

# Prevalencia de la prescripción de fármacos en la enfermedad de Alzheimer y uso de la terapia combinada

FERNÁNDEZ RUBIO B<sup>1</sup>, SABORIDO CANSINO C<sup>2</sup>

1 Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla (España)

2 Área de Gestión Sanitaria Sur de Sevilla (España)

Fecha de recepción: 28/05/2021 - Fecha de aceptación: 22/06/2021

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000100014>

## RESUMEN

**Objetivo:** La enfermedad de Alzheimer (EA) es la demencia más común, y se estima que alrededor de 47 millones de personas a nivel mundial sufren esta enfermedad. Los inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACE) y la memantina están indicados en estadios leve-moderado, pero su relevancia clínica está en entredicho y el uso de la terapia combinada no se ha establecido. El objetivo es medir la prevalencia de prescripción de fármacos para la EA en un Área de Gestión Sanitaria (AGS) y analizar tanto la utilidad de la biterapia como su potencial retirada.

**Metodología:** Estudio retrospectivo desarrollado por el Servicio de Farmacia de un AGS que abarca 408.788 pacientes. Los datos se recogieron utilizando diferentes plataformas electrónicas del Servicio Andaluz de Salud. Se incluyeron

todos los pacientes con prescripción activa de algún fármaco para la EA.

**Resultados:** El 0,6% de la población total del AGS tenía prescrito uno o más fármacos para la EA. Los más prescritos fueron memantina y donepezilo tanto en monoterapia como combinados. Aproximadamente un 40% de los pacientes con terapia combinada sufrieron un deterioro cognitivo desde la instauración de la doble terapia, pero los fármacos no se retiraron.

**Conclusión:** La prevalencia de prescripción de fármacos para la EA en el AGS estudiada es similar a los datos de prevalencia publicados. Desde el inicio de la prescripción de la terapia combinada hasta la última consulta médica, un porcentaje relevante de pacientes sufre deterioro cognitivo, pero los fármacos no se retiran, por lo que es necesario revisar las pautas de deprescripción de estos medicamentos.

Palabras clave: **Enfermedad de Alzheimer, prevalencia, memantina, donepezilo, rivastigmina, galantamina.**

## *Prevalence of drug prescription in Alzheimer's disease and use of combination therapy*

### SUMMARY

**Objective:** Alzheimer's disease (AD) is the most common dementia, and it is estimated that around 47 million people worldwide suffer this disease. Acetylcholinesterase inhibitors (AChEI) and memantine are indicated in mild-moderate stages, but their clinical relevance is questioned and the use of the combination therapy has not been established. The objective is to evaluate the prevalence of drug prescription for AD in a Health Management Area (HMA) and to

analyze the utility of the dual therapy and its potential withdrawal.

**Methodology:** Retrospective study developed by the Pharmacy Service of an HMS that includes 408,788 patients. Data were collected using different electronic platforms of the Andalusian Health Service. All patients with an active prescription of some drug for AD were included.

**Results:** 0.6% of the total population of the HMS had prescribed one or more drugs for AD. The most prescribed were

memantine and donepezil, both in monotherapy and in combination. Approximately 40% of patients with combination therapy suffered cognitive decline since the introduction of dual therapy, but the drugs were not withdrawn.

**Conclusion:** The prevalence of drug prescription for AD in the HMS studied is similar to the published prevalence data. From the start of the combination therapy prescription until the last medical consultation, a relevant percentage of patients suffer cognitive impairment, but the drugs are not withdrawn, so it is necessary to review the deprescription guidelines.

Key words: **Alzheimer disease, prevalence, memantine, donepezil, rivastigmine, galantamine.**

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más común de demencia y una de las principales causas de morbi-mortalidad en la población envejecida<sup>1,2</sup>. A nivel mundial, se estima que 47 millones de personas están afectadas por esta enfermedad<sup>3</sup>. En España, de acuerdo con los datos presentados por la Sociedad Española de Neurología (SEN)<sup>4</sup> en el año 2019, alrededor de un 3-4% de la población de entre 75 y 79 años está diagnosticada de EA, unas cifras que aumentan hasta el 34% en mayores de 85 años. Además, cada año se diagnostican en este país aproximadamente 40.000 nuevos casos. Sin embargo, se estima que el 80% de los casos de EA que aún son leves están sin diagnosticar y que entre el 30 y el 40% de los casos totales también lo estarían.

Actualmente, los fármacos existentes en el mercado para la EA sólo consiguen enlentecer la progresión de los síntomas y no se dispone de fármacos modificadores de la enfermedad eficaces para reducir su gravedad y restaurar la función cognitiva<sup>5</sup>. Así pues, los inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACE) y la memantina son los únicos medicamentos sintomáticos disponibles actualmente para la cognición y el funcionamiento global en pacientes con EA. Los IACE (donepezilo, rivastigmina y galantamina) están indicados en estadios de la enfermedad leve y moderada, aunque la relevancia clínica de estos fármacos no está claramente establecida<sup>6,7</sup>. Respecto a la memantina, está indicada en EA moderada y grave. Al igual que en el caso de los IACE, la relevancia clínica es controvertida, y el beneficio del uso de la terapia combinada no ha sido establecido<sup>8</sup>.

Cuándo iniciar la deprescripción de estos medicamentos tampoco está claro, aunque sí se ha llegado al consenso de que los tratamientos deben reevaluarse periódicamente y la retirada de medicación tiene que llevarse a cabo de forma individualizada<sup>9</sup>. Si no se observa ningún grado de beneficio durante el tratamiento, aparecen efectos adversos no tolerables o el grado de demencia alcanza o supera el valor de 6 según la Escala de Deterioro Global (GDS) de Reisberg<sup>10</sup>, el clínico debería plantearse comenzar la retirada de los fármacos para la EA<sup>11</sup>.

El objetivo de este estudio es conocer la prevalencia de prescripción de fármacos para la EA en un Área de Gestión Sanitaria (AGS), analizar estas prescripciones tanto en monoterapia como en terapia combinada y discutir cuándo se debería iniciar su retirada.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio observacional, descriptivo y transversal durante el mes de marzo de 2021 de todos los pacientes con prescripciones activas de algún IACE (donepezilo, rivastigmina o galantamina) y/o memantina en un AGS de 408.788 personas.

La Base de datos unificados (BDU)<sup>®</sup> de marzo de 2021 se utilizó para obtener el número exacto de personas del AGS estratificadas por edad.

A través del programa Diraya Listados<sup>®</sup>, se recabó una relación de todos los pacientes del AGS con prescripciones activas de algún IACE y/o memantina.

Los registros se depuraron para extraer los datos demográficos de mayor interés utilizando el programa Excel<sup>®</sup>. Respecto a los pacientes con doble terapia, se obtuvieron además el número de años que llevaban con la biterapia, el tiempo transcurrido entre el inicio de la doble terapia y la

última revisión con neurología, y su estado cognitivo medido mediante la escala GDS entre ambas fechas. Para ello, se usaron los programas Diraya Prescripciones<sup>®</sup> y Diraya Estación Clínica<sup>®</sup>.

## RESULTADOS

La prevalencia de prescripción de algún fármaco para la EA en la población con edades comprendidas entre 75 y 79 años fue de un 3,8%, entre 80 y 84 años, de un 7,4%, y a partir de 85 años, de un 7,9%.

El número total de pacientes con algún fármaco para la EA prescrito fue de 2.379 (0,6% de la población total del AGS). En la tabla 1 se recogen las características demográficas de cada grupo de pacientes en función del fármaco prescrito.

El número de pacientes con algún fármaco prescrito para la EA en monoterapia fue de 2.040 (85,8% respecto al total de pacientes). El porcentaje de pacientes con donepezilo, memantina, rivastigmina y galantamina en monoterapia fue de 39,3, 35,6, 24,3 y 0,8, respectivamente.

El número de pacientes con terapia combinada (memantina y algún IACE) obtenido fue de 169 (14,2%). En la tabla 2 se recoge el porcentaje y el número de pacientes con el IACE que se combinó con memantina, las características demográficas de los pacientes y la mediana de duración de la doble terapia.

La media de años transcurridos entre el inicio de la biterapia y la última consulta con el neurólogo fue de 1,9 años (desviación estándar 1,8). Respecto al cambio que se produjo en la puntuación de la escala GDS entre ambas fechas, un 62,9% de los pacientes no sufrieron ningún cambio en la puntuación, un 32,9% incrementaron en un punto, y un 4,2% sufrieron un aumento de dos puntos en la escala GDS.

## DISCUSIÓN

La EA es la primera causa de demencia neurodegenerativa en el mundo y supone un problema sanitario de gran calibre<sup>12</sup>. La prevalencia aumenta de forma exponencial conforme la población envejece, de manera que existe una importante tendencia en los países desarrollados al incremento de esta enfermedad en gran parte de la población<sup>13</sup>.

Tal y como indican los datos publicados por la SEN en 2019, entre un 3% y un 4% de la población española con edades comprendidas entre los 75 y 79 años está diagnosticada de EA<sup>4</sup>. Este dato concuerda con el resultado de nuestro estudio (3,8%) a pesar de que la prevalencia que hemos analizado se basa en la prescripción de fármacos para la EA. Por tanto, podemos afirmar que la gran mayoría de pacientes diagnosticados de esta enfermedad al inicio son tratados tanto en monoterapia como con terapia combinada. Sin embargo, la SEN también ha publicado que la prevalencia de EA aumenta hasta el 34% en mayores de 85 años. En nuestro análisis, obtenemos que casi un 8% de los pacientes que superan esta edad están bajo tratamiento para la EA, por lo que las cifras difieren en gran medida. Este hecho se podría atribuir a que, a medida que los enfermos envejecen, la enfermedad va progresando y el deterioro cognitivo se acentúa, de manera que la utilidad de los fármacos comercializados disminuye considerablemente. Así pues, la medicación específica para la EA es retirada por su baja utilidad clínica en estadios avanzados de la enfermedad y por los potenciales efectos adversos que pueden producir<sup>14</sup>.

**Tabla 1. Número y características de los pacientes con algún IACE o memantina prescrito**

Fármaco	Donepezilo	Rivastigmina	Galantamina	Memantina
Pacientes (%)	38% (n=903)	23,5% (n=558)	1% (n=23)	37,5% (n=895)
Sexo:				
- Hombre	- 35% (n=317)	- 34,8% (n=194)	- 47,8% (n=11)	- 33,6% (n=301)
- Mujer	- 65% (n=586)	- 65,2% (n=364)	- 52,2% (n=12)	- 66,4% (n=594)
Edad (años)	80 (43-98)	81 (53-98)	81 (69-95)	82 (54-96)

Respecto a los fármacos para la EA prescritos, observamos que los más utilizados son la memantina y el donepezilo (tanto en monoterapia como combinados), seguidos de la rivastigmina. La galantamina se utiliza mucho menos en comparación con el resto de IACE, a pesar de que los ensayos clínicos han demostrado que la utilidad terapéutica y el perfil de seguridad es similar en todos ellos<sup>15,16</sup>.

Tal y como podemos observar en los resultados, todos los fármacos se han prescrito más en mujeres que en hombres, probablemente porque se ha demostrado que la enfermedad es más prevalente en el sexo femenino<sup>17</sup>, y la mediana de edad de los pacientes que tienen prescrito alguno de estos medicamentos ronda los 80 años<sup>18</sup>.

En cuanto a los pacientes con terapia combinada, representan un porcentaje relevante (casi un 15%) del total de pacientes con tratamiento para la EA. A pesar de que de nuevo el porcentaje de mujeres en este grupo es bastante superior al de hombres, la mediana de edad de los pacientes con terapia combinada es inferior a la global (78 frente a 81 años). Este hecho se debe probablemente a que la terapia combinada se recomienda en pacientes que no tengan una progresión avanzada de la enfermedad, es decir, en pacientes de menor edad<sup>19-21</sup>.

Por otro lado, llama la atención el hecho de que transcurren prácticamente 2 años desde que se instaura la doble terapia hasta que un médico especialista en neurología vuelve a revisar a los pacientes. No obstante, debemos tener en cuenta que desde marzo de 2020 hasta principios de 2021, la pandemia por el virus SARS-CoV-2 impidió que la mayoría de consultas médicas de pacientes con enfermedades crónicas se pudieran realizar, por lo que sería necesario revisar ese dato en años posteriores. Finalmente, es importante resaltar que casi un 40% de los pacientes con terapia combinada sufren un progreso en su deterioro cognitivo, medido mediante la escala GDS, desde que se instaura la doble terapia. Sin embargo, la deprescripción de los fármacos no es aplicada, por lo que los pacientes pueden sufrir los potenciales efectos adversos y la falta de efectividad de la terapia combinada en estadios avanzados de la enfermedad.

## CONCLUSIONES

La prevalencia de prescripción de fármacos para la EA en un AGS de 408.788 personas fue de un 3,8% en pacientes entre 75 y 79 años, aumentando hasta un 7,9% a partir de los 85 años. Dado que no se han encontrado datos publi-

**Tabla 2. Número y características de los pacientes con doble terapia (memantina e IACE)**

Fármaco:	
- Donepezilo	59,7% (101)
- Rivastigmina	36,7% (62)
- Galantamina	3,6% (6)
Sexo:	
- Hombre	32,5% (55)
- Mujer	67,5% (114)
Edad (años)	78 (54-96)
Duración doble terapia (años)	2,1 (0,1-11,0)

cados de prevalencia de prescripción de medicamentos, los resultados se han comparado con los últimos datos publicados por la SEN de prevalencia de la enfermedad. Los resultados concuerdan en la franja de edad entre 75 y 79 años, pero a medida que se incrementa la edad, la prevalencia de fármacos prescritos disminuye en relación al diagnóstico de la enfermedad, puesto que el déficit cognitivo se va acentuando y la eficacia de los tratamientos es inferior.

Donepezilo y memantina fueron los fármacos más prescritos, seguidos de rivastigmina y galantamina. La combinación del IACE donepezilo con memantina también fue la más utilizada dentro de la biterapia, a pesar de que no se han encontrado diferencias de eficacia ni de seguridad entre las distintas combinaciones. En nuestro estudio se ha observado que, a lo largo del tiempo que transcurre entre el inicio de la biterapia y la última consulta con neurología (aproximadamente 2 años de media), un porcentaje importante de pacientes sufre un incremento en el GDS, de manera que el deterioro cognitivo pasa a estadios más avanzados. Sin embargo, no está establecido el momento de retirada de estos tratamientos y los pacientes continúan con fármacos para la EA a pesar de que el balance beneficio-riesgo empeora con el tiempo.

*Conflicto de intereses: Las autoras declaran no tener conflicto de intereses.*

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hebert LE, Weuve J, Scherr PA, Evans DA. Alzheimer disease in the United States (2010-2050) estimated using the 2010 census. *Neurology*. 2013 May 7;80(19):1778-83.
2. Rocca WA, Petersen RC, Knopman DS, Hebert LE, Evans DA, Hall KS, et al. Trends in the incidence and prevalence of Alzheimer's disease, dementia, and cognitive impairment in the United States. *Alzheimers Dement*. 2011 Jan; 7(1):80-93.

3. Prince MJ, Wimo A, Guerchet MM, Ali GC, Wu Y-T, Prina M. World Alzheimer Report 2015 - The Global Impact of Dementia: An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. London: Alzheimer's Disease International, 2015.
4. Pérez-Menéndez, A. 21 de septiembre: Día Mundial de la Enfermedad de Alzheimer. [Internet]. Departamento de prensa de la Sociedad Española de Neurología; 2019. Disponible en: <https://www.sen.es/saladeprensa/pdf/Link280.pdf>.
5. Cummings JL, Tong G, Ballard C. Treatment Combinations for Alzheimer's Disease: Current and Future Pharmacotherapy Options. *J Alzheimers Dis*. 2019;67(3):779-794.
6. Saxena M, Dubey R. Target Enzyme in Alzheimer's Disease: Acetylcholinesterase Inhibitors. *Curr Top Med Chem*. 2019;19(4):264-275.
7. Russ TC, Morling JR. Cholinesterase inhibitors for mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Sep 12;2012(9):CD009132.
8. McShane R, Westby MJ, Roberts E, Minakaran N, Schneider L, Farrimond LE, et al. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Mar 20;3(3): CD003154.
9. Reeve E, Farrell B, Thompson W, Herrmann N, Sketris I, Magin PJ, et al. De-prescribing cholinesterase inhibitors and memantine in dementia: guideline summary. *Med J Aust*. 2019 Mar;210(4):174-179.
10. Eisdorfer C, Cohen D, Paveza GJ, Ashford JW, Luchins DJ, Gorelick PB, et al. An empirical evaluation of the Global Deterioration Scale for staging Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*. 1992 Feb;149(2):190-4.
11. García-García R, Calleja-Hernández MÁ. Discontinuation of cholinesterase inhibitor treatment in institutionalised patients with advanced dementia. *Eur J Hosp Pharm*. 2020 Jul 28;ejhpharm-2019-002106.
12. Eratne D, Loi SM, Farrand S, Kelso W, Velakoulis D, Looi JC. Alzheimer's disease: clinical update on epidemiology, pathophysiology and diagnosis. *Australas Psychiatry*. 2018 Aug;26(4):347-357.
13. Trevisan K, Cristina-Pereira R, Silva-Amaral D, Aversi-Ferreira TA. Theories of Aging and the Prevalence of Alzheimer's Disease. *Biomed Res Int*. 2019 Jun 16;2019:9171424.
14. Renn BN, Asghar-Ali AA, Thielke S, Catic A, Martini SR, Mitchell BG, Kunik ME. A Systematic Review of Practice Guidelines and Recommendations for Discontinuation of Cholinesterase Inhibitors in Dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2018 Feb;26(2):134-147.
15. Li DD, Zhang YH, Zhang W, Zhao P. Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials on the Efficacy and Safety of Donepezil, Galantamine, Rivastigmine, and Memantine for the Treatment of Alzheimer's Disease. *Front Neurosci*. 2019 May 15;13:472.
16. Tan CC, Yu JT, Wang HF, Tan MS, Meng XF, Wang C, et al. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, rivastigmine, and memantine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2014;41(2):615-31.
17. Niu H, Álvarez-Álvarez I, Guillén-Grima F, Aguinaga-Ontoso I. Prevalence and incidence of Alzheimer's disease in Europe: A meta-analysis. *Neurologia*. 2017 Oct;32(8):523-532.
18. Alzheimer's Association. 2016 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. 2016 Apr;12(4):459-509.
19. Knight R, Khondoker M, Magill N, Stewart R, Landau S. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Effectiveness of Acetylcholinesterase Inhibitors and Memantine in Treating the Cognitive Symptoms of Dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2018;45(3-4):131-151.
20. National Institute for Health and Care Excellence (UK). Dementia: Assessment, management and support for people living with dementia and their carers. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2018 Jun. (NICE Guideline, No. 97.) 11, Cholinesterase inhibitors and memantine for dementia. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536484/>.
21. Matsunaga S, Kishi T, Iwata N. Combination therapy with cholinesterase inhibitors and memantine for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014 Dec 28;18(5):pyu115.

