

ORIGINAL

Consumo de medicamentos para el tratamiento de la demencia en la Comunidad Autónoma Vasca durante el periodo 2006-2011



G. Villanueva^{a,*}, M. López de Argumedo^a e I. Elizondo^b

^a Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Gobierno Vasco (OSTEBA), Departamento de Salud, Gobierno Vasco, Bilbao, Bizkaia, España

^b Servicio de Prestaciones Farmacéuticas, Dirección de Farmacia, Departamento de Salud, Gobierno Vasco, Vitoria, Álava, España

Recibido el 5 de marzo de 2014; aceptado el 6 de septiembre de 2014

Accesible en línea el 11 de noviembre de 2014

PALABRAS CLAVE

Enfermedad de Alzheimer;
Demencia;
Inhibidores de la colinesterasa;
Memantina

Resumen

Objetivo: Este estudio evalúa el consumo de medicamentos para el tratamiento cognitivo de la EA y otras demencias en personas mayores de 60 años entre los años 2006 y 2011 en el País Vasco.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo. La Dirección de Farmacia del Departamento de Salud del Gobierno Vasco facilitó los datos de prescripción de donepezilo, rivastigmina, galantamina y memantina. Se obtuvieron el número de dosis diarias definidas (DDD) y el número de DDD por 1.000 habitantes/día (DHD).

Resultados: El consumo se incrementó un 49,72% durante el periodo 2006-2011, aumento que varió en función del medicamento (donepezilo 13,02%; rivastigmina 93,18%; galantamina 37,79%; memantina 70,40%) y del TTHH (Álava 16,34%; Bizkaia 50,49%; Gipuzkoa 57,37%). El gasto aumentó de 11,5 millones de euros en 2006 a 18,1 millones en 2011.

Conclusiones: Se observó un aumento en el consumo aunque existen diferencias entre TTHH que pueden deberse a hábitos de prescripción diferentes. El gasto farmacéutico se incrementó paralelamente al aumento en el consumo, ya que el precio de los medicamentos permaneció estable en ese periodo.

© 2014 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: g-villanueva@ej-gv.es, gvillanueva86@gmail.com (G. Villanueva), ostebs5-san@ej-gv.es (M. López de Argumedo), i-elizondo@ej-gv.es (I. Elizondo).

KEYWORDS

Alzheimer disease;
Dementia;
Cholinesterase
inhibitors;
Memantine

Dementia drug consumption in the Basque Country between 2006 and 2011**Abstract**

Objective: We evaluated the consumption of specific medications for treating cognitive symptoms associated with AD and other types of dementia in individuals over 60 years of age between 2006 and 2011 in the Basque Country.

Methods: A retrospective descriptive study was conducted. The pharmacy division of the Basque Government Department of Health provided the prescribing data for the following drugs: donepezil, rivastigmine, galantamine, and memantine. The number of defined daily doses (DDDs) and the number of DDDs per 1000 inhabitants/day (DHD) were calculated.

Results: Consumption increased by 49.72% between 2006 and 2011. There were marked differences between drugs (13.02% donepezil; 93.18% rivastigmine; 37.79% galantamine; 70.40% memantine) and Basque provinces (16.34% in Álaba; 50.49% in Bizkaia; 57.37% in Gipuzkoa). Likewise, expenditure increased from €11.5 million in 2006 to € 18.1 million in 2011.

Conclusions: This study shows increased consumption of these drugs, although there are also marked differences by province which may be due to differences in prescribing habits. Spending for these drugs rose parallel to this increase in consumption; drug prices remained stable throughout the study period.

© 2014 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una patología de carácter progresivo e irreversible y la forma más habitual de demencia, ya que representa entre el 60 y el 80% de los casos. Numerosos estudios clínicos y epidemiológicos señalan que la EA es un trastorno muy frecuente y que va en aumento debido fundamentalmente al envejecimiento progresivo de la población^{1,2}. Una reciente revisión llevada a cabo por el grupo de trabajo del proyecto Alzheimer COoperative Valuation in Europe (ALCOVE) estima que la prevalencia de la demencia es del 7,23% para la población europea mayor de 65 años², si bien un estudio llevado a cabo en la Comunidad Autónoma Vasca (CAV) encuentra una prevalencia del 9,1% para este mismo grupo poblacional³, por lo que se estima que actualmente en la CAV puede haber entre 30.000 y 38.000 personas afectadas por demencia.

Aunque en la actualidad no hay un tratamiento curativo ni preventivo para la EA, sí existen medicamentos específicos que se utilizan para frenar la progresión de la enfermedad y manejar los síntomas asociados. La mayoría de los pacientes con Alzheimer reciben una combinación de medicamentos, entre los que se incluyen medicamentos específicos para el tratamiento de la sintomatología cognitiva, como neurolépticos, antidepresivos y antipsicóticos, entre otros. No obstante, para el objeto de este estudio se han incluido únicamente los medicamentos específicos para el tratamiento del deterioro cognitivo asociado a la demencia, sobre los cuales existe consenso sobre su uso en las guías de práctica clínica (GPC)⁴⁻⁸. Estos principios activos son donepezilo, rivastigmina y galantamina para el tratamiento de la EA leve a moderada, y memantina para la EA moderada a grave.

Los objetivos de este estudio son describir la evolución del consumo de fármacos específicos para el tratamiento cognitivo de la EA y otras demencias en personas mayores de 60 años entre los años 2006 y 2011 en la CAV y valorar su impacto económico.

Material y métodos

Se ha llevado a cabo un estudio descriptivo retrospectivo sobre el consumo de fármacos para el tratamiento de los síntomas cognitivos de la EA en la CAV durante el periodo 2006-2011. Se han seleccionado las presentaciones de medicamentos pertenecientes al grupo ATC, según la clasificación recomendada por la OMS, N06D (medicamentos para la demencia) recomendados en las GPC y aprobados para su comercialización en España. Estos medicamentos se clasifican en 2 grupos: «inhibidores de la acetilcolinesterasa (ICE)» (N06DA), que incluye donepezilo, galantamina y rivastigmina, y «otros fármacos para la demencia» (N06DX), que incluye la memantina. La fuente de datos ha sido el Servicio de Prestaciones Farmacéuticas de la Dirección de Farmacia del Departamento de Salud del Gobierno Vasco, que ha proporcionado el número de envases de medicamentos dispensados mediante recetas realizadas a cargo del Servicio Nacional de Salud en las oficinas de farmacia de la CAV, no se recogieron, por lo tanto, recetas privadas, recetas de entidades aseguradoras ni de consumo intrahospitalario. Las cifras demográficas anuales se han obtenido a través del Instituto Vasco de Estadística⁹.

Para la cuantificación del consumo se ha utilizado como unidad técnica de medida la «dosis diaria definida» (DDD) recomendada por la OMS como estándar internacional para la realización de estudios farmacoepidemiológicos, y cuyo valor se corresponde con la dosis media diaria de mantenimiento en adultos de un medicamento para su indicación principal, por una vía de administración determinada, y que normalmente se expresa en gramos de principio activo¹⁰. El valor de las DDD ha sido determinado de acuerdo con la literatura biomédica y el consenso de un número de clínicos experimentados en sus campos de especialización¹¹. La unidad DDD de cada principio activo se ha obtenido del Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology de la OMS¹² (tabla 1). El número de DDD consumidas se ha expresado por

Tabla 1 DDD recomendadas por la OMS para los fármacos analizados

Código ATC	Nombres	DDD	Unidad	Administración
N06DA02	Donepezilo	7,5	mg	Oral
N06DA03	Rivastigmina	9	mg	Oral
N06DA04	Galantamina	9,5	mg	Transdérmico
N06DX01	Memantina	16	mg	Oral

DDD: dosis diaria definida.

Tomado de WHO Collaborating Centre for drug statistics methodology¹².

1.000 habitantes y por día (DHD), medida que se utiliza para obtener una idea aproximada del volumen de población tratada diariamente con una dosis habitual de un determinado fármaco^{10,13}. Se ha analizado el grupo de edad mayor de 60 años para así poder incluir a pacientes con demencia temprana (DHD60). Además, se ha calculado el importe total al que ha ascendido el consumo de estos medicamentos específicos para el tratamiento de la EA en el periodo de estudio en la CAV.

Resultados

El análisis de la evolución del consumo de fármacos para el tratamiento de la EA en mayores de 60 años entre 2006 y 2011 en la CAV permite observar un incremento en el consumo de todos los fármacos analizados. La evolución del consumo de cada uno de los fármacos se expone en la [tabla 2](#).

En el caso de los ICE, se han experimentado importantes cambios, apreciándose una tendencia a la sustitución de unos por otros. Así, mientras el consumo de donepezilo ha tendido a estabilizarse, la utilización de rivastigmina y galantamina ha aumentado considerablemente. El aumento del consumo ha sido especialmente notable en el caso de la rivastigmina, que en el año 2011 ha alcanzado niveles de 3,84 DHD, 7,27 DHD y 9,84 DHD en Álava, Bizkaia y Gipuzkoa, respectivamente, lo que supone un incremento total en la CAV del 93,18% entre los años 2006 y 2011. De hecho, a partir del año 2009 se convierte en el principio activo más consumido en Álava y Gipuzkoa, desplazando así al donepezilo, que hasta ese momento era el ICE de referencia. Igualmente, el consumo de galantamina ha experimentado cambios notables, siendo Bizkaia la provincia con el incremento más llamativo (58,16%); Gipuzkoa ha presentado un aumento ligeramente superior al 21,02%, mientras que en Álava se ha experimentado una disminución en su prescripción del 3,51%. En cuanto a la memantina, las diferencias han sido también muy notables, con datos de consumo para el año 2011 de 2,20 DHD, 6,01 DHD y 7,29 DHD para Álava, Bizkaia y Gipuzkoa, respectivamente, lo que supone un aumento en el consumo del 13,81% para Álava, el 68,91% para Bizkaia y el 85,16% en Gipuzkoa durante el periodo de estudio.

En las [figuras 1 y 2](#) se representan la evolución del consumo de cada uno de los fármacos y el porcentaje de utilización de cada fármaco sobre el total del consumo en la CAV. Se observa un aumento general en el consumo, aunque existen diferencias entre fármacos. En el año 2006, el

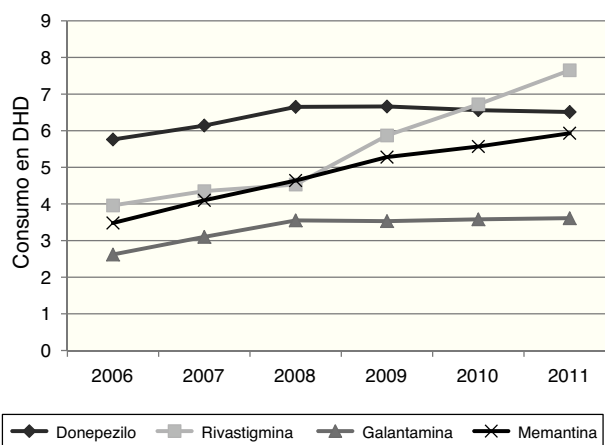


Figura 1 Evolución del consumo de fármacos para la EA en la CAV para el periodo 2006-2011.

fármaco más consumido fue el donepezilo, con 5,76 DHD, aumentando en un 13,02% durante el periodo 2006-2011, si bien su consumo se ha ido estabilizando a lo largo del tiempo. También se aprecia un aumento moderado en el consumo de galantamina, que ha pasado de 2,62 DHD en 2006 a 3,61 DHD en el año 2011, lo que ha supuesto un incremento del 37,79%. Lo más destacable es, sin embargo, el aumento en el consumo de rivastigmina y memantina, que se ha incrementado en un 93,18 y un 70,40%, respectivamente.

En la [figura 3](#) se representa la evolución del consumo de cada fármaco en cada uno de los territorios históricos (TTHH) de la CAV. Aunque se observa un aumento general en la utilización de estos fármacos, el patrón de consumo de cada fármaco varía entre los TTHH, observándose un incremento desigual, siendo este del 16,34, el 50,49 y el 57,37% para Álava, Bizkaia y Gipuzkoa, respectivamente.

Finalmente, en la [figura 4](#) se observa cómo, paralelamente al aumento en la prescripción de estos medicamentos, se produce un importante incremento en el gasto farmacéutico. Así se ha pasado de un importe total de 11,5 millones de euros en el año 2006 a 18,1 millones de euros en el año 2011, lo que ha supuesto un incremento

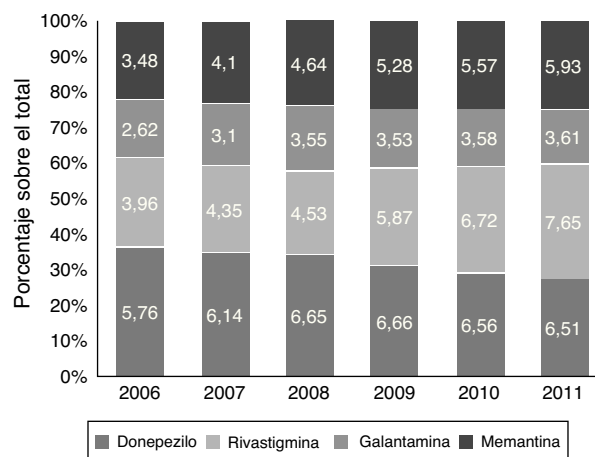


Figura 2 Porcentaje de utilización de cada fármaco sobre el total del consumo de fármacos para la EA en la CAV para el periodo 2006-2011.

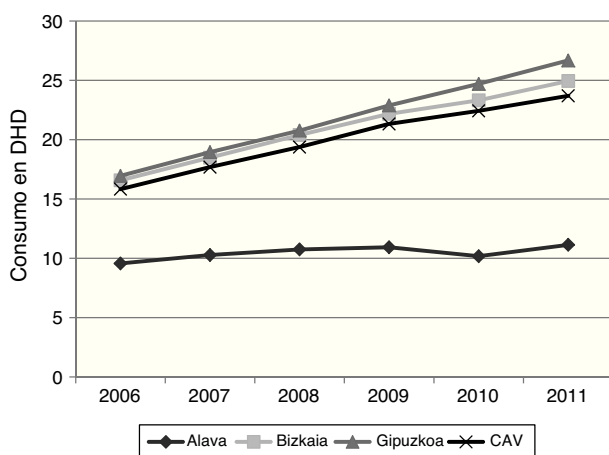
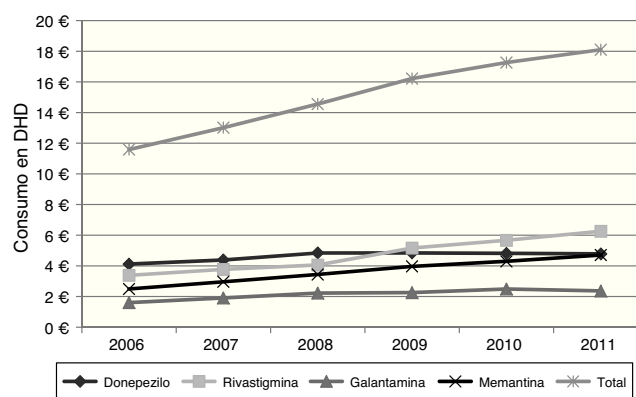
Tabla 2 Consumo de ICE y memantina en DHD (dosis por habitante y día) en la CAV para el periodo 2006-2011

	DHD 2006				DHD 2007			
	Álava	Bizkaia	Gipuzkoa	CAV	Álava	Bizkaia	Gipuzkoa	CAV
Donepezilo	3,40	6,58	5,27	5,76	3,46	7,06	5,57	6,14
Rivastigmina	2,57	3,91	4,61	3,96	2,55	4,28	5,10	4,35
Galantamina	1,67	2,52	3,13	2,62	1,87	2,92	3,86	3,1
Memantina	1,93	3,57	3,94	3,48	2,39	4,23	4,42	4,1
Total	9,57	16,58	16,95	15,83	10,28	18,49	18,95	17,69

	DHD 2008				DHD 2009			
	Álava	Bizkaia	Gipuzkoa	CAV	Álava	Bizkaia	Gipuzkoa	CAV
Donepezilo	3,49	7,87	5,79	6,65	3,11	7,92	5,70	6,66
Rivastigmina	2,65	4,50	5,25	4,53	3,39	5,59	7,00	5,87
Galantamina	2,11	3,24	4,60	3,55	1,88	3,33	4,32	3,53
Memantina	2,49	4,79	5,13	4,64	2,54	5,34	5,87	5,28
Total	10,75	20,40	20,77	19,38	10,93	22,18	22,89	21,33

	DHD 2010				DHD 2011			
	Álava	Bizkaia	Gipuzkoa	CAV	Álava	Bizkaia	Gipuzkoa	CAV
Donepezilo	3,08	7,68	5,78	6,56	3,48	7,69	5,76	6,51
Rivastigmina	3,39	6,31	8,41	6,72	3,84	7,27	9,84	7,65
Galantamina	1,61	3,69	4,02	3,58	1,62	3,98	3,79	3,61
Memantina	2,10	5,64	6,50	5,57	2,20	6,01	7,29	5,93
Total	10,18	23,32	24,70	22,43	11,14	24,95	26,68	23,70

	Incremento DHD (%) 2006-2011			
	Araba	Bizkaia	Gipuzkoa	CAV
Donepezilo	2,47	16,81	9,26	13,02
Rivastigmina	49,54	86,11	113,28	93,18
Galantamina	-3,51	58,16	21,02	37,79
Memantina	13,81	68,19	85,16	70,40
Total	16,34	50,49	57,37	49,72

**Figura 3** Evolución del consumo de fármacos para la EA por TTHH para el periodo 2006-2011.**Figura 4** Evolución del gasto farmacéutico en ICE y memantina en la CAV para el periodo 2006-2011.

superior al 56,21% debido, fundamentalmente, al aumento en el consumo de rivastigmina y memantina (el 85,0 y el 88,77%, respectivamente). Por su parte, el gasto en galantamina ha aumentado en un 47,50%, mientras que en el caso del donepezilo ha crecido en un 16,20%.

Discusión

Los estudios de utilización de medicamentos constituyen un importante método para la evaluación de la prescripción farmacológica, para el estudio de las diferencias en el uso de fármacos a lo largo del tiempo y para el análisis de la variabilidad en la práctica clínica. En el caso de patologías como la EA, este tipo de estudios cobra aún más relevancia, ya que, como se ha indicado previamente, constituye uno de los mayores problemas de salud pública que tendremos que afrontar en los próximos años¹⁴⁻¹⁶.

Los resultados obtenidos evidencian un considerable aumento en el consumo de los 4 fármacos analizados a lo largo del periodo 2006-2011, incremento que está acompañado de un cambio en el perfil de prescripción. En el caso de los fármacos ICE, si bien el consumo de donepezilo aumenta moderadamente durante el periodo estudio, su uso tiende a estabilizarse y se observa un claro desplazamiento hacia la prescripción de alternativas, como la galantamina o la rivastigmina. Así mismo, se produce un considerable aumento en el uso de memantina.

Existen varias hipótesis que puedan justificar el aumento en el consumo de estos fármacos. Por un lado, varios estudios indican que la prevalencia de la enfermedad va en aumento^{1,2,17-20} y, por lo tanto, es necesario tratar a un número creciente de pacientes. Esto se debe, en gran medida, al envejecimiento de la población, ya que el factor edad está correlacionado con la aparición de la enfermedad²¹⁻²³. Además, en los últimos años se ha hecho un importante énfasis en el diagnóstico temprano de la enfermedad, lo que lleva a que un mayor número de pacientes sean identificados y, por lo tanto, tratados en fases tempranas.

En cuanto a las variaciones en el patrón de consumo entre medicamentos, cabe señalar que el donepezilo es el fármaco más antiguo de los analizados y su patente ha expirado, por lo que puede haberse reducido su interés comercial. Por otro lado, el precio de la galantamina es menor que el de donepezilo (aunque no es el caso de la rivastigmina), lo que puede haber favorecido su prescripción. En el caso particular de la rivastigmina, el aumento en su consumo está ligado a la introducción de su formulación en parche transdérmico en el año 2008, lo que puede atribuirse a que su utilización se asocia a una mejor tolerancia y menor presencia de efectos adversos que con otras formas de administración²⁴⁻²⁷ y a una mejor adherencia frente a otros ICE²⁸⁻³⁰.

Respecto a la distribución de consumo entre los 3 TTHH, hay que destacar tanto las diferencias en la tasa total de consumo de los medicamentos, como en la utilización de cada uno ellos. Es especialmente llamativo el caso de Álava, donde el consumo total para el periodo estudiado aumenta en un 16,34%, frente al 50,49 y el 57,37% para Bizkaia y Gipuzkoa, respectivamente. De modo similar, cuando se comparan los datos de este estudio con los resultados presentados en un estudio similar llevado a cabo en Castilla-La

Mancha en el año 2008³¹, se observan diferentes comportamientos en el consumo entre las 2 comunidades autónomas. En relación con los ICE, el donepezilo fue el más prescrito en ambas comunidades, si bien hubo diferencias notables: 11 DHD en Castilla-La Mancha frente a 6,65 DHD en la CAV. El consumo de rivastigmina y galantamina fue también ligeramente mayor en Castilla-La Mancha. Por el contrario, la prevalencia de consumo de memantina fue superior en la CAV (4,64 DHD frente a 1,76 DHD).

Estas diferencias pueden explicarse por las diferentes técnicas comerciales ejercidas por los laboratorios en cada región. Así mismo, la influencia de los especialistas de referencia puede ser determinante a la hora de optar por uno u otro fármaco. La literatura indica que, aunque en última instancia es el médico de Atención Primaria el que realiza las recetas de modo repetido, en muchos casos la actividad prescriptora de estos profesionales se ve mediada por el médico especialista³²⁻³⁴. Este fenómeno de prescripción inducida es particularmente visible en los fármacos nuevos³⁵, lo que puede también explicar en parte el aumento en el consumo de rivastigmina desde su introducción en formato parche.

En cuanto al impacto presupuestario, los datos de este estudio evidencian un aumento significativo del gasto relacionado con estos medicamentos, pasando de 11,5 millones de euros en el año 2006 a 18,1 millones de euros en el año 2011. Este incremento se ha debido directamente al aumento en el consumo de estos medicamentos, dado que el precio de los mismos ha permanecido prácticamente estable a lo largo del periodo estudiado. En relación con el fenómeno de prescripción inducida que se comenta previamente, algunos estudios apuntan que puede tener repercusiones a nivel de gasto farmacéutico, ya que el coste medio de la receta de los médicos especialistas es superior al de Atención Primaria^{32,33}.

Aunque es difícil aventurar una previsión, los datos obtenidos hacen prever un aumento en el gasto farmacéutico en los próximos años, fundamentalmente debido al envejecimiento de la población, al acceso a un diagnóstico temprano —y, por lo tanto, a un tratamiento precoz— y a la posible introducción de nuevos principios activos normalmente de un precio superior. Sin embargo, hay que tener en cuenta también las medidas para la contención del gasto, como el copago farmacéutico, la prescripción de genéricos y la bajada de precios³⁶. Hay que enfatizar, por otro lado, que el gasto farmacéutico es en realidad una inversión en salud. Un reciente informe de evaluación del National Institute for Health Research^{37,38} concluye que los 4 fármacos son más coste-efectivos de lo que se pensaba previamente y que esta relación podría ser incluso más favorable ante una posible bajada de los precios. Además, hay estudios que apuntan que el tratamiento con ICE y/o memantina en pacientes con EA no solo es coste-efectivo, sino que puede ahorrar costes, ya que conlleva beneficios adicionales en otros aspectos relacionados con la salud^{39,40}. En este sentido es importante tener en cuenta que, tal y como señala la organización Alzheimer Europe⁴¹, los modelos de coste-efectividad existentes no son válidos para enfermedades como el Alzheimer, ya que no valoran beneficios indirectos, como el impacto en la sobrecarga del cuidador y en su calidad de vida.

A pesar de que en España los 4 fármacos están aprobados para su utilización y cubiertos por el Sistema Nacional

de Salud, un aspecto de principal preocupación es la inequidad en el acceso al tratamiento⁴¹. Según un estudio⁴², en el año 2004 solo el 40% de los pacientes diagnosticados con EA en España estaban tratados con algunos de estos fármacos. Se obtuvieron porcentajes similares en el resto de los países europeos, si bien se observó una importante variabilidad. Aunque sería importante realizar un nuevo estudio para valorar la situación actual, estos datos evidencian las barreras que existen para el acceso a un tratamiento adecuado⁴¹, debido en parte a que una importante parte de las personas con EA no han recibido un diagnóstico adecuado y al desigual acceso a los tratamientos disponibles en cada país^{2,41}.

A la hora de analizar los resultados obtenidos hay que tener en cuenta las limitaciones del estudio. En primer lugar, hay que señalar que solo han incluido las recetas a cargo del Sistema Vasco de Salud-Osakidetza, sin que se conozca la dispensación sin receta (debería ser nula, ya que son medicamentos que precisan receta para su dispensación), las prescripciones de ámbito privado o de otras entidades (como MUFACE, ISFAS.), ni los medicamentos utilizados en los hospitales. Por otro lado, se debe tener en cuenta que la medida utilizada para analizar el consumo, el NDDD, se basa en las DDD definidas por la OMS¹². Aunque el NDDD es una unidad útil de medida y comparación, así como marcador de evolución en la utilización de medicamentos, es necesario considerarla con cautela debido a la limitación que implica la aceptación del propio valor de las DDD⁴³, ya que estos valores se establecen por consenso y pueden no coincidir con las dosis prescritas en la práctica clínica. Por último, es importante apuntar que este estudio valora el gasto en medicamentos específicos para la demencia y no incluye otros medicamentos que se usan de modo habitual en este grupo de pacientes, tales como antidepresivos y antipsicóticos.

El ya constatado aumento en el consumo de medicamentos específicos para el tratamiento de la EA y otras demencias, así como el previsible aumento en la prevalencia de la EA en los próximos años, hacen aún más necesario consensuar criterios racionales para el uso de medicamentos. Consideramos necesario realizar estudios similares para evaluar las diferencias en el consumo de estos fármacos en diferentes regiones para profundizar en su análisis, de modo que se pueda reducir dicha variabilidad, mejorando así el cuidado de las personas afectadas por la EA u otras demencias.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Alzheimer's Disease International. The benefits of early diagnosis and intervention. World Alzheimer Report 2011 [consultado 15 Ene 2014]. Disponible en: <http://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2011.pdf>
- ALCOVE Project (2013). ALCOVE dissemination. Synthesis Report 2013. Alzheimer COoperative Valuation in Europe (ALCOVE), 2013 [consultado 10 Jun 2014]. Disponible en: http://www.alcove-project.eu/images/synthesis-report/ALCOVE_SYNTHESIS_REPORT_Dissemination.pdf
- Fernández M, Castro-Flores J, Perez-de las Heras S, Mandaluniz-Lekumberri A, Gordejuela M, Zarranz J. Prevalence of dementia in the elderly aged above 65 in a district in the Basque Country. *Rev Neurol*. 2008;46:89–96.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of patients with dementia. A national clinical guideline. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); 2006. 53 p. (SIGN publication; n.º. 86) [consultado 22 Ago 2014]. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk>
- Rabins PV, Blacker D, Rovner BW, Rummans T, Schneider LS, Tariot PN, et al. Treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias. 2nd ed; 2007 [consultado 9 Ene 2014]. Disponible en: www.psych.org
- Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut de Catalunya; 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AIAQS Núm. 2009/07.
- Hort J, O'Brien JT, Gainotti G, Pirttila T, Popescu BO, Rektorova I, Sorbi S, Scheltens P, EFNS Scientist Panel on Dementia. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2010;17:1236–48.
- National Institute for Health and Care Excellence. En: Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (Review of NICE Technology Appraisal Guidance 111). London: National Institute for Health and Care Excellence; 2011.
- Eustat (Instituto Vasco de Estadística). Estadística Municipal de Habitantes de la C.A. de Euskadi a 1 de enero del 2011 [consultado 12 Sep 2013]. Disponible en: http://www.eustat.es/elementos/ele0008900/ti.La.C.A.de_Euskadi.es_una_de_las_comunidades_con_mayor_proporcion_de_personas_mayores/not0008981.c.html#axzz1wow2toS5
- Pastor García E, Eiros Bouza JM, Mayo Iscar A. Análisis comparativo de indicadores en los estudios de utilización de medicamentos. *Medifam*. 2002;12:7–12.
- Iñesta García A. Sobre medicamentos y farmacoeconomía. Madrid: Escuela Nacional de Sanidad-Instituto de Salud Carlos III; 2011.
- WHO Collaborating Centre for drug statistics methodology [consultado 2 Oct 2013]. Disponible en: <http://www.whocc.no/atcddd/>
- Capella D, Laporte JR. En: Laporte JR, Tognoni G, editores. Métodos aplicados en estudios descriptivos de utilización de medicamentos. Principios de epidemiología de medicamentos. 2.ª ed. Barcelona: Masson-Salvat; 1993. p. 67–87 [consultado 12 Sep 2013]. Disponible en: www.icf.uab.es.
- Crespo Sánchez-Eznarriaga B, Siles Gutierrez M, Ávila Muñoz L, Gómez Juanes V. Sistema de codificación de principios activos y dosis diarias definidas del INSALUD. 2.ª ed. actualizada y revisada Madrid: Instituto Nacional de la Salud; 2002.
- Jorgensen N, Cabañas M, Oliva J, Rejas J, León T. Los costes de los cuidados informales asociados a enfermedades neurológicas discapacitantes de alta prevalencia en España. *Neurología*. 2008;23:29–39.
- Prieto Jurczynska C, Eimil Ortiz M, López de Silanes de Miguel C, Llanero Luque M. Impacto social de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias 2011. FEEN-Fundación Española de Enfermedades Neurológicas-La fundación del cerebro [consultado 19 Jun 2014]. Disponible en: http://www.feeneurologia.com/html2/docs/imp_social_alzheimer.pdf
- Bachman DL, Wolf PA, Linn RT, Knoefel JE, Cobb JL, Belanger AJ, et al. Incidence of dementia and probable Alzheimer's disease in a general population: The Framingham Study. *Neurology*. 1993;43:515–21.

18. Hebert L, Beckett L, Scherr P, Evans D. Annual incidence of Alzheimer disease in the United States projected to the years 2000 through 2050. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2001;15:169–73.
19. Brookmeyer R, Jonson E, Ziegler-Grahamb K, Agric HM. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2007;3:186–91.
20. Mebane-Sims I, Alzheimer's association. Alzheimer's disease facts and figure. *Alzheimer's & Dementia*. 2009;5:234–70.
21. Fratiglioni L, Grut M, Forsell Y, Viitanen M, Grafström M, Colmen K, et al. Prevalence of Alzheimer's disease and other dementias in an elderly urban population. Relationship with age, sex, and education. *Neurology*. 1991;41:1886–92.
22. Hebert LE, Scherr PA, Beckett LA, Albert MS, Pilgrim DM, Chown MJ, et al., Funkenstein H, Evans DA. Age-specific incidence of Alzheimer's disease in a community population. *JAMA*. 1995;273:1354–9.
23. Lindsay J, Laurin J, Verreault R, Hebert R, Helliwen B, Hill GB, et al. Risk factors for Alzheimer's disease: A prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. *Am J Epidemiol*. 2005;156:445–53.
24. 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.
25. Sadowsky CH, Farlow MR, Meng X, Olin JT. Safety and tolerability of rivastigmine ransdermal patch compared with rivastigmine capsules in patients switched from donepezil: Data from three clinical trials. *Int J Clin Pract*. 2010;64:188–93.
26. Darreh-Shori T, Jelic V. Safety and tolerability of transdermal and oral rivastigmine in Alzheimer's disease and Parkinson's disease dementia. *Expert Opin Drug Saf*. 2010;9:167–76.
27. Han HJ, Lee JJ, Park SA, Park HY, Kim JE, Shim YS, et al. Efficacy and safety of switching from oral cholinesterase inhibitors to the rivastigmine transdermal patch in patients with probable Alzheimer's disease. *J Clin Neurol*. 2011;7:137–42.
28. Small G, Dubois B. A review of compliance to treatment in Alzheimer's disease: Potential benefits of a transdermal patch. *Curr Med Res Opin*. 2007;23:2705–13.
29. Dhillon S. Spotlight on rivastigmine transdermal patch: In dementia of the Alzheimer's type. *Drugs Aging*. 2011;28:927–30.
30. Tian H, Abouzaid S, Chen W, Kahler KH, Kim E. Patient adherence to transdermal rivastigmine after switching from oral donepezil: A retrospective claims database study. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2013;27:182–6.
31. Criado-Álvarez JJ, Romo-Barrientos C. Variability and trenes in dementia drugs consumption in Castilla-La Mancha (Spain). Estimated prevalence of Alzheimer's disease. *Neurología*. 2010;25:234–8.
32. Pérez Gil S, Millas Ros J, López Zúñiga MC, Arzuaga Arambarri MJ, Aldanondo Gabilondo A, San Vicente Blanco R. Analysis of the induced prescription in a primary care region. *Rev Calid Asist*. 2010;25:321–6.
33. Ruiz de Velasco Artaza E, Unzueta Zamalloa L, Fernández Uria J, Santisteban Olabarria M, Lekue Alkorta I. Induced prescription in primary health care in area Bilbao. *Aten Primaria*. 2002;29:414–20.
34. Siguín R, Almodóvar MJ, Saiz LC, Izquierdo-Palomares JM, Estévez JC, Malillos D. Modification of specialised care prescriptions by Primary Healthcare physicians. *Rev Calid Asist*. 2012;27:146–54.
35. Florentinus SR, Heerdink ER, van Dijk L, Griens AM, Groenewegen PP, Leufkens HG. Is new drug prescribing in primary care specialist induced? *BMC Health Serv Res*. 2009;11:6–9.
36. España. Real Decreto-ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones. *Boletín Oficial del Estado*. 2012;98(sec. 1):31278.
37. Bond M, Rogers G, Peters J, Anderson R, Hoyle M, Miners A, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (review of Technology Appraisal No. 111): A systematic review and economic model. *Health Technol Assess*. 2012;16.
38. Hyde C, Peters J, Bond M, Rogers G, Hoyle M, Anderson R, et al. Evolution of the evidence on the effectiveness and cost-effectiveness of acetylcholinesterase inhibitors and memantine for Alzheimer's disease: Systematic review and economic model. *Age Ageing*. 2013;42:14–20.
39. Getsios D, Blume S, Ishak KJ, Maclaine GD. Cost effectiveness of donepezil in the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease: A UK evaluation using discrete-event simulation. *Pharmacoeconomics*. 2010;28:411–27.
40. Pouryamout L, Dams J, Wasem J, Dodel R, Neumann A. Economic evaluation of treatment options in patients with Alzheimer's disease: A systematic review of cost-effectiveness analyses. *Drugs*. 2012;72:789–802.
41. Alzheimer Europe [consultado Jun 204]. Disponible en: <http://www.alzheimer-europe.org/>
42. Waldemar G, Phung KT, Burns A, Georges J, Hansen FR, Iliffe S, et al. Access to diagnostic evaluation and treatment for dementia in Europe. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007;22:47–54.
43. Atance Martínez JC, Yusta Izquierdo A, Grupeli Gardel BE. Estudio de costes en la enfermedad de Alzheimer. *Rev Clin Esp*. 2004;204:64–9.