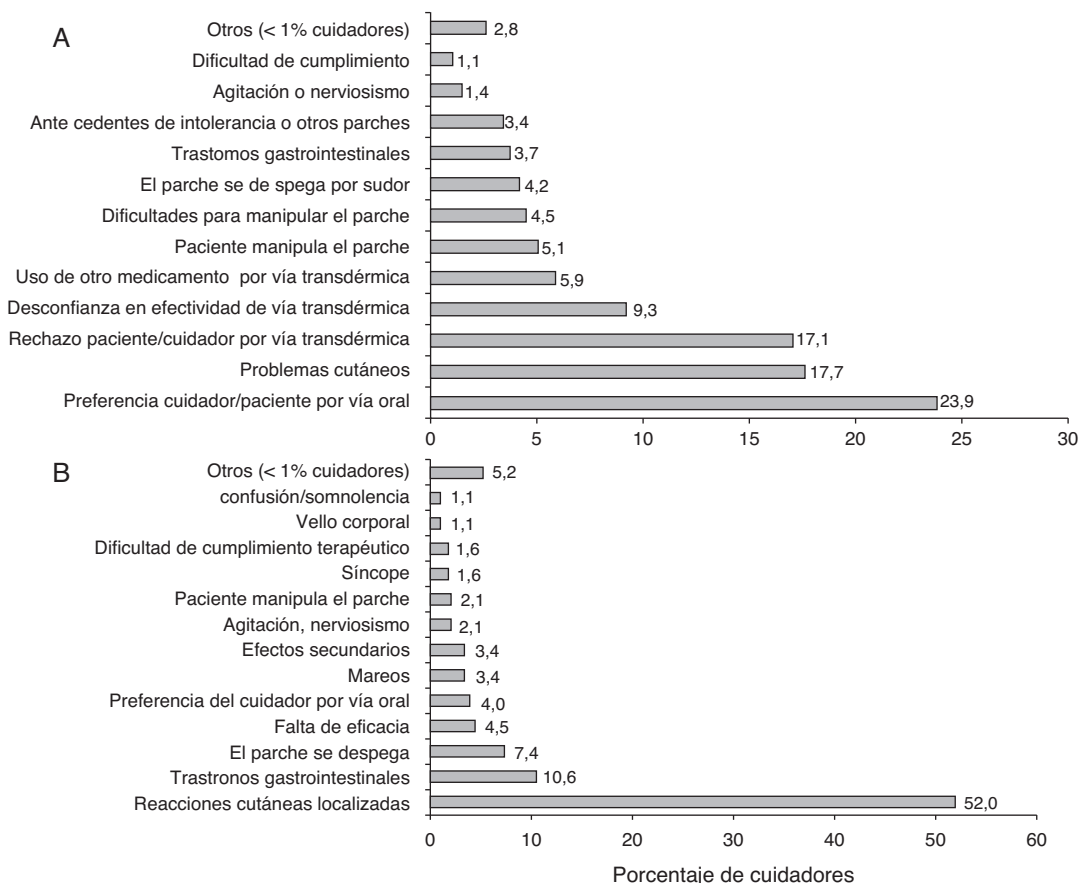
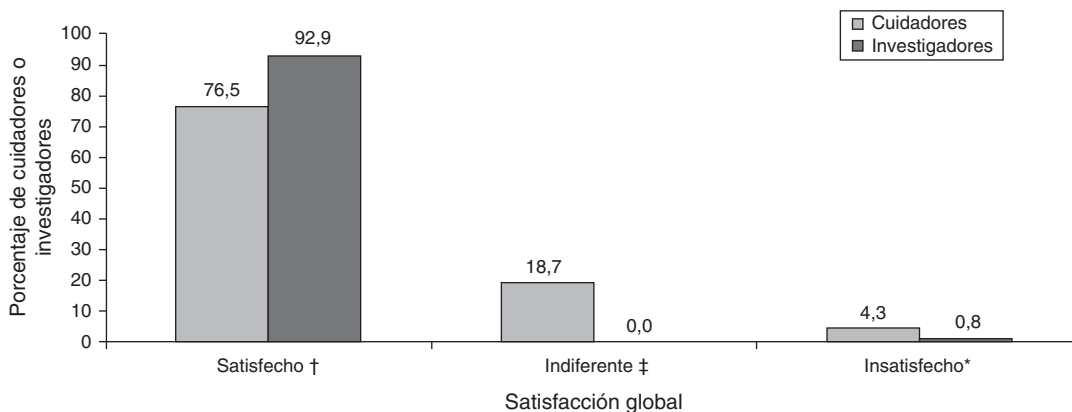


Figura 1 Motivos argumentados con más frecuencia a los investigadores por parte de los cuidadores de pacientes con EA (en general) para no iniciar el tratamiento del paciente con rivastigmina transdérmica (A) y abandonar el tratamiento del paciente con rivastigmina transdérmica (B). Ítems 10 y 11 del cuestionario *ad hoc* de experiencia de uso del investigador.



† Engloba a los cuidadores que manifestaron estar "satisfechos" o "muy satisfechos" en el ítem 7 de su cuestionario de satisfacción ("en general, ¿cuan satisfecho está usted, con el último tratamiento administrado a la persona que está a su cuidado?"). Engloba a los investigadores que contestaron "sí" al ítem 5 de su cuestionario de satisfacción ("¿se muestra satisfecho globalmente con las ventajas ofrecidas por el tratamiento con rivastigmina transdérmica?"). ‡ El ítem 5 del cuestionario de satisfacción de los investigadores no contempla esta opción de respuesta. * Engloba a los cuidadores que manifestaron estar "insatisfechos" o "muy insatisfechos" en el ítem 7 de su cuestionario de satisfacción. Engloba a los investigadores que contestaron "no" al ítem 5 de su cuestionario de satisfacción.

Figura 2 Satisfacción global de los cuidadores y de los investigadores con el tratamiento actual de los pacientes (parche de rivastigmina) para la enfermedad de Alzheimer. Ítems 7 y 5 de los cuestionarios *ad hoc* de satisfacción correspondientes.

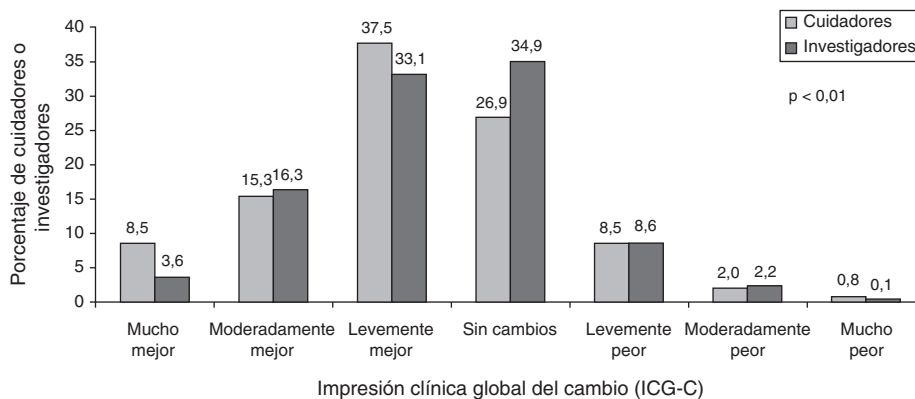


Figura 3 Impresión Clínica Global de Cambio (ICG-C) en el estado de los pacientes, notificada por cuidadores e investigadores y respecto al tratamiento anterior.

7,4 ± 1,33 puntos. Las tolerabilidades cutánea, gastrointestinal y global fueron calificadas con una media de 7,0 ± 1,48; 8,8 ± 0,96 y 8,1 ± 0,93 puntos, respectivamente.

medicación durante el uso del parche de rivastigmina fue bajo. Los resultados del cuestionario de cumplimiento se detallan en la [figura 4](#).

Impresión Clínica Global del Cambio

La opinión de los cuidadores e investigadores sobre el estado del paciente, en comparación con el tratamiento anterior, se muestra en la [figura 3](#). En general, ambos grupos consideraron que el estado de los pacientes se había mantenido estable o había mejorado, aunque la mejora percibida fue significativamente mayor en el caso de los cuidadores informales.

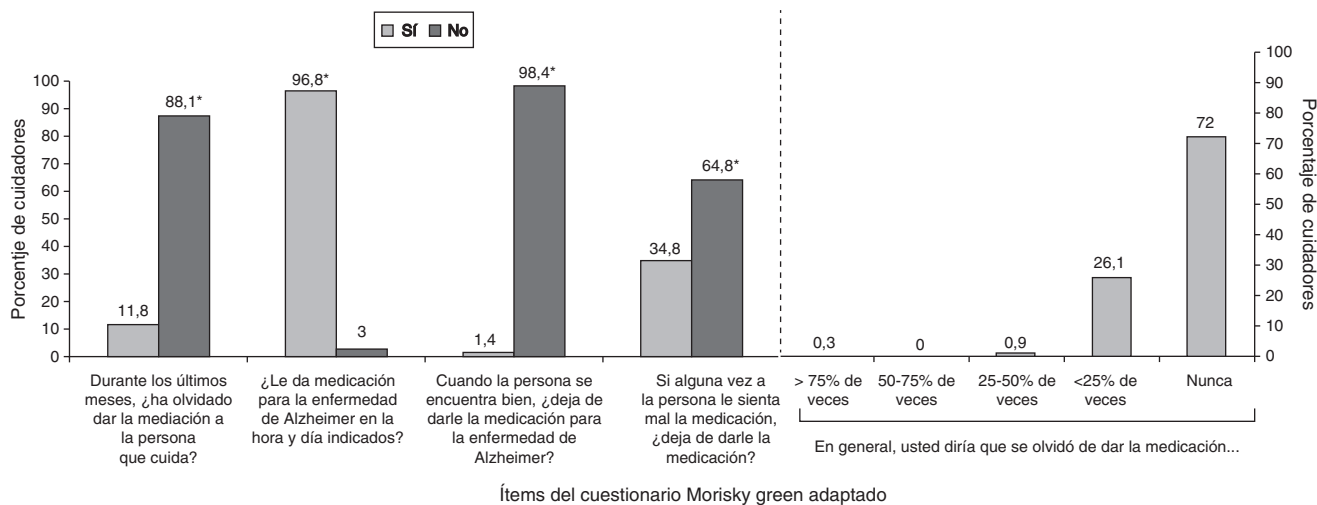
Discusión

Las características de los cuidadores evaluados en el presente estudio son coincidentes con las notificadas en un estudio reciente en nuestro entorno, en cuidadores de pacientes tratados con ICh¹⁶: la mayoría fueron mujeres, de edad cercana a los 60 años, frecuentemente con estudios primarios y en situación laboral activa. Cerca del 80% convivían con los pacientes y dedicaban una media de 10 hs diarias a su cuidado.

Cumplimiento

El 57% de los cuidadores se clasificaron como cumplidores. El aspecto que afectó más al cumplimiento terapéutico fue la tendencia a dejar de administrar la medicación al aparecer acontecimientos adversos. El porcentaje de olvidos de la

En general, los cuidadores declararon una experiencia satisfactoria con el tratamiento transdérmico, considerando las instrucciones fáciles de seguir, y el parche fácil de aplicar. En línea con estos resultados, en un estudio aleatorizado reciente¹², el 93% de los pacientes (o sus cuidadores) que pasaron directamente de recibir dosis altas de rivastigmina



* Los pacientes que dieron estas cuatro respuestas se consideraron cumplidores.

Figura 4 Cumplimiento del tratamiento con rivastigmina transdérmica por parte de los cuidadores. Adaptación del test de Morisky Green.

por vía oral a dosis altas mediante parches consideraron estos últimos fáciles/muy fáciles de usar y el 95,4% consideraron la pauta de tratamiento fácil/muy fácil de seguir. En nuestro caso, la facilidad de uso percibida por los cuidadores fue además consistente con la notificada por los investigadores.

Los cuidadores se mostraron mayoritariamente satisfechos con el tratamiento transdérmico, al igual que en el estudio aleatorizado comentado previamente¹², donde el 90,7% de los pacientes/cuidadores que pasaron de recibir dosis altas por vía oral a recibirlas por vía transdérmica se mostraron satisfechos con los parches, respecto al 79,1% de los pacientes que continuaron con la vía oral ($p < 0,0001$). En nuestro estudio, los investigadores mostraron un porcentaje mayor de satisfacción global que los cuidadores (92,9% vs. 76,5%, respectivamente [$p < 0,0001$]). Esta diferencia puede tener varias explicaciones. Por un lado, la satisfacción global fue evaluada mediante una pregunta distinta en cada grupo, con diferentes opciones de respuesta. Por otro lado, es probable que los factores que determinan la satisfacción con el tratamiento afecten en diferente grado a los cuidadores y a los facultativos. En los primeros, la satisfacción suele depender principalmente de la facilidad de uso del tratamiento y su impacto en las propias actividades de la vida diaria^{7,11,17}, mientras que es poco probable que estos aspectos influyan en la satisfacción de los facultativos de forma más importante que la eficacia o seguridad del tratamiento. Se ha de destacar que los cuidadores fueron poco optimistas respecto a que los pacientes pudieran autoadministrarse el parche, factor que disminuiría su carga de trabajo relacionado con la EA. Esto podría desempeñar un papel importante en su satisfacción, ya que una parte importante de los cuidadores evaluados estaban en situación laboral activa.

Se ha observado que la ICG-C de los pacientes con EA leve-moderada notificada por facultativos y cuidadores informales es similar, aunque al compararla con instrumentos objetivos de medición, los cuidadores tienen tendencia a sobreestimar el declive neurológico de los pacientes¹⁸. En el presente estudio la mayoría de los cuidadores notificaron mejora de los pacientes respecto al tratamiento por vía oral anterior, y lo hicieron con una frecuencia significativamente mayor que los investigadores (61,4% vs. 53,1%; $p < 0,0001$). No obstante, no se realizaron mediciones objetivas del declive del paciente que permitieran evaluar lo ajustado de su percepción, ni se evaluó la correlación con la opinión de los investigadores. Por otro lado, una parte de los cuidadores no percibieron variación en el estado del paciente respecto al tratamiento anterior. Los cuidadores no siempre son conscientes de que con frecuencia, la eficacia del tratamiento para la EA se manifiesta como una estabilización de la enfermedad¹⁹. Esta percepción de falta de mejoría en algunos de los cuidadores de nuestro estudio podría estar afectando a la satisfacción con el parche y sugiere la necesidad de una comunicación clara entre el facultativo y el cuidador que ayude a crear expectativas realistas sobre el tratamiento.

La persistencia de los pacientes en el tratamiento por vía oral con ICh es, por lo general, baja. Un estudio retrospectivo²⁰ estimó que únicamente el 30,8% de los pacientes permanecían en tratamiento con ICh a los 6 meses de iniciarlo, encontrando como factor de riesgo de abandono el uso de dosis bajas. En nuestro caso, la

persistencia notificada a los 6 meses con rivastigmina transdérmica fue del 87,3%. Esta cifra considerablemente mayor podría estar causada en parte porque todos los pacientes recibían dosis altas de rivastigmina. No obstante, es probable que las ventajas inherentes de la ruta transdérmica también desempeñan un papel destacado.

La causa más frecuente para el abandono del tratamiento fueron reacciones cutáneas localizadas. Aunque constituyen el acontecimiento adverso más frecuente durante el tratamiento con fármacos transdérmicos, en el caso de rivastigmina suelen ser de carácter leve o moderado^{21,22}. Además de seguir las instrucciones de rotación diaria del parche, que cumplían casi todos los cuidadores del estudio, las reacciones cutáneas pueden reducirse introduciendo rutinas sencillas en el cuidado del paciente, como la retirada cuidadosa del parche y el uso de emolientes y corticoides tópicos²³. Por lo demás, se notificaron pocos abandonos del tratamiento transdérmico a causa de trastornos gastrointestinales u otros acontecimientos adversos, lo cual viene a confirmar la buena tolerabilidad de esta ruta.

A pesar del alto porcentaje de permanencia en el tratamiento, se observó un cumplimiento terapéutico moderado (57%). Aunque no se registraron datos de cumplimiento con el tratamiento por vía oral anterior, en vista de la evidencia publicada parece coherente pensar que el cumplimiento fue más alto con el tratamiento transdérmico, o que al menos las causas de incumplimiento fueron más fácilmente evitables que con el tratamiento oral. En un estudio observacional y prospectivo anterior en pacientes no adherentes al tratamiento oral²⁴ se encontró un aumento del cumplimiento terapéutico a medida que los pacientes eran derivados del tratamiento por vía oral al transdérmico. Cuando el porcentaje de usuarios del parche alcanzó el 64,8%, el cumplimiento terapéutico se situó en el 73,6%²⁴. Esta cifra es superior a la obtenida en nuestro estudio. La diferencia podría residir, en parte, en la forma de evaluar el cumplimiento; en el estudio prospectivo, se consideraron cumplidores los pacientes que olvidaron $< 20\%$ de las dosis y tomaron la medicación según prescripción $> 80\%$ de las veces.

Se ha observado que los olvidos en la medicación son más probables en pacientes que toman comprimidos que en los que utilizan parches²⁴. En el presente estudio, se refirió una frecuencia baja de olvidos, mientras que la mayoría de cuidadores clasificados como incumplidores lo fueron por una causa voluntaria: más de un tercio declararon dejar de administrar el parche temporalmente cuando aparecían acontecimientos adversos. Se ha detectado la misma causa de incumplimiento en afecciones crónicas con tratamiento por vía oral, en las que como en la EA, el beneficio del tratamiento no se aprecia de forma inmediata²⁵. Esto posiblemente indica que los cuidadores de pacientes con EA requerirían educación adicional sobre los beneficios a largo plazo del tratamiento, de forma que los pacientes obtengan el máximo beneficio de la vía transdérmica.

En conclusión, el tratamiento con rivastigmina transdérmica fue preferido por la mayoría de los cuidadores informales respecto a la vía de administración oral. Los cuidadores consideraron el parche fácil de utilizar/aplicar, con pocas interferencias en las actividades propias diarias, y declararon pocos olvidos de medicación. Una mayoría de los

cuidadores se mostró satisfecha con el tratamiento transdérmico y, al igual que los investigadores, percibieron una mejora mayoritaria en los pacientes respecto al tratamiento anterior. El conjunto de la experiencia de uso positiva, la aceptación de la vía transdérmica y la aceptable tolerabilidad del parche de rivastigmina de dosis alta (9,5 mg/día) en pacientes con EA que han recibido previamente dosis altas por vía oral (9-12 mg/día), tendría implicaciones en los posibles beneficios futuros de la comercialización de un parche de rivastigmina con mayor dosis (13,3 mg/día), tal como confirman los estudios aleatorizados más recientes²⁶.

Financiación

Este estudio ha recibido financiación de Novartis Farmacéutica, S.A. para su realización.

Conflicto de intereses

Este estudio ha recibido financiación de Novartis Farmacéutica, S.A. para su realización. Javier Ricart y Basilio Hernández son empleados de Novartis Farmacéutica, SA. Ramón Reñé declara la no existencia de conflictos de intereses con respecto a este trabajo.

Bibliografía

- Hort J, O'Brien JT, Gainotti G, Pirttila T, Popescu BO, Rektorova I, et al. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2010;17:1236-48.
- Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;25:CD005593.
- Jann MW, Shirley KL, Small GW. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of cholinesterase inhibitors. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41:719-39.
- Imbimbo BP. Pharmacodynamic-tolerability relationships of cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *CNS Drugs*. 2001;15:375-90.
- Cummings J, Winblad B. A rivastigmine patch for the treatment of Alzheimer's disease and Parkinson's disease dementia. *Expert Rev Neurother*. 2007;7:1457-63.
- Kurz A, Farlow M, Lefèvre G. Pharmacokinetics of a novel transdermal rivastigmine patch for the treatment of Alzheimer's disease: a review. *Int J Clin Pract*. 2009;63:799-805.
- Winblad B, Cummings J, Andreasen N, Grossberg G, Onofrj M, Sadowsky C, et al. A six-month double-blind, randomized, placebo-controlled study of a transdermal patch in Alzheimer's disease - rivastigmine patch versus capsule. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007;22:456-67.
- Grossberg G, Sadowsky C, Frösth H, Frölich L, Nagel J, Tekin S, et al. Safety and tolerability of the rivastigmine patch: Results of a 28-week open-label extension. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2009;23:158-64.
- Stattum PW, Johnson MA. Caregiver burden in Alzheimer's disease. *Consult Pharm*. 2004;19:352-62.
- Blesa R, Ballard C, Orgogozo JM, Lane R, Thomas SK. Caregiver preference for rivastigmine patches versus capsules for the treatment of Alzheimer disease. *Neurology*. 2007;69:S23-8.
- Winblad B, Kawata AK, Beusterien KM, Thomas SK, Wimo A, Lane R, et al. Caregiver preference for rivastigmine patch relative to capsules for treatment of probable Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007;22:485-91.
- Blesa González R, Boada Rovira M, Martínez Parra C, Gil-Saladié D, Almagro CA, Gobartt Vázquez AL, et al. Evaluación de la conveniencia del cambio de vía de administración de rivastigmina en pacientes con enfermedad de Alzheimer. *Neurología*. 2011;26:262-71.
- NICE technology appraisal guidance 217. Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (review of NICE technology appraisal guidance 111). National Institute for Health and Clinical Excellence. 2011 [consultado 6 Feb 22013]. Disponible en: <http://guidance.nice.org.uk/TA217/Guidance/pdf/English>
- Guy W, editor. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rockville: Department of Health, Education, and Welfare; 1976.
- Morisky DE, Green LW, Lewine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Medical Care*. 1986;24:67-74.
- Molinuevo JL, Hernández B. Perfil del cuidador informal asociado al manejo clínico del paciente con enfermedad de Alzheimer no respondedor al tratamiento sintomático de la enfermedad. *Neurología*. 2011;26:518-27.
- Sevilla C, Jiménez-Caballero PE, Alfonso V. Donepecilo buco-dispersable: ¿están los cuidadores principales del paciente con enfermedad de Alzheimer más satisfechos que con la formulación tradicional de donepecilo? *Rev Neurol*. 2009;49:451-7.
- Sinforiani E, Pasotti C, Chiappella L, Malinverni P, Zucchella C. Differences between physician and caregiver evaluations in Alzheimer's disease. *Funct Neurol*. 2010;25:205-9.
- Giacobini E. Cholinesterase inhibitors stabilize Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;920:321-7.
- Kröger E, van Marum R, Souverein P, Egberts T. Discontinuation of cholinesterase inhibitor treatment and determinants thereof in the Netherlands: a retrospective cohort study. *Drugs Aging*. 2010;27:663-75.
- Ale I, Lachapelle JM, Maibach HI. Skin tolerability associated with transdermal drug delivery systems: an overview. *Adv Ther*. 2009;26:920-35.
- Cummings JL, Farlow MR, Meng X, Tekin S, Olin JT. Rivastigmine transdermal patch skin tolerability: results of a 1-year clinical trial in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Clin Drug Invest*. 2010;30:41-9.
- Greenspon J, Herrmann N, Adam DN. Transdermal rivastigmine: management of cutaneous adverse events and review of the literature. *CNS Drugs*. 2011;25:575-83.
- Molinuevo JL, Arranz FJ. Evaluación de las estrategias para mejorar el cumplimiento terapéutico en la práctica clínica habitual en pacientes incumplidores con demencia tipo Alzheimer. *Rev Neurol*. 2012;54:65-73.
- Small G, Dubois B. A review of compliance to treatment in Alzheimer's disease: potential benefits of a transdermal patch. *Curr Res Med Opin*. 2007;23:2705-13.
- Cummings J, Froelich L, Black SE, Bakchine S, Bellelli G, Molinuevo JL, et al. Randomized, double-blind, parallel-group, 48-week study for efficacy and safety of a higher-dose rivastigmine patch (15 vs. 10 cm²) in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2012;33:341-53.