

MEDICAMENTOS UTILIZADOS PARA TRASTORNOS COGNITIVOS  
ANÁLISIS DE UN MILLÓN Y MEDIO DE PRESCRIPCIONES EN LA ARGENTINA

**GALENO ROJAS<sup>1, 2</sup>, IGNACIO DEMEY<sup>1</sup>, RAÚL L. ARIZAGA<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Unidad de Neurociencias Cognitivas, Instituto de Neurociencias Buenos Aires (INEBA);

<sup>2</sup>Centro de Neurología Cognitiva, Servicio de Neurología, Hospital Británico de Buenos Aires;

<sup>3</sup>Grupo de Investigación en Demencias, Federación Mundial de Neurología

**Resumen** Los costos originados por trastornos cognitivos y demencias son significativos para los sistemas de salud. Según guías nacionales e internacionales, los fármacos recomendados para su tratamiento son inhibidores de colinesterasa (donepecilo, galantamina y rivastigmina) y memantina. En la Argentina también son utilizados otros nootrópicos, galantamina, rivastigmina, vasodilatadores, vitaminas y antioxidantes. El objetivo del presente estudio es describir y comparar el patrón de prescripción de drogas para el tratamiento de trastornos cognitivos y demencias en las distintas regiones del país. Se realizó un estudio observacional retrospectivo a partir de las prescripciones (1 814 108 envases) realizadas en la práctica clínica habitual durante el segundo semestre del 2008 y el primer y segundo semestre del 2009. El trabajo fue realizado sobre la población total del Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados. Se analizaron variables demográficas, cantidad y tasa de prescripciones, presentaciones y dosis utilizadas por regiones. Considerando todo el país, memantina fue la droga más prescrita en esos períodos, con un total de 570 893 envases. Memantina, donepecilo, rivastigmina e idebenona presentaron un incremento en las tasas de prescripción 2008-2009. Analizando los cambios regionales en tasas de prescripción, la memantina aumentó en el Noroeste y Noreste argentino, la idebenona en el Noroeste y la Patagonia y el donepecilo en el Noreste. Grupos de fármacos no recomendados fueron altamente prescritos en todas las regiones del país. Algunos fueron indicados en adultos jóvenes o de mediana edad.

**Palabras clave:** Alzheimer, demencia, deterioro cognitivo, drogas antidemenciales, fármacos, farmacoepidemiología

**Abstract** *Drugs used for cognitive impairment. Analysis of 1.5 million prescriptions in Argentina.*

Cognitive impairment and dementia treatment costs are significant for health systems. According to national and international guidelines, recommended drugs for treatment of dementias are cholinesterase inhibitors (donepezil, galantamine, rivastigmine) and memantine. Despite these guidelines recommendations, other nootropics, vasodilators and antioxidants are often used in Argentina. The purpose of this study was to describe and compare the prescription pattern of commonly used drugs for the treatment of cognitive disorders and dementia in different regions of Argentina. An observational, retrospective study of 1 814 108 recipes prescribed to National Institute of Social Services for Retired and Pensioners outpatients during the second half of 2008 and the first and second half of 2009 was performed, taking in count the whole country and also different Argentina's regions. Demographic variables, quantity and rate of prescriptions, dosage forms and strengths were analyzed. Considering the entire country, memantine was the most prescribed drug in these periods (570 893 packages). An increase in the memantine, donepezil, rivastigmine and idebenone rates of prescription was observed. Prescription rate of memantine increased in the North-West and North-East regions, that of idebenone in the North-East region and Patagonia and donepezil in the North-East region. Non recommended drugs were highly prescribed in all the analyzed regions. Some of them were indicated to young and middle-aged patients.

**Key words:** Alzheimer, dementia, cognitive impairment, antidementia drugs, pharmacoepidemiology

Debido al crecimiento que están presentando a nivel mundial, los trastornos cognitivos y las demencias son considerados en la actualidad como una nueva epidemia. Esta situación se vincula fundamentalmente al envejecimiento progresivo de la población, dado que el principal

factor de riesgo para la aparición de estas entidades es la edad<sup>1</sup>.

La demencia es un síndrome que puede ser causado por diferentes etiologías, siendo la enfermedad de Alzheimer (EA) la causa más frecuente en mayores de 65 años, con aproximadamente el 60% de los casos. El segundo lugar en esta población es compartido por la demencia vascular (DV) y la demencia por cuerpos de Lewy, contándose con datos menos confiables para la frecuencia

Recibido: 30-XI-2012

Aceptado: 26-III-2013

**Dirección postal:** Dr. Raul L. Arizaga, Guatemala 5890, 1425 Buenos Aires, Argentina e-mail: raularizaga@fibertel.com.ar

real del resto de las causas, como la degeneración lobar fronto-temporal o las etiologías mixtas.

Cabe destacar que en menores de 65 años pueden presentarse otras causas de deterioro cognitivo como las tóxicas (ej. alcohol, drogas) y las traumáticas, entre otras<sup>2</sup>.

Petersen y col.<sup>3</sup> definieron una entidad llamada deterioro cognitivo leve, que representaría un estadio intermedio entre el envejecimiento normal y las demencias. Estos pacientes presentan dificultades cognitivas documentadas por test neuropsicológicos, pero preservan su independencia funcional. Con respecto al manejo farmacológico de la EA, existen en la Argentina medicamentos aprobados para su tratamiento. Los inhibidores de la colinesterasa (donepecilo, rivastigmina y galantamina) son fármacos antidemenciales aprobados por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)<sup>4</sup> y recomendados por la Sociedad Neurológica Argentina (SNA)<sup>5</sup> así como por guías internacionales<sup>6-8</sup> para el tratamiento sintomático de la EA leve a moderada. El donepecilo tiene aprobación de la *Food and Drugs Administration* (FDA)<sup>9</sup> de *Estados Unidos* para el tratamiento de la EA de grado grave desde el año 2006. El otro fármaco que se encuentra aprobado en esta población y que cuenta con recomendaciones para los pacientes con EA en estadios moderados y graves es la memantina, un antagonista de los receptores NMDA del glutamato. La Academia Americana de Neurología (AAN) y la SNA recomiendan el uso de drogas inhibidoras de colinesterasa para el tratamiento de la EA, con un nivel de evidencia clase I (Ensayos clínicos aleatorizados de buena calidad metodológica)<sup>5</sup>. La memantina cuenta con recomendaciones con similar nivel de evidencia según la SNA y la Federación Europea de Sociedades Neurológicas.

Según las guías de la AAN para la demencia en la enfermedad de Parkinson (DEP) se recomienda la utilización de donepecilo o rivastigmina (Estudios de clase II, Nivel B de recomendación) y para la demencia por cuerpos de Lewy, la rivastigmina (Estudios de clase II, Nivel B de recomendación)<sup>10</sup>. La FDA aprobó en 2006 la rivastigmina para su uso en DEP en estadios leves a moderados.

En relación con la DV, una guía publicada por la Asociación Americana de Cardiología recomienda el donepecilo para los pacientes con DV (Clase IIa; Nivel de evidencia A), galantamina para demencias de causa mixta (DV/EA) (Clase IIa; Nivel de evidencia A), estableciendo que no se cuenta en la actualidad con evidencia científica para establecer los beneficios de rivastigmina o memantina en DV (Clase IIb; Nivel de evidencia A)<sup>11</sup>.

En la actualidad no se cuenta con drogas recomendadas para el tratamiento de la sintomatología cognitiva en la degeneración lobar fronto-temporal ni en el deterioro cognitivo leve.

En forma general, el uso irracional de medicamentos es descrito como una causa de empobrecimiento de los sistemas de salud<sup>12</sup>. Por otro lado, el uso adecuado y

adaptado de las drogas recomendadas, revela un beneficio económico en los análisis de costo eficacia<sup>13</sup>.

El hecho de que el 91% de los individuos mayores de 65 años de la Argentina (aproximadamente 4 000 000 personas) tenga cobertura por la Seguridad Social del Estado a cargo del Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados (INSSJP), de aquí en más también citado como PAMI (Por una Argentina con Mayores Integrados), representa una situación claramente beneficiosa para esta población. Por ello, el detectar un uso inapropiado de los recursos sanitarios disponibles para los pacientes con trastornos cognitivos y demencia, permitiría optimizar la utilización de los presupuestos asignados a este fin. Es decir, que revelar eventuales deficiencias y/o gastos innecesarios podría contribuir a la disminución de los costos crecientes asociados al aumento progresivo en la prevalencia de los trastornos cognitivos y las demencias. Por eso, las acciones y estrategias para optimizar los patrones de tratamiento en este grupo de enfermedades resultan de extrema importancia para generar ahorros y mejoras en la distribución de los presupuestos disponibles en el sistema sanitario.

El objetivo del presente estudio es describir y comparar el patrón y las tasas de prescripción de drogas habitualmente utilizadas para el tratamiento de los trastornos cognitivos en las distintas regiones de la Argentina en la población del PAMI.

## Materiales y métodos

Se realizó un estudio observacional retrospectivo, a partir de los registros médicos de las prescripciones de recetas realizadas en régimen ambulatorio y en situación de práctica clínica habitual durante el segundo semestre de 2008 y el primer y segundo semestre de 2009. Se consideró la población total del PAMI (aproximadamente 4 000 000 personas) y la cantidad total de prescripciones (1 814 108 envases) realizadas durante el segundo semestre de 2008 y primer y segundo semestre de 2009. Se analizaron y compararon las tasas de prescripción cada 1000 afiliados a nivel regional de un grupo de medicamentos comúnmente utilizados en trastornos cognitivos y demencias en la población de PAMI durante los períodos mencionados.

Bajo las hipótesis de que: 1. existe un uso irracional de los medicamentos utilizados para el tratamiento de pacientes con deterioro cognitivo; 2. el patrón de prescripción es variable según las distintas regiones de nuestro país; y 3. las variables demográficas tienen influencia en la manera en la que se utilizan estas drogas en cada una de las regiones consideradas, el objetivo primario fue describir y comparar, en las distintas regiones de la Argentina, el patrón y las tasas de prescripción de drogas habitualmente utilizadas para el tratamiento de los trastornos cognitivos durante el segundo semestre de 2008 y el primer y segundo semestre de 2009. El objetivo secundario comparó las variables demográficas asociadas a la prescripción de cada droga utilizada para el tratamiento de los trastornos cognitivos a nivel nacional en el PAMI en el cuarto trimestre del año 2009.

El análisis de prescripción en la Argentina fue realizado según las distintas regiones del país (Fig. 1): Región del Noroeste (NOA): Jujuy, Salta, La Rioja, Tucumán, Catamarca y Santiago

del Estero; Región del Noreste (NEA): Formosa, Chaco, Misiones, Corrientes y Entre Ríos; Región de Cuyo: San Juan, San Luis y Mendoza; Región pampeana: Córdoba, Santa Fe, Buenos Aires, Capital Federal y La Pampa; y Región patagónica: Neuquén, Río Negro, Chubut, Santa Cruz y Tierra del Fuego.

En cada región se incluyeron las distintas Unidades de Gestión Local (UGL) del PAMI correspondientes, variando la cantidad de las mismas según el área considerada. Para el análisis demográfico se seleccionaron las variables de edad y sexo. Con relación a las drogas consideradas se analizaron: cantidad de prescripciones por droga, tasa de prescripción cada 1000 afiliados, número de envases recetados por droga y tipos de presentaciones. Como parte de un análisis preliminar, se calcularon las dosis totales prescriptas en miligramos en el último trimestre del año 2009. La tasa de prescripción (TP) fue obtenida mediante la siguiente fórmula:  $TP = \text{número de envases recetados} \cdot 100 / \text{población UGL}$ .

Para el presente trabajo, se seleccionaron principios activos de interés de la base de datos del PAMI dentro de aquellos disponibles para cada semestre. Se consideraron para el

análisis: aniracetam, bifemelano, citicolina (y sus asociaciones con nimodipina), donepecilo, galantamina, ginkgo biloba (y sus asociaciones), idebenona, memantina, complejo de vitaminas-aminocidos y rivastigmina.

Este estudio fue realizado acorde a la normativa de las Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización, última revisión de 1964 de la Declaración de Helsinki, y ha sido aprobado por el Comité de Revisión Institucional del Hospital Británico de Buenos Aires, no encontrando objeciones éticas para su desarrollo. El manejo de los datos disponibles fue llevado a cabo sin conexión con los informes personales de los pacientes, respetándose en todo momento la confidencialidad procurando no afectar su vulnerabilidad ni sus derechos.

Los análisis estadísticos realizados consistieron en análisis descriptivos univariantes, tablas de contingencia para las variables cualitativas y valores de media y desviación estándar (DS) para las variables cuantitativas. Para la comparación de tasas entre las UGL de las diferentes regiones se utilizaron pruebas no paramétricas (test de Kruskal-Wallis y sus correspondientes *post hoc* con test de Mann-Whitney). Los análisis mencionados fueron llevados a cabo mediante la versión 12.0 del software SPSS (SPSS Inc, Chicago, IL)

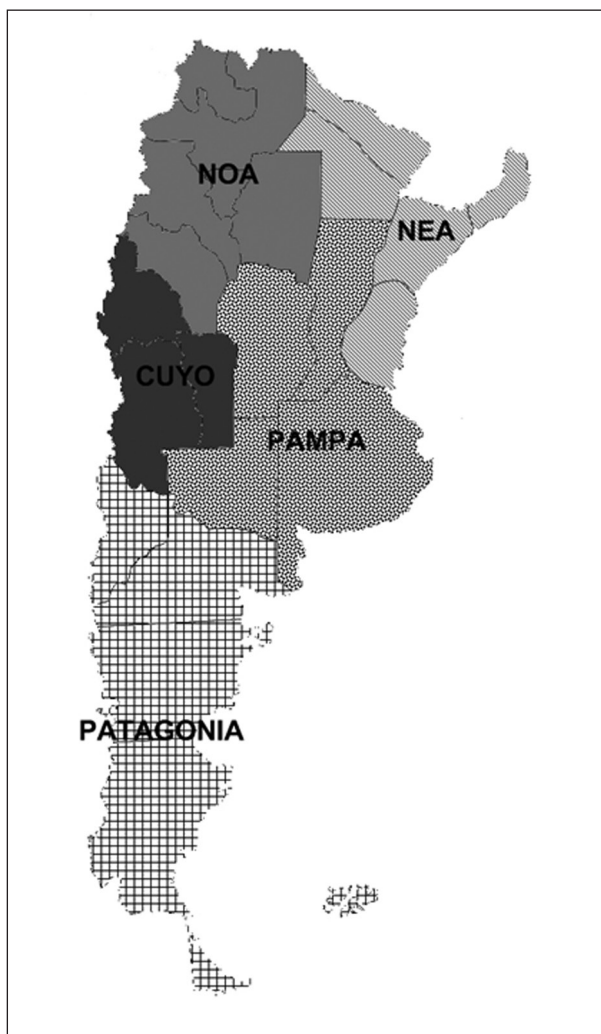


Fig. 1.— Regiones analizadas de la Argentina. NOA: Región del Noroeste argentino. NEA: Región del Noreste argentino.

## Resultados

Sobre la población total del PAMI (2008: total de afiliados 3 936 542, 2009: total de afiliados 3 868 294) se calculó la cantidad total de envases de las drogas analizadas prescriptos, que fueron en el segundo semestre del año 2008: 501 410; en el primer semestre del 2009: 626 943; y en el segundo semestre del 2009: 685 755, lo que sumó un total de 1 814 108 envases recetados durante todo el período.

A nivel país, la memantina fue la droga más prescrita, con un total de 570 893 envases en los períodos analizados. En la Tabla 1 se presentan las TP para cada una de las drogas utilizadas en la Argentina. Se describen las medianas y los rangos para el segundo semestre del año 2008 y primer y segundo semestre del 2009. El patrón de uso fue variable para cada droga y en cada región del país ( $p < 0.05$ ). En esta misma tabla se mencionan los datos que no estuvieron disponibles. En la Tabla 2 se describe el análisis comparativo del perfil de prescripción entre las distintas regiones de la Argentina.

En las Tablas 3 a 7 puede observarse el número de envases recetados (por orden de prescripción), el promedio de edad, la frecuencia de género, y las formas farmacéuticas utilizadas para cada una de las drogas. Analizando los envases prescriptos durante el cuarto trimestre de 2009, la memantina fue más recetada en la región Pampeana (59 425 envases) y Patagonia (1732 envases). En el mismo período, citicolina fue la droga más prescrita en NOA (4 587 envases) y NEA (5 784 envases), y donepecilo fue la más utilizada en la región de Cuyo (9 586 envases).

Citicolina fue una droga altamente prescrita, cuya TP se mantuvo sin diferencias entre las regiones en los semestres analizados. Para esta droga también se ana-

TABLA 1.- Tasas de prescripción de las drogas para trastornos cognitivos en la Argentina según los semestres analizados

País n=36 UGL	2do semestre 2008*	1er semestre 2009*	2do semestre 2009*
Memantina	34.19 (8.07-64.53)	47.31 (11.89-86.95)	58.08 (15.87-105.84)
Nimodipina citicolina	21.85 (1.05-45)	ND	ND
Donepecilo	18.07 (4.86-41.09)	24.17 (5.47-50.5)	26.37 (6.53-59.43)
Idebenona	12.57 (4.48-37.71)	15.82 (5.51-42.57)	16.52 (5.6-44.45)
Citicolina - Dihidroergotoxina	5.81 (1.09-23.75)	ND	ND
Citicolina*	4.27 (0-46.64)	35.86 (2.64-131.45)	37.45 (7.65-136.58)
Bifemelano	3.12 (0-12.5)	2.63 (0-12.36)	2.46 (0-12.89)
Rivastigmina	2.66 (0-21.62)	3.62 (0-23.37)	4.09 (0-21.5)
Galantamina	2.29 (0-8.82)	2.63 (0-10.5)	2.55 (0-11)
Idebenona nimodipina	1.87 (0-8.5)	ND	ND
Aniracetam	0.24 (0-2.84)	0.23 (0-2.85)	0.29 (0-2.72)
Vit. B Aminoácidos	ND	2.33 (0.26-5.24)	2.28 (0.52-5.74)
Gingko biloba ND	6.72 (2.11-16.36)	7.14 (2.00-16.27)	

UGL: Unidades de Gestión Local; \*Los datos numéricos corresponden a la mediana (rango) de la tasa obtenida (envases/población UGL\*1000); \*Los valores discordantes de citicolina corresponden a los datos disponibles en PAMI; ND: los datos no estuvieron disponibles para el semestre considerado.

TABLA 2.- Análisis comparativo del perfil de prescripción para cada droga entre las distintas regiones de la Argentina. Se presentan los resultados significativos de los semestres estudiados

2°. 2008*	Región	N	Rango Medio	p <sup>&amp;</sup>	Post hoc <sup>#</sup>
Bifemelano	Noroeste	6	15.67	0.04	Pampa - Patagonia 0.006 Cuyo - Patagonia 0.036
	Noreste	6	19.17		
	Pampa	16	21.13		
	Cuyo	3	28.00		
	Patagonia	5	7.00		
Donepecilo	Noroeste	6	11.17	0.00	Pampa - Noroeste 0.006 Pampa - Noreste 0.049 Pampa - Patagonia 0.000 Cuyo - Patagonia 0.036
	Noreste	6	15.33		
	Pampa	16	25.13		
	Cuyo	3	22.33		
	Patagonia	5	7.60		
Idebenona	Noroeste	6	11.50	0.00	Pampa - Noroeste 0.001 Pampa - Patagonia 0.000 Cuyo- Noroeste 0.024 Cuyo - Patagonia 0.036
	Noreste	6	15.00		
	Pampa	16	25.13		
	Cuyo	3	24.67		
	Patagonia	5	6.20		
Memantine	Noroeste	6	11.83	0.05	Pampa - Noroeste 0.04 Pampa - Noreste 0.021
	Noreste	6	12.83		
	Pampa	16	23.38		
	Cuyo	3	25.00		
	Patagonia	5	13.80		
Rivastigmina	Noroeste	6	15.83	0.02	Noroeste - Noreste 0.041 Pampa - Noroeste 0.033 Pampa - Noreste 0.001
	Noreste	6	7.83		
	Pampa	16	24.06		
	Cuyo	3	20.00		
	Patagonia	5	15.80		

(continúa)

(continuación de página anterior)

1°. 2009*	Región	N	Rango Medio	p <sup>&amp;</sup>	Post hoc#
Bifemelano	Noroeste	6	16.83	0.03	Pampa - Patagonia 0.004 Cuyo - Patagonia 0.036
	Noreste	6	19.50		
	Pampa	16	20.69		
	Cuyo	3	28.67		
	Patagonia	5	6.20		
Rivastigmina	Noroeste	6	13.67	0.03	Pampa - Noroeste 0.008 Pampa - Noreste 0.003
	Noreste	6	9.50		
	Pampa	16	24.13		
	Cuyo	3	19.67		
	Patagonia	5	16.40		
Donepecilo	Noroeste	6	11.17	0.01	Pampa - Noroeste 0.013 Pampa - Patagonia 0.000 Cuyo - Patagonia 0.036
	Noreste	6	15.67		
	Pampa	16	24.63		
	Cuyo	3	24.00		
	Patagonia	5	7.80		
Gingko biloba	Noroeste	6	10.50	0.03	Pampa - Noroeste 0.002 Pampa - Cuyo 0.008
	Noreste	6	19.00		
	Pampa	16	23.94		
	Cuyo	3	8.33		
	Patagonia	5	16.20		
Idebenona	Noroeste	6	13.50	0.02	Pampa - Noroeste 0.033 Pampa - Patagonia 0.002 Cuyo - Patagonia 0.036
	Noreste	6	17.00		
	Pampa	16	23.56		
	Cuyo	3	23.33		
	Patagonia	5	7.20		
2°. 2009*	Región	N	Rango Medio	p <sup>&amp;</sup>	Post hoc#
Bifemelano	Noroeste	6	17.33	0.02	Pampa - Patagonia 0.001 Cuyo - Patagonia 0.036
	Noreste	6	19.17		
	Pampa	16	20.81		
	Cuyo	3	29.00		
	Patagonia	5	5.40		
Rivastigmina	Noroeste	6	13.50	0.05	Pampa - Noroeste 0.001 Pampa - Noreste 0.001
	Noreste	6	10.00		
	Pampa	16	23.63		
	Cuyo	3	22.33		
	Patagonia	5	16.00		
Donepecilo	Noroeste	6	11.33	0.01	Pampa - Noroeste 0.021 Pampa - Patagonia 0.000 Cuyo - Patagonia 0.036
	Noreste	6	16.50		
	Pampa	16	24.19		
	Cuyo	3	25.00		
	Patagonia	5	7.40		
Gingko biloba	Noroeste	6	10.67	0.03	Pampa - Noroeste 0.006 Pampa - Cuyo 0.014
	Noreste	6	19.67		
	Pampa	16	23.63		
	Cuyo	3	8.00		
	Patagonia	5	16.40		
Vit B. Aminoácidos	Noroeste	6	25.67	0.03	Noroeste - Pampa 0.033 Noroeste - Patagonia 0.009 Noreste - Pampa 0.049 Cuyo - Patagonia 0.036
	Noreste	6	24.50		
	Pampa	16	14.31		
	Cuyo	3	25.67		

\*Tasa: envases/ población UGL \*1000; Datos analizados con estadística no paramétrica; comparación entre las regiones con (&) test de Kruskal-Wallis y sus correspondientes post hoc con (#) test de Mann-Whitney .  
DHE: dihidroergotoxina. VIT B: vitaminas.



TABLA 3.– Variables demográficas asociadas a la prescripción de la región Noroeste argentino en el 4to. trimestre de 2009

Monodroga	n	Edad	Sexo fem %*	Tipos de presentaciones usadas	Total mg dispensados en el trimestre
Citicolina	4.587	77.43 (8.8) 78 (14-101)	70.0	1000 mg iny.a.x 1 gts.x 30 ml	7094.01 (5467.14) 6000 (1000-52500)
Memantina	3.655	78.07 (8.34) 79 (1-101)	68.6	10 mg comp.rec.ran.x 30 sol.oral x 30 ml	616.53 (468.15) 400 (0-4200)
Donepecilo	1.410	78.45 (7.47) 79 (43-99)	65.9	10 mg comp.rec.ran.x 20 5 mg comp.x 30	482.33 (356.88) 300 (70-3600)
Idebenona	1.392	78.14 (9.25) 79 (16-102)	73.8	100 mg grag.x 15 comp.x 60	2691.1 (1975.93) 2700 (600-16200)
Ginkgo Biloba	453	77.64 (8) 77 (53-101)	75.7	comp.rec.x 30 grag.x 60	3307.72 (2611) 2400 (600-24000)
Vitaminas-. aminoácidos	396	72.33 (12.83) 74 (11-99)	71.5	comp.x 20 jbe.x 200 ml	ND
Bifemelano	363	78.75 (9.43) 80 (40-102)	75.8	50 mg comp.rec.x 30 50 mg comp.x 60	3433.88 (2261.19) 3000 (1500-13500)
Rivastigmina	145	78.46 (8.04) 80 (43-93)	62.8	1.5 mg caps.x 28 9 mg parches x 30	244.84 (212.41) 168 (42-1134)
Galantamina	109	79.04 (7.46) 79 (60-92)	65.1	12 mg comp.rec.x 56 8 mg comp.x 56	678.16 (682.77) 448 (56-5376)
Aniracetam	17	81 (8.13) 81 (66-93)	70.6	750 mg comp.x 30 750 mg comp.x 60	52941.17 (30748.92) 45000 (22500-135000)

Datos numéricos expresados en media (desvío estándar) y mediana (mínimo-máximo). ND: Dato no disponible. Fem: Femenino. \*p < 0.05. Comp: Comprimidos. Rec: recubiertos. Ran: ranurados. Jbe: Jarabe. Caps: cápsulas. Sol: Solución. Grag: Grageas. Iny A: Ampollas inyectables. Gts: Gotas.

TABLA 4.– Variables demográficas asociadas a la prescripción de la región Noreste en el 4to. trimestre de 2009

Monodroga	n	Edad	Sexo fem %*	Tipos de presentaciones usadas	Total mg dispensados en el trimestre
Citicolina	5.784	77.88 (9.07) 78 (1-102)	71.16	1000 mg iny.a.x 1 gts.x 30 ml	8264.17 (6787.43) 6000 (1000-60000)
Memantina	4.988	77.78 (8.36) 78 (1-109)	72.79	10 mg comp.rec.ran.x 30 sol.oral x 30 ml	635.59 (458.28) 560 (0-6720)
Donepecilo	2.621	78.05 (7.76) 78 (2-100)	70.24	10 mg comp.rec.ran.x 20 5 mg comp.x 30	466.77 (338.02) 300 (70-3600)
Idebenona	2.001	77.91 (8.74) 78 (17-101)	73.71	100 mg grag.x 15 comp.x 60	2979.64 (2155.16) 2700 (600-15000)
Ginkgo Biloba	1.034	76.75 (8.9) 77 (2-101)	73.89	comp.rec.x 30 grag.x 60	3536.75 (2544.98) 2400 (600-16800)
Bifemelano	520	79.04 (8.44) 79 (30-100)	76.54	50 mg comp.rec.x 30 50 mg comp.x 60	4055.76 (2687.79) 3000 (1500-15000)
Vitaminas-. aminoácidos	472	72.4 (11.62) 73 (12-101)	75.64	comp.x 20 jbe.x 200 ml	ND
Galantamina	297	78.7 (7.07) 79 (59-99)	69.70	12 mg comp.rec.x 56 8 mg comp.rec.x 56	710.46 (587.04) 448 (56-3584)
Rivastigmina	173	78.11 (7.04) 79 (46-95)	66.47	1.5 mg caps.x 28 9 mg parches x 30	270.72 (277.17) 168 (42-1620)
Aniracetam	32	77.65 (9.93) 80 (47-99)	68.75	750 mg comp.x 30 750 mg comp.x 60	49921.87 (33681.88) 45000(22500-135000)

Datos numéricos expresados en media (desvío estándar) y mediana (mínimo-máximo). Referencias: ND: Dato no disponible. fem: Femenino. \*p < 0.05. Comp: Comprimidos. Rec: recubiertos. Ran: ranurados. Jbe: Jarabe. Caps: cápsulas. Sol: Solución. Grag: Grageas. Iny A: Ampollas inyectables. Gts: Gotas.

TABLA 5.– Variables demográficas asociadas a la prescripción de la Región Pampeana en el 4to. trimestre de 2009

Monodroga	n	Edad	Sexo fem %*	Tipos de presentaciones usadas	Total mg dispensados en el trimestre
Memantina	59.425	78.9 (7.78) 79 (0-106)	70.41	10 mg comp...rec.ran.x 30 sol.oral x 30 ml	649.59 (454.42) 560 (0-6720)
Citicolina	33.006	79.20 (8.23) 80 (0-103)	71	1000 mg iny.a.x 1 gts.x 30 ml	7916.17 (5813) 6000 (1000-82500)
Donepecilo	21.339	79.55 (7.22) 80 (13-103)	70.23	10 mg comp...rec.ran.x 20 5 mg comp.x 30	453.16 (301.87) 300 (70-3300)
Idebenona	14.691	79.88 (8.25) 80 (0-106)	75.81	100 mg grag.x 15 comp.x 60	2990.32 (2048.65) 2700 (600-48000)
Ginkgo Biloba	7.635	78.40 (8.5) 79 (0-102)	75	comp.rec.x 30 Grag.x 60	3751.19 (2688.87) 2400 (600-28800)
Rivastigmina	2.958	79.23 (6.87) 80 (33-101)	68	1.5 mg caps.x 28 9 mg parches x 30	371.57(391.976) 252 (42-3240)
Bifemelano	2.754	79.84 (8.39) 80 (41-102)	74.32	50 mg comp.rec.x 30 50 mg comp.x 60	3826.79 (2406.39) 3000 (1500-18000)
Galantamina	2.016	79.73 (7.34) 80 (38-99)	71.11	12 mg comp.rec.x 56 8 mg comp.x 56	662.61 (554.63) 448 (56-4480)
Vitaminas- aminoácidos	1.999	74.4 (11.14) 76 (0-100)	76.21	comp.x 20 jbe.x 200 ml	ND
Aniracetam	369	78.57 (10) 80 (11-99)	67.33	750 mg comp.x 30 750 mg comp.x 60	55459.45(34628.66) 45000 (22500-225000)

Datos numéricos expresados en media (desvío estándar) y mediana (mínimo-máximo). Referencias: ND: Dato no disponible. fem: Femenino. \* p < 0.05. Comp: Comprimidos. Rec: recubiertos. Ran: ranurados. Jbe: Jarabe. Caps: cápsulas. Sol: Solución. Grag: Grageas. Iny A: Ampollas inyectables. Gts: Gotas.

lizaron asociaciones con dihidroergotoxina y nimodipina. Respecto de galantamina, la TP no mostró diferencias entre las regiones en los semestres analizados. Este inhibidor de colinesterasa fue el menos recetado en cada una de las regiones. Por otro lado, para bifemelano existió un mayor uso en Cuyo y en la Pampa respecto de la Patagonia, y este perfil se mantuvo en los 3 trimestres analizados. Donepecilo fue el inhibidor de colinesterasa mayormente prescrito en todas las regiones, siendo en Cuyo la droga más utilizada; en el segundo semestre del año 2008 se observó un mayor uso en la Pampa que en NOA, NEA y Patagonia, así como en Cuyo que en Patagonia. Para los 1° y 2° semestres del 2009 se advirtió un similar perfil, pero sin diferencias entre NEA y Pampa. Esta evolución se asoció a un aumento en la prescripción de donepecilo en NEA durante el año 2009. Dentro de las drogas no recomendadas<sup>5</sup>, la idebenona fue uno de los principios activos más prescritos, siendo que en el 2° semestre del 2008 se utilizó más en la Pampa que en NOA y Patagonia y más en Cuyo que en el NOA y Patagonia. En el 1° semestre 2009, el perfil fue similar en la Pampa, pero respecto a Cuyo solo hubo diferencias con la Patagonia. Para el 2° semestre 2009, y luego de

un crecimiento de la tasa de prescripción de idebenona en NOA y Patagonia, no hubo diferencias significativas entre las regiones. Además, se registró su asociación con nimodipina, pero no hubo diferencias de prescripción entre las regiones con esta asociación. Memantina fue la droga más prescrita a nivel país en todos los semestres. Se utilizó más en la Pampa que en NOA y NEA durante el 2° semestre 2008. Durante todo el año 2009, y luego de un crecimiento de su tasa de prescripción en NOA y NEA, no hubieron diferencias significativas entre las regiones. Rivastigmina: en el 2° semestre 2008 se utilizó menos en el NEA que en el NOA y en la región Pampa. En los semestres posteriores aumentó la tasa de prescripción en la región NEA. No obstante, durante 2009 persistió un mayor uso en la Pampa que en NOA y NEA. La asociación de vitaminas con aminoácidos está compuesta de los principios activos de tiamina, piridoxina, cianocobalamina, L-glutamina, DL-fosforilserina, L-asparagina, L-arginina y glicina. En el primer semestre de 2009 no se encontraron diferencias entre las regiones. En el segundo semestre de 2009 se observó una mayor tasa de utilización en NOA que en la Pampa y la Patagonia, en NEA que en la Pampa y en Cuyo que en Patagonia. Este cambio se

TABLA 6.– Variables demográficas asociadas a la prescripción de la Región Cuyo en el 4to. trimestre de 2009

Monodroga	n	Edad	Sexo fem %*	Tipos de presentaciones usadas	Total mg dispensados en el trimestre
Donepecilo	9.586	79.21 (7.21)	70.81	10 mg comp.rec.ran.x 20	468.85 (313.9)
		80 (20-100)		5 mg comp.x 30	300 (70-3300)
Memantina	5.254	78.86 (7.62)	69.6	10 mg comp.rec.ran.x 30	599.54 (410.52)
		79 (2-101)		sol.oral x 30 ml	400 (0-4200)
Citicolina	3.589	78.31 (8.13)	69.1	1000 mg iny.a.x 1	6773.68 (5154.54)
		79 (25-102)		gts.x 30 ml	6000 (1000-90000)
Idebenona	1.291	79.16 (8.78)	73.31	100 mg grag.x 30	2688.2 (1818.93)
		80 (2-100)		comp.x 60	2700 (600-12000)
Ginkgo Biloba	420	77.13 (8.38)	75	comp.rec.x 30	3143.33 (2270.98)
		78 (47-96)		grag.x 60	2400 (600-12000)
Bifemelano	410	79.99 (7.24)	72.2	50 mg comp.rec.x 30	3746.34 (2438.04)
		80 (56-99)		50 mg comp.x 60	3000 (1500-18000)
Vitaminas-. aminoácidos	293	71.35 (14.1)	72.7	comp.x 20	ND
		74 (9-98)		jbe.x 200 ml	ND
Rivastigmina	215	78.5 (6.78)	66.5	1.5 mg caps.x 28	219.32 (218.266)
		80 (56-100)		9 mg parches x 30	168 (42-1080)
Galantamina	206	79.38 (6.11)	68	12 mg comp.rec.x 56	664.93 (528.38)
		80 (60-93)		8 mg comp.rec.x 56	448 (56-3584)
Aniracetam	65	78.26 (8.62)	69.2	750 mg comp.x 30	46384.61 (26645.2)
		80 (58-97)		750 mg comp.x 60	45000 (22500-135000)

Datos numéricos expresados en media (desvío estándar) y mediana (mínimo-máximo). ND: Dato no disponible. fem: Femenino. \*p < 0.05. Comp: Comprimidos. Rec: recubiertos. Ran: ranurados. Jbe: Jarabe. Caps: cápsulas. Sol: Solución. Grag: Grageas. Iny A: Ampollas inyectables. Gts: Gotas.

TABLA 7.– Variables demográficas asociadas a la prescripción de la Región Patagonia en el 4to. trimestre de 2009

Monodroga	n	Edad	Sexo fem %*	Tipos de presentaciones usadas	Total mg dispensados en el trimestre
Memantina	1.732	79.2 (7.65)	67.6	10 mg comp.rec.ran.x 30	723.16 (547.81)
		80 (19-101)		sol.oral x 30 ml	ND
Citicolina	871	77.79 (9.46)	70.11	250 mg comp.rec.x 30	8343.28 (6493.17)
		79 (8-99)		gts.x 30 ml	6000 (1000-50000)
Donepecilo	488	79.07 (7.35)	65	10 mg comp.rec.ran.x 20	437.97 (312.65)
		80 (55-96)		5 mg comp.x 30	300 (70-1800)
Idebenona	446	78.2 (8.4)	67.9	100 mg grag.x 15	2821.24 (1980.81)
		79 (50-97)		comp.x 60	2700 (600-9000)
Ginkgo Biloba	363	78.01 (7.99)	70	comp.rec.x 30	3714.6 (2915.85)
		79 (42-95)		grag.x 60	2400 (600-16800)
Rivastigmina	185	80.18 (7.16)	61.1	1.5 mg caps.x 28	550.41 (467.36)
		81 (55-97)		9 mg parches x 30	504 (42-2160)
Vitaminas-. Aminoácidos	111	73.94 (8.23)	69.4	comp.x 20	ND
		74 (51-94)		jbe.x 200 ml	ND
Galantamina	78	80.17 (6.89)	56.44	12 mg comp.rec.x 56	814.15 (630.84)
		80 (61-95)		8 mg comp.rec.x 56	672 (56-3360)
Bifemelano	42	81.33 (8.35)	73.8	50 mg comp.rec.x 30	4000 (2705)
		81.5 (55-95)		50 mg comp.x 60	3000 (1500-15000)
Aniracetam	22	80.63 (6.68)	90.9	750 mg comp.x 30	40909.09 (21554.82)
		80 (68-96)		750 mg comp.x 60	45000 (22500-90000)

Datos numéricos expresados en media (desvío estándar) y mediana (mínimo-máximo). Referencias: ND: Dato no disponible. fem: Femenino. \*p < 0.05. Comp: Comprimidos. Rec: recubiertos. Ran: ranurados. Jbe: Jarabe. Caps: cápsulas. Sol: Solución. Grag: Grageas. Iny A: Ampollas inyectables. Gts: Gotas.



interpretó como relacionado a una menor prescripción de este compuesto en Pampa y Patagonia y a una mayor prescripción en Cuyo durante 2009. En líneas generales, se detectó que este medicamento es utilizado en poblaciones más jóvenes que el resto de las drogas (ANOVA de edad entre las drogas  $p < 0.05$ ).

## Discusión

El presente es un análisis epidemiológico, durante 3 semestres consecutivos, de los medicamentos utilizados para el tratamiento de los trastornos cognitivos en la Argentina, teniendo en cuenta la población total del PAMI. Como se sospechaba en la hipótesis planteada, existen significativas diferencias regionales en los perfiles de prescripción de estas drogas en la Argentina, así como una alta tasa de prescripción de medicamentos que no cuentan con recomendaciones nacionales o internacionales. Si bien resulta difícil explicar las posibles causas de estos resultados, podrían interpretarse como secundarios a cambios culturales, educativos y de experiencia. Cabe mencionar que el costo de los principios activos incluidos en el presente análisis es diferente, por lo tanto los resultados observados también podrían relacionarse a un distinto acceso económico en cada región.

Por otro lado, y con relación al análisis por edad, luego de considerar las medianas y los rangos en que se prescribe cada droga, puede concluirse que se han utilizado medicamentos en grupos etarios inapropiados, utilización también referida como uso fuera de prospectos de los medicamentos, o uso *off label*. A manera de ejemplo de esta situación, puede mencionarse que se detectó la prescripción de memantina y de complejos de vitaminas-aminoácidos en pacientes menores de 20 años de edad.

Se evidenció que las mujeres recibieron más medicamentos para los trastornos cognitivos que los hombres. Este resultado podría atribuirse a las variables demográficas de cada región, así como en el país se observa un progresivo menor índice de masculinidad en los grupos etarios más avanzados<sup>14</sup>. Este hallazgo también puede vincularse a la existencia de un mayor deterioro cognitivo en mujeres, como fuera publicado previamente en los estudios de Rojas G<sup>15</sup> y Arizaga RL<sup>1</sup>.

Los inhibidores de colinesterasa y la memantina son los medicamentos aprobados por la mayoría de las agencias regulatorias y los recomendados por guías nacionales<sup>5</sup> e internacionales para el tratamiento de la EA y otras demencias<sup>16-19</sup>. Cabe destacar que no hay hasta la fecha recomendaciones a favor de la prescripción de idebenona, ginkgo biloba, aniracetam, piracetam, bife-melano, citicolina, complejos de vitaminas-aminácidos y nimodipina. Con relación a la idebenona, este fármaco se encuentra aprobado en países de alta vigilancia sanitaria como Canadá para el manejo sintomático de la ataxia de

Friedreich en altas dosis<sup>20</sup>. Los medicamentos del grupo ergolínicos utilizados en nuestra serie, también conocidos como vasodilatadores cerebrales, no son recomendados en una revisión de Cochrane para el tratamiento del deterioro cognitivo<sup>21</sup>.

En la Argentina los costos del tratamiento farmacológico de las demencias son significativos para los sistemas de salud. Recientemente se publicaron los costos directos anuales, que fueron US\$ 4 625 para la EA, US\$ 4 924 para el deterioro cognitivo frontotemporal y US\$ 5 112 para la DV. Con respecto al tratamiento farmacológico, se encontró que la EA, la demencia frontotemporal y la DV producían un gasto trimestral de US\$ 179.76, US\$ 193.54 y US\$ 144.69 respectivamente. En el análisis *post hoc* la EA presentaba mayores gastos en medicaciones antidemenciales<sup>22</sup>. Al discriminar por la gravedad del estadio de la enfermedad, los costos directos anuales de la EA se presentaban desde US\$ 3 420 en los casos leves a US\$ 9 657 en los graves, alcanzando los US\$ 14 447 anuales en los casos institucionalizados. Según este trabajo, la mayoría de los costos directos fueron asumidos por la familia<sup>23</sup>. Las drogas recomendadas por guías nacionales<sup>5</sup> e internacionales para el tratamiento de la EA y otras demencias (inhibidores de la colinesterasa y memantina) no se encuentran incluidas dentro del Programa Médico Obligatorio (PMO. Medicamentos del Anexo I de la Resolución 939/00 MS) de la Argentina<sup>24</sup>. En vista de lo citado anteriormente y con relación a los montos alcanzados a nivel mensual y anual en el tratamiento de estos pacientes, el uso irracional de medicamentos para el deterioro cognitivo y las demencias puede ser una causa de empobrecimiento para los sistemas de salud (Estado, coberturas médicas privadas y obras sociales), así como para los pacientes y sus familias. Recientemente se publicó que la mayoría de los pacientes en países de bajos y medianos ingresos no puede obtener los fármacos para la EA, y que los costos de los medicamentos para la EA en la Argentina son mayores al ser comparados con los de países con altos ingresos económicos<sup>25</sup>.

En la población analizada y dentro del grupo de drogas incluidas, la memantina fue el principio activo más utilizado en los 3 semestres analizados. Se ha informado<sup>12</sup> en nuestro país que la memantina fue la droga más prescrita en una muestra de pacientes que consultaron por deterioro cognitivo. En ese estudio, los pacientes ( $n = 313$ ) que consultaron recibían un promedio de 2.84 fármacos/día, y el 20% se encontraba en tratamiento con al menos una droga antidemencial (9.85% memantina, 6.38% donepecilo y el 4% nootrópicos, vasodilatadores cerebrales o antioxidantes). El 12.76% de pacientes con deterioro cognitivo leve estaban recibiendo tratamiento con antidemenciales.

Asimismo, dentro de los resultados obtenidos en el presente trabajo debe resaltarse la alta tasa de prescripción de principios activos que no han demostrado eficacia en distintos ensayos clínicos y que no cuentan con recomendaciones

de sociedades científicas nacionales o internacionales para su utilización en pacientes con deterioro cognitivo. Son escasas las publicaciones internacionales que han analizado el patrón de prescripción de los fármacos antidemenciales, y los estudios farmacoepidemiológicos realizados han empleado distintas metodologías. A diferencia de lo observado en el presente estudio, en Australia<sup>26</sup> y Sudáfrica<sup>27</sup> la droga más prescrita fue donepecilo. En Italia<sup>28</sup>, España<sup>29</sup> y Canadá<sup>30</sup> los inhibidores de la colinesterasa fueron las drogas más prescritas, pero en dichos estudios no se describió completamente el uso de otros fármacos antidemenciales como nootrópicos y vasodilatadores.

Dentro de las limitaciones del presente trabajo debe mencionarse que el análisis se realizó sobre prescripciones médicas, no evaluándose a los pacientes, ni disponiéndose de las indicaciones o los diagnósticos para las cuales fueron realizadas cada una de las prescripciones. Algunos de los medicamentos analizados tienen indicaciones que no son exclusivamente en trastornos cognitivos, como el ginkgo biloba en enfermedad vascular periférica. Asimismo, la Vitamina B tiene indicaciones en neuropatía y ante problemas hematológicos, y la idebenona en ocasiones se utiliza en cuadros de inestabilidad o vértigo. Otra limitación del estudio es que no se contó con datos, en la totalidad de los semestres estudiados, de algunas de las drogas analizadas (ej. ginkgo biloba en el segundo semestre de 2008).

Dentro de las fortalezas del estudio debe destacarse que no se analizó una muestra sino la población completa del PAMI consistente en casi 4 000 000 de pacientes de toda la Argentina durante 3 semestres sucesivos, permitiendo analizar la modificación de la trayectoria prescriptiva, incluyendo de este modo un gran número de profesionales y pacientes así como de envases recetados.

La educación médica es el factor esencial para la modificación de conductas prescriptivas, teniendo como objetivo un enfoque terapéutico adecuado, actualizado y la optimización de los recursos de los sistemas de salud. Durante 2008 y 2009, miembros del Grupo de Investigación en Demencias de la Federación Mundial de Neurología (GID-FMN) realizó cursos, entrenamientos y encuentros dirigidos a profesionales de la salud, procurando actualizar la información sobre las drogas recomendadas en cada tipo y estadio de las diferentes causas de demencia. De manera complementaria, el PAMI utilizó dicha información en reuniones nacionales, regionales y locales con funcionarios de las diferentes UGL.

El uso racional de medicamentos implica tener un conocimiento actualizado de las guías internacionales, así como de las normativas dadas por las agencias regulatorias estatales en lo que respecta a diferentes aspectos, como el uso fuera de prospectos de los medicamentos y las advertencias de seguridad (en inglés *Black Box Warning*). Una correcta utilización de los recursos disponibles también significa integrar lo mencionado con

conocimientos de la medicina basada en evidencia, para evitar, por ejemplo, los sesgos de la propaganda médica<sup>32</sup>. La experiencia clínica es el tercer pilar a considerar: los pacientes con deterioro cognitivo se presentan con síndromes complejos y la combinación de estos medicamentos requiere una adecuada formación previa. Finalmente, el profesional prescriptor debe tener presente el costo de los medicamentos y el contexto económico de cada paciente.

La optimización del tratamiento farmacológico de los pacientes con trastornos cognitivos y demencia implica un cambio sustancial en las políticas sanitarias regionales y globales. Mediante la educación médica y la actualización de los conocimientos es posible modificar de manera gradual conductas prescriptivas que no resultan óptimas para el manejo clínico del paciente ni para la correcta administración de recursos de los sistemas de salud. Únicamente con una adecuada disposición del recurso humano y financiero será posible enfrentar el crecimiento futuro de este tipo de enfermedades, situación que tendrá un significativo impacto sanitario en los próximos años, tanto en la Argentina como a nivel global.

**Agradecimientos:** A Luciano DI Cesare, María T. Ithurburu, Luciano Codevilla y Victoria Grisolia (PAMI). A los miembros del grupo de la Federación Mundial de Neurología (GID-FMN) Jorge Campos, Diego Sarasola y Cecilia Fernández.

**Conflictos de intereses:** Los autores no recibieron subsidios ni otro tipo de financiación para la confección y publicación del presente manuscrito. Las opiniones descriptas pertenecen a los autores del presente manuscrito y no representan una opinión de sus instituciones de trabajo.

## Bibliografía

1. Arizaga RL, Gogorza RE, Allegri RF, et al. Deterioro cognitivo en mayores de 60 años en Cañuelas (Argentina). Resultados del Piloto del Estudio Ceibo (Estudio Epidemiológico Poblacional de Demencia). *Rev Neurol Arg* 2005; 30: 83-90.
2. Van der Flier WM, Scheltens P. Epidemiology and risk factors of dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 2-7.
3. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, et al. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56: 1133-42.
4. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). En: <http://www.anmat.gov.ar/Medicamentos/basedat.asp>; consultado 18/11/12.
5. Allegri RF, Arizaga RL, Bavec C, et al. Grupo de trabajo de neurología del comportamiento y neurociencias cognitivas. Sociedad Neurológica Argentina. Guía de práctica clínica en la Enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol Arg* 2011; 3: 120-37.
6. Doody RS, Stevens JC, Beck C, et al. Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56: 1154-66.
7. Waldemar G, Dubois B, Emre M, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease

- and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. *Eur J Neurol* 2007; 14: e1–e26.
8. EMEA. Guideline on medicinal products for the treatment of Alzheimer's disease and other dementias. En: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003562.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003562.pdf); consultado 18/11/12.
  9. Food and Drug Administration (FDA). En: <http://www.fda.gov>; consultado 18/07/12.
  10. Miyasaki JM, Shannon K, Voon V, et al. Practice Parameter: evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia in Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006; 66: 996-1002.
  11. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42: 2672-713.
  12. Rojas G, Serrano C, Dillon C, et al. Use and abuse of drugs in cognitive impairment patients. *Vertex* 2010; 21: 18-23.
  13. Castro DM, Dillon C, Machnicki G, et al. The economic cost of Alzheimer's disease Family or public-health burden? *Dement Neuropsychol* 2010; 4: 262-267.
  14. INDEC. Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2010. En: <http://www.indec.mecon.ar>; consultado 23/07/12.
  15. Rojas G, Bartoloni L, Serrano C, et al. Características clínicas y económicas asociadas con los costes directos en demencia tipo Alzheimer, frontotemporal y vascular. *Rev Neurol Arg* 2010; 2: 79-85.
  16. O'Brien JT, Burns A. BAP Dementia Consensus Group. Clinical practice with anti-dementia drugs: a revised (second) consensus statement from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2011; 25: 997-1019.
  17. Birks J, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 25: CD001190.
  18. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 25: CD005593.
  19. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, et al. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 317–24.
  20. Health Canadá (Agencia de Medicamentos). En: <http://webprod.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/index-eng.jsp>; consultado 18/11/12.
  21. Olin J, Schneider L, Novit A, et al. Hydergine for dementia (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2001; CD000359.
  22. Rojas G, Bartoloni L, Dillon C, et al. Clinical and economic characteristics associated with direct costs of Alzheimer's, frontotemporal and vascular dementia in Argentina. *Int Psychogeriatr* 2011; 23: 554-61.
  23. Allegri RF, Butman J, Arizaga RL, et al. Economic impact of dementia in developing countries: an evaluation of costs of Alzheimer-type dementia in Argentina. *Int Psychogeriatr* 2007; 19: 705-18.
  24. Resolución 310/2004 del Ministerio de Salud. Formulario Terapéutico. Anexo III del PMO. En: [http://www.sssalud.gov.ar/index/index.php?opc=bus\\_norma](http://www.sssalud.gov.ar/index/index.php?opc=bus_norma); consultado 1/11/12.
  25. Suh G, Wimo A, Gauthier S, et al. International price comparisons of Alzheimer's drugs: a way to close the affordability gap. *Int Psychogeriatr* 2009; 21: 1116–26.
  26. Hollingworth SA, Byrne GJ. Prescribing trends in cognition enhancing drugs in Australia. *Int Psychogeriatr* 2011; 23: 238-45.
  27. Truter I. Prescribing of drugs for Alzheimer's disease: a South African database analysis. *Int Psychogeriatr* 2010; 22: 264-9.
  28. Frisoni GB, Canu E, Geroldi C, et al. Prescription patterns and efficacy of drugs for patients with dementia: physicians' perspective in Italy. *Aging Clin Exp Res* 2007; 19: 349-55.
  29. Sicras-Mainar A, Vergara J, Leon-Colombo T, et al. Retrospective comparative analysis of antedementia medication persistence patterns in Spanish Alzheimer's disease patients treated with donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine. *Rev Neurol* 2006; 43: 449-53.
  30. Hillmer M, Krahn M, Hillmer M, et al. Prescribing patterns for Alzheimer disease: survey of Canadian family physicians. *Can Fam Physician* 2006; 52: 208-9.
  31. Martin JB. The pervasive influence of conflicts of interest: A personal perspective. *Neurology* 2010; 74: 2016-21.

----

*Real scientists can behave as badly as anyone else. Science isn't about authority, or white coats, it's about following a method. That method is built on core principles: precision and transparency; being clear about your methods; being honest about your results; and drawing a clear line between the results, on the one hand, and your judgment calls about how those results support a hypothesis. Anyone blurring these lines is iffy.*

Los científicos reales se pueden comportar tan mal como cualquiera. La ciencia no es sobre autoridad o guardapolvos blancos, es acerca de seguir un método. El método está construido sobre principios básicos: precisión y transparencia; claridad acerca de los métodos; honestidad acerca de los resultados; y una clara línea trazada entre los resultados, por un lado, y el juicio de cómo esos resultados sostienen una hipótesis. Cualquiera que haga esa línea borrosa es poco confiable.

Ben Goldacre

What eight years of writing the Bad Science column have taught me.  
*The Guardian* p 48, Saturday 5 November 2011.

También en: <http://www.guardian.co.uk/commentisfree/2011/nov/04/bad-science-eight-years>;  
 consultado el 26/12/2011.