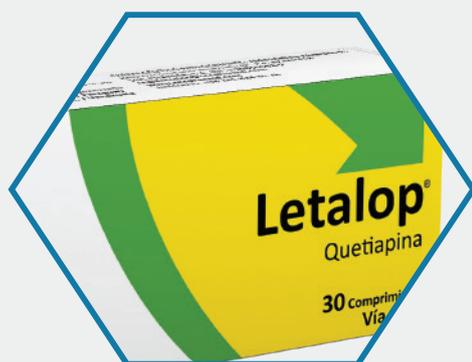


Patrones de uso de fármacos antidepresivos en un grupo de pacientes de Colombia



Letalop® (Quetiapina)



Quiapin® (Quetiapina)



Tiapin® (Quetiapina)

Cortesía



INFORMACIÓN:
soporte@sncpharma.com
+58 241 - 8243339
241 - 8249323

Patrones de uso de fármacos antidemencia en un grupo de pacientes de Colombia

Luis F. Calvo-Torres, Rafael Bernal-Cobo, Paola M. Trujillo-Quintero, Andrés Gaviria-Mendoza, Jorge E. Machado-Alba

Introducción. Los beneficios del manejo farmacológico con medicamentos antidemencia aún no están del todo demostrados, e incluso hay carencia de trabajos que describan su perfil de utilización. El presente trabajo buscó determinar los patrones de prescripción de fármacos antidemencia en una población de Colombia.

Pacientes y métodos. Estudio descriptivo de corte transversal. Mediante una base de datos sistematizada de 3,5 millones de afiliados al sistema de salud colombiano, se seleccionó a pacientes con dispensaciones ininterrumpidas de fármacos antidemencia entre agosto y octubre de 2016. Se analizaron variables sociodemográficas, farmacológicas y comedicaciones. Se estimaron los costes de las terapias a partir del precio de referencia de los medicamentos.

Resultados. Se identificó a 8.372 pacientes con una edad media de $79,5 \pm 8,7$ años; el 65,3% ($n = 5.471$) fueron mujeres. El fármaco más utilizado fue la rivastigmina (69,6%), principalmente en presentación transdérmica, seguida de la memantina (31,4%). En general, la dosis media administrada por día fue inferior a la dosis diaria definida. Solamente 568 pacientes (6,7%) usaron terapia combinada. El 84,3% de los pacientes ($n = 7.061$) usó medicamentos para alguna comorbilidad y el 54,2% ($n = 4.535$) tenía otro neurofármaco. El coste por 1.000 habitantes/día de la rivastigmina fue de 3,47 dólares, y de la memantina, de 0,30 dólares.

Conclusión. Los pacientes con medicamentos antidemencia los están empleando en dosis inferiores a las definidas y presentan una importante frecuencia de comorbilidades y comedicaciones.

Palabras clave. Demencia. Farmacoepidemiología. Inhibidores de la colinesterasa. Prescripción de medicamentos.

Introducción

La demencia es un síndrome caracterizado por un deterioro global y progresivo de las funciones cerebrales cognitivas y es una de las principales causas de discapacidad en las personas mayores. Actualmente, no existe un tratamiento curativo para los diferentes tipos de demencias [1].

Las tasas mundiales de demencia están aumentando rápidamente, situación relacionada con el envejecimiento poblacional. Condiciones neurológicas como la demencia corresponden a la tercera causa de años vividos en discapacidad [2]. Su prevalencia varía entre el 2-3% en el grupo de 70-75 años al 25% en los mayores de 85 años [2]. En edades avanzadas, las mujeres tienen mayor probabilidad de desarrollar demencia, principalmente por enfermedad de Alzheimer (EA), mientras que la prevalencia de demencia de tipo vascular es mayor en hombres [2].

Las demencias, y en especial la EA, representan una gran carga financiera a los sistemas de salud. Por ejemplo, 5,2 millones de personas de todas las edades en Estados Unidos sufren esta condición [3]. Se plantea que el coste total de esta enfermedad fue

de 203.000 millones de dólares en 2013 en Estados Unidos y que el coste medio de un paciente con demencia mayor de 65 años era de 45.657 dólares [3].

Estimaciones de *Dementia Worldwide Cost Database* indican que en 2009 los costes de demencia para Colombia fueron de 1.954 millones de dólares [4]. Sin embargo, este modelo se basa en estimativos de prevalencia en Sudamérica, pero no está ajustado por acceso a medicamentos inhibidores de la colinesterasa para el tratamiento de la EA (los cuales ingresaron al plan de beneficios del sistema de salud de Colombia en 2012) [3]. Modelos más recientes indican que, en el país, un paciente con EA puede llegar a representar 2.385 dólares al año en gastos directos para el asegurador (los relacionados directamente con la atención de la enfermedad, como medicamentos o consultas médicas) [5].

En el país se desconoce la forma de utilización de este grupo de fármacos en particular, por lo que se planteó como objetivo determinar los patrones de prescripción de los fármacos antidemencia y las variables asociadas a su utilización en una población de pacientes afiliados al sistema de salud de Colombia en el año 2016.

Grupo de Investigación en Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia; Universidad Tecnológica de Pereira-Audifarma S.A. (L.F. Calvo-Torres, R. Bernal-Cobo, Paola M. Trujillo-Quintero, A. Gaviria-Mendoza, J.E. Machado-Alba). Grupo Biomedicina; Fundación Universitaria Autónoma de las Américas (A. Gaviria-Mendoza). Pereira, Colombia.

Correspondencia:

Dr. Jorge Enrique Machado Alba. Grupo de Investigación en Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Universidad Tecnológica de Pereira-Audifarma S.A. Calle 105, n.º 14-140. Pereira, Risaralda, Colombia.

E-mail:

machado@utp.edu.co

Agradecimientos:

S.C. López y C. Tovar, por su apoyo en la generación de la base de datos.

Acceptado tras revisión externa: 03.12.18.

Cómo citar este artículo:

Calvo-Torres LF, Bernal-Cobo R, Trujillo-Quintero PM, Gaviria-Mendoza A, Machado-Alba JE. Patrones de uso de fármacos antidemencia en un grupo de pacientes de Colombia. *Rev Neurol* 2019; 68: 409-16. doi: 10.33588/rn.6810.2018361.

© 2019 Revista de Neurología

Pacientes y métodos

Se realizó un estudio observacional de corte transversal sobre los hábitos de prescripción de fármacos antidemencia en una población aproximada de 3,5 millones de personas afiliadas al régimen pago del Sistema de Salud de Colombia en cinco compañías aseguradoras, lo que corresponde aproximadamente al 17% de la población afiliada activa de este régimen en el país y al 7,3% de la población colombiana.

Se analizó la formulación de los pacientes tratados con medicamentos antidemencia entre el 1 de agosto y el 31 de octubre de 2016 en todas las ciudades colombianas en las que se dispone de bases de datos fiables. Se incluyeron los datos de individuos con dispensación de medicamentos antidemencia, edad ≥ 50 años y de cualquier sexo, cuyo tratamiento se mantuvo ininterrumpidamente durante los tres meses de estudio.

A partir de la información sobre los consumos de medicamentos de la población afiliada, obtenida de manera sistemática por la empresa dispensadora (Audifarma S.A.), se diseñó una base de datos que permitió recoger los siguientes grupos de variables de los pacientes:

- *Sociodemográficas*: sexo, edad, ciudad.
- *Fármaco antidemencia*: nombre del medicamento, dosis y cantidad dispensada. Se utilizó la dosis diaria definida como unidad de medida de la utilización de los siguientes fármacos, según las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud: uso de inhibidores de acetilcolinesterasas del sistema nervioso central (rivastigmina, donepecilo y galantamina) y uso de agonistas del receptor N-metil-D-aspartato (memantina).

En Colombia existe una lista de medicamentos cubiertos por los planes de beneficios del sistema de salud a través de las aseguradoras. En teoría, todos los medicamentos de dicha lista deben dispensarse sin inconvenientes a los pacientes, mientras que las moléculas fuera del listado requieren un proceso adicional de autorización que implica una formulación especial del médico y trámites del paciente ante el asegurador. Durante el período de estudio, solamente la rivastigmina se encontraba incluida en dicha lista.

Los costes unitarios totales, el coste de la dosis media prescrita y el coste por 1.000 habitantes/día se utilizaron para estimar el impacto económico por gastos directos del uso de fármacos antidemencia, utilizando el precio de referencia de la compañía de distribución (se calcularon los valores en dólares estadounidenses a partir del valor de

referencia del Banco de la República: 1 dólar estadounidense = 2.935,5 pesos colombianos).

- *Comedicación*: se aceptó la comedicación como un indicador sustitutivo de la enfermedad crónica, considerando las siguientes circunstancias: antidiabéticos e insulinas (diabetes mellitus), antiulcerosos (enfermedad acidopéptica), antidepresivos (trastorno depresivo), ansiolíticos e hipnóticos (trastornos de ansiedad o sueño), hipolipidmiantes (dislipidemia, riesgo cardiovascular), hormona tiroidea (hipotiroidismo), antihipertensivos y diuréticos (hipertensión arterial), antipsicóticos (psicosis, esquizofrenia), antiepilépticos (epilepsia), broncodilatadores (enfermedad pulmonar obstructiva crónica o asma), analgésicos (dolor), anticoagulantes y antiagregantes (riesgo de trombosis venosa o de evento cardiocerebrovascular), y antiparkinsonianos (enfermedad de Parkinson). Bajo la denominación de neurofármacos se agruparon los antidepresivos, los antipsicóticos, los antiepilépticos, los ansiolíticos/hipnóticos y el carbonato de litio. Adicionalmente, se revisaron los diagnósticos de demencias registrados al momento de la dispensación según la Clasificación Internacional de Enfermedades, décima edición (CIE-10).

Además, se identificaron medicamentos con efecto anticolinérgico empleando la escala propuesta por Rudolph et al, que implican riesgo debido a sus posibles efectos adversos, sobre todo cognitivos [6]. En tales casos se analizó la conveniencia o no de la asociación del medicamento antidemencia con base en los efectos farmacológicos que puedan tener en la comorbilidad.

El protocolo fue aprobado por el Comité de Bioética de la Universidad Tecnológica de Pereira en la categoría de 'investigación sin riesgo', no se manejan datos de carácter personal de los pacientes y se respetaron los principios de confidencialidad de la información de la Declaración de Helsinki.

Para el análisis de los datos se utilizó el programa estadístico SPSS v. 24.0. Se empleó una estadística descriptiva como medidas de tendencia central y dispersión para variables continuas y porcentajes para variables categóricas. Se realizaron pruebas de chi cuadrado para variables categóricas. Se realizó un modelo de regresión logística usando como variables dependientes la necesidad de comedicación (sí/no) y recibir terapia combinada o monoterapia antidemencia, y como covariables las que se asociaron significativamente a éstas en los análisis bivariados. Se determinó una $p < 0,05$ como nivel de significación estadística.

Resultados

Se identificó a 8.372 pacientes en tratamiento con fármacos antidemencia durante los tres meses evaluados. El 65,3% fueron mujeres ($n = 5.471$). El promedio de edad era de $79,5 \pm 8,7$ años (rango: 50-105 años). Se encontró que el 14,1% estaba en el grupo de 65-74 años; el 36,3%, entre 75-84 años. y el 24,1% eran mayores de 85 años.

Se logró identificar un diagnóstico relacionado con demencia en el 80% ($n = 6.699$) de la población: la EA era la más frecuente (70,7%; $n = 4.737$), seguida de otras demencias (23,7%; $n = 1.587$) y demencias vasculares (5,6%; $n = 375$).

En la tabla I se resumen los patrones de prescripción de los medicamentos antidemencia utilizados con mayor frecuencia en Colombia. Los agentes más prescritos fueron rivastigmina (69,6%) y memantina (31,4%). En general, los medicamentos se usaron en dosis inferiores a las dosis diarias definidas.

Monoterapia frente a terapia combinada

Del total de pacientes del estudio, a 7.804 (93,2%) se les prescribió un solo fármaco antidemencia, mientras que a 564 (6,7%) se les indicó una asociación de dos fármacos. Hubo cuatro pacientes (< 1%) con tres medicamentos. La figura muestra la relación monoterapia/terapia combinada para los fármacos evaluados; destaca el hecho de que fue más probable emplearlos solos que en combinación, y que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre recibir monoterapia según el sexo.

Entre los 568 pacientes a quienes se les prescribieron asociaciones de medicamentos antidemencia, las utilizadas con mayor frecuencia fueron memantina + rivastigmina ($n = 426$; 75%), memantina + galantamina ($n = 71$; 12,5%) y memantina + donepecilo ($n = 60$; 10,6%).

Al analizar mediante regresión logística binaria la relación entre el empleo de terapia combinada antidemencia y otras variables, se encontró que la edad mayor de 65 años, recibir antipsicóticos atípicos y los tratados en la ciudad de Cartagena tuvieron mayor probabilidad de recibir terapia antidemencia combinada, mientras que recibir antiparkinsonianos o paracetamol y ser tratado en las ciudades de Bogotá, Cali y Bucaramanga se asoció con una menor probabilidad (Tabla II).

Comedicación

Las demencias frecuentemente se acompañan de comorbilidades que requieren tratamiento adicio-

Figura. Frecuencia de prescripción de fármacos antidemencia solos o en terapia combinada.

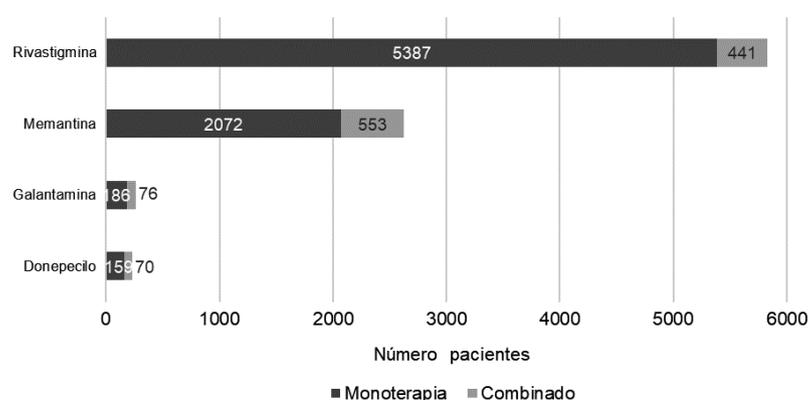


Tabla I. Patrones de prescripción de fármacos antidemencia ($n = 8.372$).

	Prescripciones/usuarios		Dosis prescritas (mg/día)		nDDD	Relación mujer/hombre	Edad media (años)
	<i>n</i>	%	Media	Moda			
Rivastigmina	5.828	69,6	12,2	6,0		1,9 a 1	79,2
Transdérmica	5.652	67,5	12,4	6,0	1,30	1,9 a 1	
Oral	197	2,4	3,2	1,9	0,35	1,7 a 1	
Memantina	2.625	31,4	13,1	18,7	0,65	2,0 a 1	79,9
Galantamina	262	3,1	12,4	14,9	0,78	1,6 a 1	79,1
Donepecilo	229	2,7	6,3	6,7	0,84	2,0 a 1	80,0

nDDD: relación entre la dosis media administrada y la dosis diaria definida.

nal. Entre los sujetos incluidos, 7.061 (84,3%) recibían concomitantemente uno o varios de los siguientes grupos de medicamentos que reflejan comorbilidad y que podrían tener interacciones con los fármacos antidemencia: antihipertensivos ($n = 4.440$; 53%), hipolipidemiantes ($n = 3.124$; 37,3%), analgésicos ($n = 2.408$; 28,8%), antiagregantes plaquetarios ($n = 2.662$; 31,8%), antiulcerosos ($n = 2.347$; 28%), levotiroxina ($n = 1.663$; 19,9%), antidiabéticos ($n = 1.332$; 15,9%), broncodilatadores ($n = 793$; 9,5%), antiparkinsonianos ($n = 560$; 6,7%) y anticoagulantes ($n = 256$; 3,1%).

Además, se consideraron los neurofármacos adicionales al fármaco antidemencia que estaban recibiendo estos pacientes: 4.535 (54,2%) tenían formulado alguno, como antidepresivos atípicos ($n = 2.879$; 63,5%), antipsicóticos atípicos ($n = 1.590$; 35,1%),

Tabla II. Variables asociadas con recibir terapia combinada con fármacos antedemencia en modelos de regresión logística binaria.

	Significación	Odds ratio	Intervalo de confianza al 95%	
			Inferior	Superior
Edad > 65 años	0,046	1,28	1,01	1,64
Uso de	Antiparkinsonianos	0,005	0,34	0,83
	Antipsicóticos atípicos	< 0,001	1,31	2,05
	Paracetamol	< 0,001	0,60	0,93
	Anticolinérgicos	0,219	1,14	1,40
Ciudades	Bogotá	< 0,001	0,52	0,82
	Cali	< 0,001	0,45	0,74
	Bucaramanga	0,038	0,24	0,96
	Pereira	0,105	1,31	1,83
	Cartagena	0,017	1,57	2,28
	Medellín	0,195	1,31	0,87
Constante	0,000	0,07		

antiepilépticos ($n = 955$; 21,1%), ansiolíticos/hipnóticos ($n = 538$; 11,8%) y antipsicóticos típicos ($n = 527$; 11,6%), entre otros. Se encontró que, en total, 2.796 (28,6%) pacientes recibían adicionalmente otro psicofármaco; 1.230 (14,7%), dos psicofármacos; 508 (6,1%), entre tres y cinco, e incluso hubo un paciente con seis de estos fármacos.

Se identificó a 4.437 pacientes (53%) que recibían medicamentos con algún efecto anticolinérgico. Según la potencia del efecto, 3.105 (37,1% del total de pacientes) utilizaban anticolinérgicos con efecto probable; 161 (1,9%), con efecto fuerte, y 2.080 (24,8%), con efecto muy fuerte.

El análisis multivariado de la relación entre el empleo de comedición y otras variables mostró que el incremento de la edad, ser tratado en la ciudad de Barranquilla y Pereira, y recibir rivastigmina se asociaron con mayor probabilidad de tener comedición (Tabla III).

Comparación entre ciudades

Se compararon las variables demográficas y algunos indicadores de prescripción entre las 81 ciudades colombianas incluidas en este estudio. En la ta-

bla IV sólo se incluyeron las siete mayores, donde residen el 79,3% de las personas evaluadas. Se encontraron diferencias en la frecuencia de uso de terapia combinada y en la comedición entre éstas.

Análisis económico

La estimación del coste directo total de la dispensación de memantina y rivastigmina a la población afiliada en el año 2016 fue de 377.291,5 y 4.473.311,9 dólares, respectivamente. La presentación de rivastigmina en parches correspondió al 98,5% del coste total de la prescripción de este medicamento. El coste de una dosis media prescrita de memantina fue de 0,39 dólares. La dosis diaria definida por 1.000 habitantes/día de memantina fue de 0,49, y el coste por 1.000 habitantes/día, de 0,30 dólares. El coste de la prescripción de una dosis media prescrita de rivastigmina en parche fue de 2,13 dólares. La dosis diaria definida por 1.000 habitantes/día de rivastigmina en parche fue de 2,11 y el coste por 1.000 habitantes/día, de 3,47 dólares. En la tabla V se muestran los resultados del análisis económico de todas las moléculas de estudio.

Discusión

El presente estudio permitió determinar los patrones de prescripción de los fármacos antedemencia utilizados con mayor frecuencia en pacientes afiliados al sistema de salud de Colombia. Los resultados pueden ser utilizados por los administradores en salud para tomar decisiones dirigidas a mejorar la atención sanitaria de los pacientes con EA y otras demencias.

La distribución por sexo y edad de los pacientes con demencia en los diferentes estudios presenta algunas variaciones según la ubicación geográfica y la etnia [7-9].

La mayor proporción de mujeres en el presente estudio (65,3%) guarda relación con la distribución por sexo notificada en los pacientes con demencia en la bibliografía mundial; cabe mencionar que, de hecho, en estudios realizados en Europa, América Latina, Australia y ciertas áreas de Asia, el sexo femenino tuvo mayor frecuencia de demencia, especialmente después de los 65 años, donde la tasa se duplica cada cinco años [7,8].

El promedio de edad (79,5 años) y la proporción de pacientes mayores de 75 años (> 60%) de este estudio son reflejo de los resultados notificados, que evidencian la duplicación de la prevalencia de la EA por cada 5-10 años después de la séptima década de

la vida [9,10]. El predominio de EA como diagnóstico de demencia en la población de estudio es también consistente con la epidemiología descrita globalmente [9].

La mayor frecuencia de prescripción de rivastigmina concuerda con informes de otros estudios en los cuales se evidencia un mayor uso de inhibidores de la colinesterasa (donepecilo, rivastigmina y galantamina) sobre la memantina para el tratamiento de pacientes con demencia [11,12]. Este mayor uso de rivastigmina se puede explicar en gran parte porque se encontraba incluido en el listado del plan de beneficios del sistema de salud de Colombia, a diferencia de otros fármacos antidemencia, como el donepecilo y la memantina, que requerían una solicitud especial para su prescripción y dispensación. En cualquier caso, los medicamentos solamente se aprueban para el uso en demencia. En general, los inhibidores de la colinesterasa han sido útiles en diversos tipos de demencia y en diferentes etapas, mientras que el uso de memantina está reservado usualmente de manera específica para la EA moderada a grave [13], lo cual también puede incidir en los patrones de uso de estos fármacos.

Al igual que en otras poblaciones, las dosis diarias prescritas de los diferentes fármacos antidemencia son inferiores a las dosis diarias definidas recomendadas, con excepción del uso del parche de rivastigmina [14]. Esto puede deberse, en parte, a que algunos pacientes se podrían encontrar comenzando tratamiento con las moléculas de estudio, lo cual se debe realizar usualmente en dosis inferiores a la de mantenimiento, con el fin de alcanzar mejor tolerabilidad a las terapias [15]. La dosis media prescrita del parche de rivastigmina es más alta que la dosis diaria definida y la notificada en otros estudios, posiblemente en relación con la creciente y reciente evidencia sobre la eficacia y tolerabilidad del parche de 13,3 mg en el desempeño de pruebas en funciones cognitivas y actividades de la vida cotidiana en pacientes con EA leve, moderada y grave [16]. La frecuencia de uso de monoterapia en Colombia fue similar a la descrita en un estudio alemán en 2013 (93,2% frente a 93,3%) y mayor que la descrita en un estudio irlandés entre 2006 y 2010 (93,2% frente a 77,4%) [17,18], similitudes y diferencias que podrían explicarse, al menos en parte, por la temporalidad en la ejecución de los estudios en relación con la disponibilidad de algunos de estos medicamentos y la evidencia disponible sobre eficacia o efectividad en estos países. Las combinaciones más frecuentemente utilizadas en el presente estudio (memantina con rivastigmina o galantamina) difieren de las utilizadas en otra publicación descriptiva

Tabla III. Variables asociadas de la terapia antidemencia con recibir medicamentos para comorbilidades en modelos de regresión logística binaria.

	Significación	Odds ratio	Intervalo de confianza al 95%		
			Inferior	Superior	
Edad	65-74 años	0,345	1,15	0,86	1,55
	75-84 años	0,136	1,23	0,94	1,60
	> 85 años	0,020	1,39	1,05	1,84
Uso de	Donepecilo	0,286	0,80	0,52	1,21
	Galantamina	0,040	0,67	0,45	0,98
	Memantina	0,912	0,98	0,75	1,30
	Rivastigmina	< 0,001	1,69	1,26	2,26
Ciudades	Bucaramanga	0,001	0,58	0,41	0,81
	Cali	0,447	1,07	0,91	1,25
	Barranquilla	< 0,001	2,08	1,56	2,76
	Pereira	< 0,001	3,24	2,18	4,82
	Medellín	< 0,001	0,55	0,40	0,76
Constante	0,000	3,01			

similar (memantina-donepecilo y memantina-rivastigmina) [18]. La variabilidad frecuentemente hallada en estudios de prescripción de medicamentos puede depender de diferentes factores, como las preferencias de los médicos, las condiciones comórbidas particulares de los pacientes y la accesibilidad a medicamentos en los diferentes sistemas de salud, entre otros.

Solo se encontró un estudio que utilizó modelos de regresión logística para abordar las variables relacionadas con recibir terapia combinada, el cual se realizó específicamente en pacientes con EA con una metodología de cohortes. No obstante, cabe resaltar que en los pacientes que recibían terapia combinada era más probable que fueran mayores de 85 años, mientras que en el presente estudio esta asociación se encuentra a partir de edades más tempranas, específicamente desde los 65 años [18,19]. El uso de antiparkinsonianos se asoció como factor protector para recibir terapia combinada, lo cual puede deberse a que las demencias asociadas a enfermedad de Parkinson se han tratado con rivastigmina solamente, por ser el único fármaco antide-

Tabla IV. Comparación de algunas variables demográficas e indicadores de prescripción de fármacos antidemencia en siete ciudades colombianas.

	Bogotá (n = 2.619)	Cali (n = 2.033)	Barranquilla (n = 730)	Pereira (n = 478)	Cartagena (n = 315)	Medellín (n = 259)	Bucaramanga (n = 208)	Colombia (n = 8.372)
Edad media (años)	79,3	80,7	77,6	80,3	76,4	80,3	81,1	79,5
Mujeres	66,0%	62,3%	71,2%	64,9%	71,1%	61,8%	66,3%	65,3%
Monoterapia	94,7%	95,3%	89,7%	89,5%	87,9%	88,0%	95,7%	93,2%
Comedicación	83,5%	85,7%	90,4%	92,7%	86,7%	72,6%	73,1%	84,3%
Prescripción	Rivastigmina	74,0%	78,0%	69,6%	47,7%	59,4%	59,8%	69,6%
	Memantina	24,2%	23,1%	36,3%	52,7%	41,6%	46,3%	31,4%
	Galantamina	4,5%	2,1%	2,5%	3,6%	6,7%	1,9%	3,1%
	Donepecilo	2,6%	1,4%	1,9%	6,9%	4,8%	3,9%	2,7%

Tabla V. Análisis económico de fármacos antidemencia (n = 8.372).

	Coste total en 2016 (dólares)	Coste de la DDP (dólares)	DHD	CHD
Rivastigmina	4.473.311,9			
Transdérmica	4.406.992,6	2,13	2,11	3,47
Oral	66.319,3	0,91	0,02	0,05
Memantina	377.291,5	0,39	0,49	0,30
Galantamina	181.621,3	1,92	0,06	0,14
Donepecilo	18.206,3	0,22	0,06	0,01

CHD: coste por 1.000 habitantes/día; DDP: dosis diaria prescrita; DHD: dosis diaria definida por 1.000 habitantes/día.

mencia aprobado en esta indicación [20]. No se ha encontrado en la bibliografía un estudio que permita identificar la razón por la cual el paracetamol se asocia con menor probabilidad de recibir terapia combinada con fármacos antidemencia.

El análisis de comorbilidades mostró que la mayoría corresponde a enfermedades prevalentes en pacientes ancianos, como hipertensión y dislipidemia, lo que es consistente con la media de edad de los sujetos de este estudio y con lo descrito en otros publicaciones [21]. La prescripción conjunta de medicamentos antidemencia con otros neurofármacos (54,2%) indica la alta frecuencia de comorbilidad de las demencias con trastornos psiquiátricos. Frecuencias de coprescripciones altas fueron descritas por

Theodorou et al con antidepresivos del tipo inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (12,9%) y antipsicóticos atípicos (21,8%) [22]. Cabe mencionar que la frecuencia de medicación con antiepilépticos no necesariamente refleja la presencia de esta condición en esta población, dado que se conoce que alrededor del 50% de la prescripción de estos medicamentos en Colombia se realiza por una indicación diferente, especialmente relacionada con dolor neuropático [23]. En concordancia, Barro-Belaygues et al encontraron que, en centros geriátricos, la prevalencia de depresión era mayor en pacientes con demencia (43,6% frente a 37,4% en pacientes sin demencia; $p < 0,001$) [24].

Es importante anotar que una gran proporción de pacientes recibían analgésicos, similar a lo descrito en otros trabajos [25,26]. Otro aspecto importante en la medicación es la presencia de fármacos utilizados para el tratamiento de comorbilidades que poseen un efecto anticolinérgico (efecto probable, 37,1%, y efecto muy fuerte, 24,8%) y podrían potencialmente contrarrestar los efectos beneficiosos de fármacos antidemencia, precipitando los síntomas y empeorando el desempeño cognitivo que afectan a la funcionalidad y la calidad de vida de estos pacientes [27].

Los costes directos promedio estimados del tratamiento con los principales medicamentos antidemencia identificados en este estudio son al menos tres veces menores que los notificados para otras poblaciones, posiblemente porque los precios en Colombia están regulados por las autoridades de salud [28-30]; sin embargo, cabe mencionar que no se indagaron los costes indirectos (que incluyen, por

ejemplo, el absentismo laboral de los pacientes o de sus cuidadores).

Las dosis diarias definidas por 1.000 habitantes/día para la memantina (0,49 frente a 5,93) y la rivastigmina (2,10 frente a 7,65) son inferiores a las comunicadas en un estudio realizado en el País Vasco con datos del año 2011 [30]; esta medida expresa una importante diferencia en el consumo de estos medicamentos al comparar las dos poblaciones.

Este estudio presenta las limitaciones propias del diseño observacional. Por ejemplo, los datos se obtuvieron de registros de dispensación de medicamentos y no se evaluaron historiales clínicos de los pacientes para identificar la pertinencia de la formulación, los diagnósticos específicos del tipo y gravedad de la demencia, el tiempo de evolución ni la dosificación exacta (dosis iniciales y de mantenimiento), para lo cual se requieren nuevos estudios que profundicen en estos aspectos. Tampoco se disponen de datos en cuanto a adhesión al tratamiento, la efectividad de la terapia o la presencia de reacciones adversas. Los resultados son aplicables a poblaciones con características demográficas y de cobertura por un sistema de salud similares a la población estudiada.

En conclusión, se lograron describir los patrones de uso de los fármacos antidemencia en un grupo de pacientes colombianos. El medicamento más frecuentemente empleado es la rivastigmina, especialmente en presentación transdérmica y en pacientes con edad avanzada. En general, los fármacos antidemencia se están empleando en dosis inferiores a las definidas, en monoterapia, en pacientes con un gran número de comorbilidades y que toman una amplia variedad de otros medicamentos. Representan una importante inversión en salud, la cual probablemente sea inferior a otras comunicadas internacionalmente gracias a la regulación de los precios de los medicamentos. Se deben generar nuevas investigaciones enfocadas en la efectividad y utilidad de estas terapias en el contexto nacional.

Bibliografía

- Rius-Pérez S, Tormos AM, Pérez S, Taléns-Visconti R. Patología vascular: ¿causa o efecto en la enfermedad de Alzheimer? *Neurología* 2018; 33: 112-20.
- Rizzi L, Rosset I, Roriz-Cruz M. Global epidemiology of dementia: Alzheimer's and vascular types. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 908915.
- Prada SI, Takeuchi Y, Ariza Y. Costo monetario del tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en Colombia. *Acta Neurol Colomb* 2014; 30: 247-55.
- Wimo A, Winblad B, Jonsson L. The worldwide societal costs of dementia: estimates for 2009. *Alzheimers Dement* 2010; 6: 98-103.
- Prada SI, Takeuchi Y, Merchán-Galvis AM, Ariza-Araújo Y. Actual expense associated with patients with Alzheimer's disease in Colombia. *Int Psychogeriatr* 2017; 29: 1835-40.
- Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, McGlinchey RE. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Arch Inter Med* 2008; 168: 508-13.
- Phung KTT, Chaaya M, Prince M, Atweh S, El Asmar K, Karam G, et al. Dementia prevalence, care arrangement, and access to care in Lebanon: a pilot study. *Alzheimers Dement* 2017; 13: 1317-26.
- Derreberry TM, Holroyd S. Dementia in women. *Psychiatr Clin North Am* 2017; 40: 299-307.
- Garre-Olmo J. Epidemiología de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. *Rev Neurol* 2018; 66: 377-86.
- Lao K, Ji N, Zhang X, Qiao W, Tang Z, Gou X. Drug development for Alzheimer's disease: review. *J Drug Target* 2018; Jun 20. [Epub ahead of print].
- Crawford T, Hanna M, Perfetto E. Anti-dementia drug use among individuals without a documented dementia diagnosis. *Res Social Adm Pharm* 2018; 14: e6-7.
- Jia J, Zuo X, Jia XF, Chu C, Wu L, Zhou A, et al; China Cognition and Aging Study (China COAST) Group. Diagnosis and treatment of dementia in neurology outpatient departments of general hospitals in China. *Alzheimers Dement* 2016; 12: 446-53.
- Moga DC, Roberts M, Jicha G. Dementia for the primary care provider. *Prim Care* 2017; 44: 439-56.
- Truter I. Prescribing of drugs for Alzheimer's disease: a South African database analysis. *Int Psychogeriatr* 2010; 22: 264-9.
- National Institute for Health Clinical Excellence. Donepezil, galantamine, rivastigmine (review) and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (amended 2018). London: NICE; 2011.
- Farlow MR, Grossberg GT, Sadowsky CH, Meng X, Somogyi M. A 24-week, randomized, controlled trial of rivastigmine patch 13.3 mg/24 h versus 4.6 mg/24 h in severe Alzheimer's dementia. *CNS Neurosci Ther* 2013; 19: 745-52.
- Brewer L, Bennett K, McGreevy C, Williams D. A population-based study of dosing and persistence with anti-dementia medications. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69: 1467-75.
- Wubbelet M, Wucherer D, Hertel J, Michalowsky B, Heinrich S, Meyer S, et al. Antidementia drug treatment in dementia networks in Germany: use rates and factors associated with treatment use. *BMC Health Serv Res* 2015; 15: 205.
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 263-9.
- Goldman JG, Holden S. Treatment of psychosis and dementia in Parkinson's disease. *Curr Treat Options Neurol* 2014; 16: 281.
- Koller D, Hua T, Bynum JP. Treatment patterns with antidementia drugs in the United States: Medicare Cohort Study. *J Am Geriatr Soc* 2016; 64: 1540-8.
- Theodorou A, Johnson K, Moore M, Ruf S. Drug utilization patterns in patients with Alzheimer's disease. *The American Journal of Pharmacy Benefits* 2010; 2: 77-82.
- Machado-Alba JE, Calvo-Torres LF, García-Betancur S, Aguirre-Novoa A, Banol-Giraldo AM. Drug utilisation study in patients receiving antiepileptic drugs in Colombia. *Neurología* 2016; 31: 89-96.
- Barro-Belaygues N, Abellan van Kan G, Rolland Y, Nourhashemi F, Soto-Martín M, Gillette-Guyonnet S, et al. Patterns of dementia treatment use in assisted living facilities: a cross-sectional study of 1975 demented residents. *J Am Med Dir Assoc* 2011; 12: 648-54.
- Olsson J, Bergman A, Carlsten A, Oke T, Bernsten C, Schmidt IK, et al. Quality of drug prescribing in elderly people in nursing homes and special care units for dementia: a cross-sectional computerized pharmacy register analysis. *Clin Drug Investig* 2010; 30: 289-300.
- Kronhaus A, Fuller S, Zimmerman S, Reed D. Prevalence and medication management of dementia by a medical practice

- providing onsite care in assisted living. *J Am Med Dir Assoc* 2016; 17: 673 e9-15.
27. Tune LE. Anticholinergic effects of medication in elderly patients. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (Suppl 21): S11-4.
 28. Michalowsky B, Eichler T, Thyrian JR, Hertel J, Wucherer D, Laufs S, et al. Medication cost of persons with dementia in primary care in Germany. *J Alzheimers Dis* 2014; 42: 949-58.
 29. Mucha L SS, Cuffel B, McRae T, Mark TL, Del Valle M. Comparison of cholinesterase inhibitor utilization patterns and associated health care costs in Alzheimer's disease. *J Manag Care Spec Pharm* 2008; 14: 451-61.
 30. Villanueva G, López de Argumedo M, Elizondo I. Dementia drug consumption in the Basque Country between 2006 and 2011. *Neurologia* 2016; 31: 613-9.

Patterns of antidemential drug use in a group of patients from Colombia

Introduction. The benefits of pharmacological therapy with anti-dementia drugs are not yet fully demonstrated and there is even a lack of publications describing their use profile. The present work sought to determine the prescription patterns of anti-dementia drugs in a Colombian population.

Patients and methods. Descriptive cross-sectional study. Through a systematized database of 3.5 million affiliates to the Colombian health system, patients with uninterrupted dispensing of anti-dementia drugs between August-October/2016 were selected. Sociodemographic, pharmacological and comedication variables were analyzed. The costs of the therapies were estimated from the reference price of the medicines.

Results. We identified 8372 patients with a mean age of 79.5 ± 8.7 years and 65.3% ($n = 5471$) were women. The most widely used medication was rivastigmine (69.6%), mainly in transdermal presentation, followed by memantine (31.4%). In general, the average dose administered per day was lower than the defined daily dose. Only 568 patients (6.7%) used combination therapy. 84.3% of patients ($n = 7061$) used some additional medication and 54.2% ($n = 4535$) had another neurologic medication. The cost per 1000 inhabitants/day of rivastigmine was 3.47 USD and for memantine 0.30 USD.

Conclusion. Patients with anti-dementia drugs are using them at doses lower than those defined and they present an important frequency of comorbidities and comedications.

Key words. Cholinesterase inhibitors. Dementia. Drugs prescription. Pharmacoepidemiology.