

ORIGINAL

Variabilidad y tendencias en el uso de fármacos contra la demencia. Estimación de la prevalencia de la enfermedad de Alzheimer en Castilla-La Mancha

J.J. Criado-Álvarez^{a,*} y C. Romo Barrientos^b

^a Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria, Gerencia de Atención Primaria de Talavera de la Reina, SESCAM, Toledo, Centro de Estudios Universitarios de Talavera de la Reina, Universidad de Castilla-La Mancha, Toledo, España

^b Unidad de Salud Mental, Hospital Nuestra Señora del Prado, Talavera de la Reina, SESCAM, Toledo, España

Recibido el 13 de marzo de 2009; aceptado el 28 de diciembre de 2009

PALABRAS CLAVE

Enfermedad de Alzheimer;
Estudio de utilización de medicamentos;
Farmacoepidemiología;
Prevalencia;
Variabilidad en la práctica médica

KEYWORDS

Alzheimer's disease;
Drug utilisation study;
Pharmacoepidemiology;

Resumen

Introducción: La enfermedad de Alzheimer (EA) es uno de los trastornos degenerativos más importantes en la población mayor de 65 años. Se estima que la prevalencia en España está en el 4-11% en esa población. En la actualidad hay fármacos para el tratamiento de esta enfermedad en sus diferentes fases.

Material y métodos: Se estima la prevalencia de EA mediante el cálculo de las dosis diarias definidas/100 habitantes mayores de 65 años y día de fármacos contra la demencia (grupo terapéutico N06DA y N06DX), durante los años 2004-2008, para cada una de las provincias de Castilla-La Mancha. Se ha dispuesto de los datos de las prescripciones indicadas por el SESCAM.

Resultados: La prevalencia mínima de EA es de 2,98/100 habitantes y día para el conjunto de la región, con variabilidad en su uso y consumo, y predominio del donepezilo en todas las provincias, excepto Guadalajara. En su conjunto, el consumo de estos fármacos se ha incrementado un 8% anual.

Conclusiones: El consumo de fármacos contra la demencia permite estimar la distribución de EA en Castilla-La Mancha. Las cifras obtenidas no permiten todavía estimar con precisión la prevalencia de la enfermedad, pese al aumento en su consumo. Si se puede establecer la variabilidad en la práctica médica frente a esta enfermedad.

© 2009 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Variability and trends in dementia drug consumption in Castile-La Mancha (Spain). Estimated prevalence of Alzheimer's disease

Abstract

Background: Alzheimer disease (AD) is one of the most prevalent degenerative disorders in the population over 65 years. We believe that the prevalence in Spain is between 4-11% for the

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jjcriado@secam.jccm.es (J.J. Criado-Álvarez).

Prevalence;
Variability medical
practice

population over 65 years-old. Drugs are currently available to treat this disease in its different phases.

Material and methods: We estimated the prevalence of AD by calculating the defined daily doses per 100 inhabitants over 65 years old and days of dementia drugs (therapeutic group N06DA and N06DX) for the years 2004-2008 for each of the provinces of Castile-La Mancha (Spain). We have provided the data requirements specified by the Regional Health Service of Castile-La Mancha.

Results: The prevalence of AD is than 2.98 per 100-days for the whole region, there is variation in drug use and consumption, with a predominance of donepezil in all provinces except Guadalajara. On the whole, the consumption of these drugs has increased by 8% annually.

Conclusions: The consumption of dementia drugs is used to estimate the distribution of AD in Castile-La Mancha (Spain). These figures do not yet accurately estimate the prevalence of the disease, despite the increase in consumption. We can establish the variability in medical practice for this disease.

© 2009 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) se describió en 1906¹ y, a pesar de los continuos avances en su conocimiento, su tratamiento se encuentra en una fase incipiente, ya que los fármacos existentes limitan el avance de la enfermedad y retrasan su progresión natural. Sin embargo, no pueden evitar o curar la enfermedad; fueron aprobados únicamente por su efecto sintomático^{2,3}. En España, el proceso de envejecimiento se está produciendo de una forma acelerada, y el hecho de envejecer se está convirtiendo en una realidad natural, además de incrementarse la mortalidad por demencia⁴⁻⁶. Junto a este proceso de envejecimiento aparecen enfermedades añadidas, como la EA o la fragilidad del anciano, definida como la pérdida de capacidad de adaptación fisiológica u homeostática que lo hace vulnerable a la dependencia, la institucionalización y la muerte. En la provincia de Guadalajara se observó, en 2002, que el 22,6% de los ancianos frágiles tenían un deterioro cognitivo o que un 11,7% tenía incapacidad según el índice de Barthel, y que el 3,2% sufría demencia⁴. Debido a la alta prevalencia de fragilidad y su comorbilidad, se deben poner todos los medios para realizar prevención secundaria, unido a un tratamiento precoz y eficaz de la EA en los casos en que esté indicado^{4,7}. Los principales fármacos aprobados entre 1998 y 2002, y utilizados en España para la EA leve-moderada, son el donepezilo, la rivastigmina y, en los casos de enfermedad moderada-grave, la galantamina y la memantina^{3,7-10}. Se pueden considerar estos fármacos como tratamiento específico de todos los pacientes con EA, aunque con limitaciones (los anticolinesterásicos no están indicados en casos de enfermedad avanzada, y la memantina, en los incipientes).

El objetivo de este trabajo es estudiar la evolución del consumo de fármacos contra la demencia en Castilla-La Mancha, desde 2004 a 2008, y estimar la prevalencia de EA en la población mayor de 65 años mediante su consumo.

Material y métodos

La fuente de información que se ha utilizado es la base de datos de medicamentos del Área de Farmacia del Servicio de Salud de Castilla-La Mancha (SESCAM). Este

sistema de información tiene cobertura regional y registra el consumo extrahospitalario de fármacos mediante receta oficial del Sistema Nacional de Salud (SNS). Estos fármacos contra la demencia requieren, en la mayoría de los casos, la aprobación de la inspección médica^{8,11}. El consumo por esta fuente es considerado habitualmente como una aproximación aceptable del consumo real¹²⁻¹⁴. Se han seleccionado los fármacos pertenecientes al grupo N06DA de la Anatomical Therapeutic Chemical¹⁵ (anticolinesterásicos): donepezilo, rivastigmina y galantamina; además de otros fármacos para la demencia (N06DX) como memantina y *Ginkgo biloba* (que aunque no es específico, se utiliza para esta enfermedad y está en el grupo terapéutico)^{7,8,10}.

Se ha obtenido el número anual de envases vendidos entre 2004 y 2008 (datos disponibles), y a partir de esta cifra, se ha calculado la cantidad total de miligramos del principio activo por año, para el conjunto de Castilla-La Mancha y para cada provincia. Para medir el consumo se ha utilizado la dosis diaria definida (DDD) de cada uno de los fármacos. Una DDD es la dosis media diaria de un principio activo en su principal indicación, y es la unidad técnica de medida propuesta por el Drug Utilization Research Group (DURG) de la Oficina Regional Europea de la OMS. El número de DDD usado ha sido el propuesto por la Nordic Council on Medicines^{12,16}. Se han calculado las DDD por día dividiendo el número de DDD entre 365, lo cual estima, en promedio, el número de personas que reciben diariamente tratamiento con cada principio activo^{13,17,18}. Para las comparaciones geográficas se han calculado las DDD por 100 habitantes y día (dosis habitante día [DHD]), que indican la proporción (casos por 100 habitantes) de población que recibe tratamiento con un determinado principio activo como promedio diario. Las estimaciones a partir del consumo de estos fármacos han de considerarse estimaciones de la prevalencia mínima o del modo de prescripción en Castilla-La Mancha^{8,18}. Las poblaciones para el cálculo de las tasas (DHD) cada uno de los años se han obtenido a partir de la base de datos TEMPUS, del Instituto Nacional de Estadística (www.ine.es). Se ha tomado el grupo de edad de más de 65 años (DHD65) porque es la población diana a la que están dirigidos esos fármacos y en la que se basa la mayoría de los estudios, además de reducir el impacto del envejecimiento en la población de Castilla-La Mancha (dado que es esperable que la mayoría de los

Tabla 1 Consumo de fármacos contra la demencia en DHD65 por provincias y año en Castilla-La Mancha. Estimación de la prevalencia de enfermedad de Alzheimer.

Provincia	2004	2005	2006	2007	2008	$\Delta\%$	$\Delta a\%$	Prevalencia (%)
Albacete	2,37	2,51	2,92	3,22	3,73	36,46	7,3	3,73
Ciudad Real	2,20	2,39	2,66	3,20	3,55	38,03	7,6	3,55
Cuenca	1,57	1,77	1,93	2,05	3,04	48,36	9,7	3,04
Guadalajara	1,82	2,16	2,58	2,86	3,14	42,04	8,4	3,14
Toledo	1,99	2,28	2,66	2,74	2,81	29,18	5,8	2,81
Castilla-La Mancha	2,04	2,27	2,60	2,95	2,98	31,54	6,3	2,98

DHD65: dosis por habitante y día (casos o dosis diaria definida/100 habitantes/día en mayores de 65 años); $\Delta\%$: incremento porcentual entre 2004 y 2008; $\Delta a\%$: incremento porcentual anual entre 2004 y 2008.

pacientes con EA se encuentren en este grupo de edad). El 95,4% de los pacientes con tratamiento específico para EA tiene más de 65 años, esto puede incrementar la prevalencia que calculemos al disminuir el denominador; pero si mantenemos los posibles y pocos casos de EA presenil origina una mayor distorsión⁸. Se ha calculado el cambio porcentual anual entre 2004 y 2008.

Resultados

Considerados estos fármacos como tratamiento específico de todos los pacientes con EA, se estima una prevalencia regional en población mayor de 65 años de 2,04 casos/100 en 2004 y de 2,98 casos/100 en 2008, lo que representa un incremento de un 6,3% medio de cambio anual (el 31% en todo el periodo) (tabla 1). Ello representa, en cifras absolutas para Castilla-La Mancha, entre 7.407 casos en 2004 y casi 11.000 casos en 2008 de EA de grados leve a grave. Sin embargo, hay diferencias provinciales, con el máximo en Albacete (3,73%) y el mínimo en Toledo (2,81%) (fig. 1). En general, el consumo de fármacos se ha incrementado en todo el periodo en todas las provincias un 23-36%, aunque no es estadísticamente significativo; pasa de 2,04 en 2004 a 2,98 en 2008 ($\chi^2=0,35$; $p>0,05$). Hay un crecimiento en el consumo de todos los fármacos, excepto para la

memantina que ha reducido su consumo de 2,04 a 1,76 para toda Castilla-La Mancha; aunque el fármaco de menor consumo varía de una provincia a otra (fig. 1). El fármaco de mayor consumo es el donepezilo en todas las provincias (11 DHD en 2008), excepto en Cuenca que es la memantina con un 9,84 DHD en 2008 (figs. 1 y 2).

Discusión

Mediante la determinación de la DHD aplicada a la prescripción de fármacos contra la demencia se estima que la prevalencia de EA en Castilla-La Mancha en 2008 fue del 2,98% de la población mayor de 65 años. Se trata de una cifra que duplica la encontrada en Aragón con la misma metodología, que fue del 1,47% en 2004⁸. Si asumimos que el 34,17% de los pacientes con EA están siendo tratados, la prevalencia final estimada en Castilla-La Mancha sería del 2,46%, aunque otros autores llegan a patrones del 64,3%, lo que da una cifra del 4,63%, tenemos pues un intervalo amplio: 2,46-4,63%^{8,11}. Según estudios poblacionales la cifra de prevalencia en Zaragoza y los países del estudio Eurodem es del 4,3%^{8,19-21}. Comparando las cifras obtenidas en la provincia de Toledo en 2008 (2,81%) con las encontradas en el Estudio Toledo de 2001 (4,6%) para EA, llegamos a una subestimación del 41%, pero similar si lo hacemos con la prevalencia final estimada

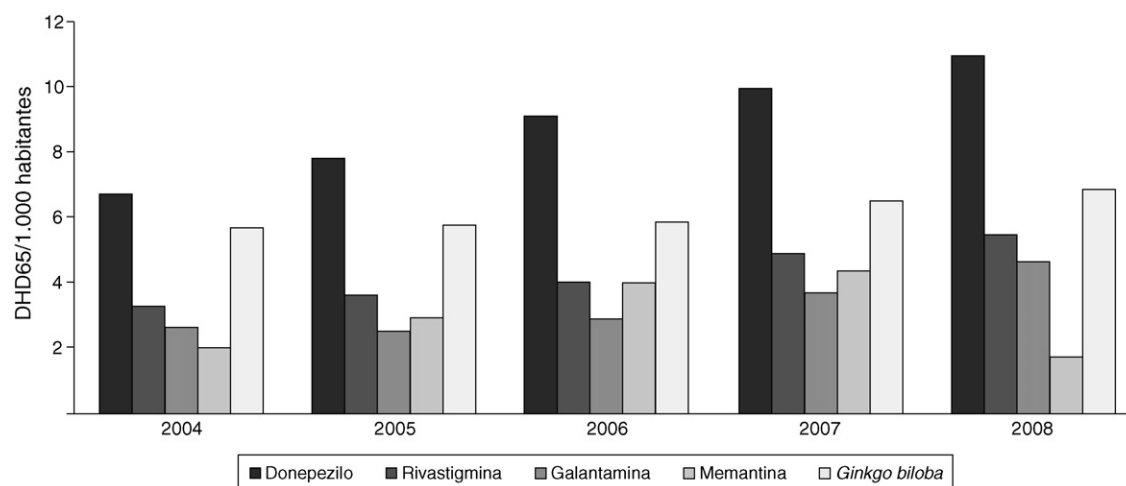


Figura 1 Consumo de fármacos contra la demencia en dosis por habitante y día en mayores de 65 años (DHD65) en Castilla-La Mancha en 2004-2008.

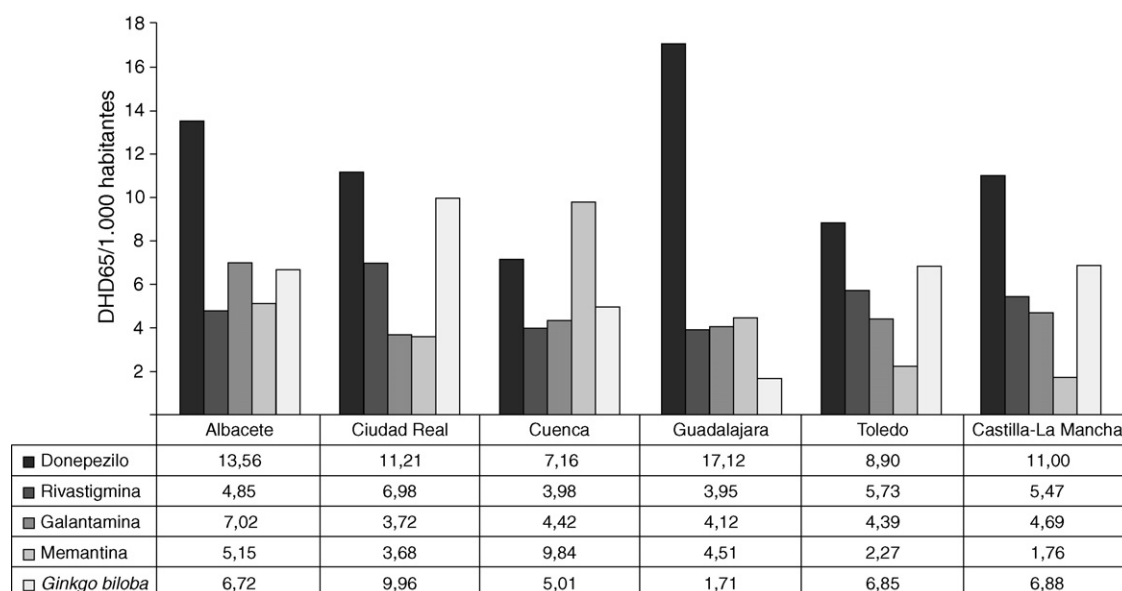


Figura 2 Consumo de fármacos contra la demencia en dosis por habitante y día en mayores de 65 años (DHD65) por provincias y Castilla-La Mancha en 2008.

del 2,46-4,63%²². En el Estudio Girona la prevalencia fue del 16,3%, aunque si vemos los tipos de EA moderada-grave la prevalencia pasa a ser del 5,3% (una cifra intermedia con nuestros resultados), pero cercana a la del País Vasco, con un 6,9%^{21,23,24}.

El SNS, dados su amplia cobertura y el control de prescripción y disposición de medicamentos, reúne las condiciones para determinar los consumos de DHD. En el caso de la EA, la especificidad de la prescripción de estos fármacos (excepto *Ginkgo biloba*) permite deducir la prevalencia de la EA (aunque no se descarta su uso en otras demencias)^{8,11}. El perfil de prescripción en Castilla-La Mancha es similar al encontrado en otros estudios, con el donepezilo utilizado en primer lugar, seguido de rivastigmina, galantamina y memantina^{8,9,11,25,26}, aunque en nuestro caso hay algunas diferencias provinciales (fig. 1). La validez de los datos está avalada por el control de estos enfermos por los especialistas, el consenso en el tratamiento con DDD estándares y por el uso casi exclusivo de esos fármacos en esta enfermedad, unido al visado farmacéutico de la inspección^{8,11}.

El consumo de estos fármacos está incrementándose en Castilla-La Mancha debido a los cambios en la pirámide poblacional, con casi el 20% de la población mayor de 65 años, por lo que, manteniendo incluso un mismo consumo, se incrementan sus tasas^{5,14,23}. También se ha incrementado la población protegida por el SNS, se ha aumentado la esperanza de vida, hay un mayor acceso a los servicios médicos especializados y una mejora de la calidad de la prescripción farmacéutica con mayores consensos terapéuticos y mayores dosis de mantenimiento de los fármacos. La tasa de pacientes con tratamientos combinados no pasa del 5%, sólo siendo aceptada la mezcla de memantina y donepezilo^{3,7,9,11}.

La disponibilidad de los datos de consumo de fármacos contra la demencia en el SESCOAM en el periodo 2004-2008 es exhaustiva en cuanto a cobertura, pero todavía escasa en

el tiempo, por lo que es difícil estudiar tendencias de crecimiento. En las fases intermedia y moderadamente avanzada, muchos enfermos toman anticolinesterásicos y memantina asociados, aproximadamente un 5%, por lo que las cifras pueden variar ligeramente. En el estudio 5E se observó que el 20% de los pacientes con EA moderada-avanzada tomaban tratamiento combinado; aunque no incluyen EA incipiente, el dato está lejos del 5% mencionado. Sin embargo, no se dispone del dato desagregado por paciente, como lo exige la Ley Orgánica de Protección de Datos. Su uso para estimar la prevalencia de EA está supeditada a que todos los enfermos sean tratados con este tipo de medicamentos, lo que ocurre, en el mejor de los casos, en un 64,3%⁸, por su eficacia terapéutica⁷ y que los enfermos cumplan las dosis terapéuticas, que suele ocurrir porque muchos de estos pacientes tienen un cuidador que se hace cargo de medicarlos y controlarlos²⁶. Es esperable que se consuman todos los medicamentos prescritos, por su coste y la magnitud y la gravedad de la enfermedad. Es probable que no toda la población enferma acuda a los servicios de salud, y que sólo los casos más leves o moderados se beneficien del tratamiento, ya que se puede pensar en una cierta ineficacia terapéutica en los casos graves. Un sesgo que suele aparecer en estudios de este tipo es que los fármacos se adquieran sin receta médica, pero no es el caso^{11,18}. No obstante, dadas la cobertura universal y la reforma del SNS emprendido en España y sus comunidades autónomas mediante el proceso de transferencias sanitarias del año 2002, ha permitido un mayor acercamiento y accesibilidad al ciudadano, lo que puede explicar la tendencia creciente en el consumo, aunque es probable que se trate de una enfermedad infratratada^{11,25,27}. La aplicación de este modelo sólo llega a ser estable cuando los datos de ventas se han estabilizado en el tiempo; sin embargo, las cifras dadas por este método son siempre estimativas^{11,13,14,18}. Sin embargo, estos resultados todavía están lejos de estimar con precisión la prevalencia de EA en Castilla-La Mancha si comparamos las cifras

obtenidas (2,98%) con los estudios clínicos y poblacionales españoles que estiman una prevalencia en torno al 4-7%, pero asumiendo una tasa de tratamiento del 64,3%, nuestra prevalencia estimada llega al 4,63%^{11,21-24}.

Con los resultados de este trabajo podemos determinar la prevalencia mínima de EA mediante el consumo de fármacos en todas sus formas, y se observa una variabilidad interprovincial no debida a causas médicas propiamente dichas^{17,25,28}. La implantación y revisión en España de guías de práctica clínica evitará o disminuirá las diferencias encontradas, incrementará el consumo de estos fármacos y ayudará a que se mejore el cuidado, las expectativas y calidad de vida de los pacientes y su entorno.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A Dña. Laura Jiménez López (Servicio Control Farmacéutico) y D. Ángel M. Martín Fernández Gallardo (Jefe del Área de Farmacia) del SESCAM por haber facilitado los datos de prescripción farmacéutica en Castilla-La Mancha. Especialmente a los revisores por su conocimiento y su trabajo voluntario y anónimo, con el que el manuscrito va a mejorar en la redacción y posibles sesgos.

Bibliografía

1. Belart Alcalde R. El primer Alzheimer. *Rev Esp Geriatr y Gerontol*. 1993;28:178-82.
2. Cummings JL. Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2004;351:56-67.
3. Mareque Ortega MA, Fernández Agüero L, Moreno Sánchez E, Martín Correa E. Abordaje farmacológico en el anciano con demencia. *Boletín Farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha*. 2006;7:1-8.
4. Urbina Torija JR, Flores Mayor MJ, García Salazar MP, Rodríguez Estremera E, Torres Buisan L, Torrubias Fernández RM. El anciano de riesgo en la provincia de Guadalajara. *Aten Primaria*. 2004;34:293-9.
5. Criado-Álvarez JJ. ¿A qué edad se muere de viejo en Castilla-La Mancha? *Medicina Preventiva*. 2006;12:38-9.
6. Puig X, Gispert R, Puigdefàbregas A, Pérez G, Mompart A, Domènech J. Mortalidad por demencia en Cataluña: un problema de salud emergente. *Med Clin (Barc)*. 2002;118:455-9.
7. Loveman E, Green C, Kirby J, Takeda A, Picot J, Payne E, et al. The clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine for Alzheimer's disease. *Health Tech Assessment*. 2006;10, iii-iv, ix-xi.
8. Villar Fernández I, Rabanaque Hernández MJ, Armesto Gómez J, García Arilla E, Izuel Rami M. Utilización de fármacos específicos para la enfermedad de Alzheimer. *Neurología*. 2007;22:275-84.
9. Antoñanzas F, Rive B, Badenas JM, Gómez-Lus S, Guillaume C. Cost-effectiveness of memantine in community-based Alzheimer's disease patients: an adaptation in Spain. *Eur J Health Econ*. 2006;7:137-44.
10. Gandía L, Álvarez RM, Hernández-Guijo JM, González-Rubio JM, Pascual R, Rojo J, et al. Anticolinesterásicos en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol*. 2006;42:471-7.
11. Portela Romero M, Pombo Romero J, Bugarín González R, Tasende Souto M, Represa Veiga S. Utilización de los inhibidores de la acetilcolinesterasa y la memantina para el tratamiento clínico de la demencia tipo Alzheimer. *Rev Esp Salud Pública*. 2005;79:665-72.
12. International Narcotics Control Board (2001). *Psychotropics Substances. Statistics for 2001*. Doc E/INCB/2001/3.
13. Provencio RM. Estudios de utilización de medicamentos. *Rev Neurol*. 1996;24:397-9.
14. Criado-Álvarez JJ, Romo Barrientos C, Martínez Hernández J, González Solana I. Consumo de antiparkinsonianos en Castilla-La Mancha. Estimación de la prevalencia de la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol*. 1998;27:405-8.
15. Boletín Oficial del Estado. Orden Ministerial de 13 de octubre de 1989, por la que se modifica el contenido del Anexo I de la Orden de 13 de mayo de 1985 por la que se actualiza la clasificación anatómica de medicamentos oficial de España. BOE n.o 257 de 26 de octubre de 1989. p. 1776-80.
16. Nordic Council on Medicines. ATC Index with DDDs. WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. Oslo: WHO; 1999.
17. Sartor F, Walckiers D. Estimate of disease prevalence using drug consumption data. *Am J Epidemiol*. 1995;141:782-7.
18. Criado-Álvarez JJ, Romo Barrientos C. Variabilidad y tendencias en el consumo de metilfenidato en España. Estimación de la prevalencia del trastorno por déficit de atención con hiperactividad. *Rev Neurol*. 2003;37:806-10.
19. Lobo A, Saz P, Marcos G, Día JL, De la Cámara C. The prevalence of dementia and depression in the elderly community in a southern European population. *Arch Gen Psychiatry*. 1995;52:497-506.
20. Rocca WA, Hofman A, Brayne C, Breteler MM, Clarke M, Copeland JR, et al. Frequency and distribution for Alzheimer disease in Europe: a collaborative study of 1980-1990 prevalence findings. *Ann Neurol*. 1991;30:381-90.
21. Barrio JL, Pedro-Cuesta J, Boix R, Acosta J, Bergareche A, Bermejo-Pareja F, et al. Dementia, stroke and Parkinson's disease in Spanish populations: A review of door-to-door prevalence surveys. *Neuroepidemiology*. 2005;24:179-88.
22. García García FJ, Sánchez Ayala MI, Pérez Martín A, Martín Correa E, Marsal Alonso C, Rodríguez Ferrer G, et al. Prevalencia de demencia y sus subtipos en sujetos mayores de 65 años: efecto de la educación y ocupación. *Estudio Toledo*. *Med Clin (Barc)*. 2001;116:406-7.
23. Vilalta-Franch J, López-Pousa S, Llinàs-Reglà J. Prevalencia de demencias en una zona rural. *Estudio de Girona*. *Rev Neurol*. 2000;30:1026-32.
24. Fernández M, Castro-Flores J, Pérez de las Heras S, Mandaluniz-Lekumberri A, Gordejuela M, Zarranz J. Prevalencia de la demencia en mayores de 65 años en una comarca del País Vasco. *Rev Neurol*. 2008;46:89-96.
25. Gil-Néciga E, Gobartt AL. Patrón de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer con inhibidores colinesterásicos (estudio TRAIN). *Rev Neurol*. 2008;46:461-4.
26. Dybiczyk SB, Keohane DJ, Erwin WG, Mc Rae T, Shah SN. Patterns of cholinesterase-inhibitor use in the nursing home setting: A retrospective analysis. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2006;4:154-60.
27. Geldmacher DS. Treatment guidelines for Alzheimer's Disease: Redefining perceptions in Primary Care. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2007;9:113-21.
28. Meneu R. Variabilidad de las decisiones médicas y su repercusión sobre las poblaciones. Barcelona: Masson; 2002.