



Baliarda en NEUROLOGÍA

Año 11 • Vol. 10, Nº 3 • Enero 2021



Combinación Memantine-Donepecilo en la Enfermedad de Alzheimer

Expert Opinion on Pharmacotherapy 19(15):1711-1717, Oct 2018. Pág. 3

Eficacia y Tolerabilidad del Donepecilo en Pacientes con Enfermedad de Alzheimer

Clinical Interventions in Aging 13: 1963-1970, Oct 2018. Pág. 7

Terapia Combinada frente a Monoterapia en el Tratamiento de Enfermedades Neurodegenerativas

Brain and Behavior 1-13, Sep 2020. Pág. 10

Tratamientos Novedosos en las Enfermedades Neurodegenerativas

Expert Opinion on Drug Safety 17(10):1053- 1061, Oct 2018. Pág. 14

Eficacia de Memantine en la Enfermedad de Alzheimer

Journal of Alzheimer's Disease (JAD) 60(2):401-425, Jul 2017. Pág. 17

Fuente: Expert Opinion on Pharmacotherapy 19(15):1711-1717, Oct 2018

Autores: Calhoun A, King C, Khoury R, Grossberg G

Institución: Saint Louis University School of Medicine, St. Louis, EE.UU.

Título: An Evaluation of Memantine ER + Donepezil for the Treatment of Alzheimer's Disease

Combinación Memantine-Donepecilo en la Enfermedad de Alzheimer

La combinación memantine/donepecilo es considerada actualmente como el tratamiento de elección para los pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada a grave. La respuesta beneficiosa se manifiesta en la mejor observancia terapéutica, en el retraso de la progresión de la enfermedad y en la mejoría de parámetros cognitivos, conductuales y de desempeño global.

Introducción y objetivos

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la enfermedad neurodegenerativa más común en todo el mundo y conlleva una enorme cantidad de recursos de la sociedad. De acuerdo con el Informe 2018 de la Asociación de Alzheimer, se estima que en Estados Unidos 5 700 000 personas presentan EA, 5 500 000 de ellas mayores de 65 años. Debido al incremento de la población mayor de 65 años, se calcula que en 2050 habrá el doble de casos anuales de EA. La EA fue clasificada en 2016 como una de las cinco principales causas de muerte.

El costo impuesto por la EA en los Estados Unidos ha sido estimado en 109 000 000 000 de dólares anuales. Este monto llega hasta duplicarse si se consideran los cuidados no retribuidos y los cuidados informales, ya que más del 80% del cuidado al paciente con EA es brindado por la familia.

En ausencia de un tratamiento modificador de la enfermedad, las medicaciones actualmente aprobadas para la EA son sintomáticas, y comprenden 2 clases de fármacos: los inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChEi, por su sigla en inglés), que incluyen el donepecilo, la rivastigmina y la galantamina, y los antagonistas del receptor N-metil-D-aspartato (ARNMDA), como la memantine. El uso de una combinación de fármacos de las dos clases está considerado actualmente el tratamiento de referencia para pacientes con EA moderada a grave. El tratamiento combinado ha mostrado be-

neficios con respecto a la monoterapia, aunque la relevancia clínica de los resultados es materia de debate.

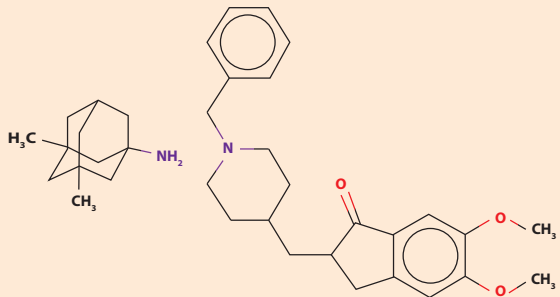
En años recientes se ha incrementado la utilización de tratamientos con combinaciones de dosis fijas (CDF) en lugar de la monoterapia, para una variedad de enfermedades crónicas, como hipertensión arterial, diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), entre otras. Las ventajas de las CDF incluyen mejor cumplimiento terapéutico del paciente y dosificación más simple. En el terreno de las enfermedades neurodegenerativas, la CDF memantine de liberación prolongada (LP)/donepecilo en una cápsula diaria fue aprobada en 2014 para pacientes con EA moderada a grave.

En el presente estudio, los autores realizan una revisión de las propiedades farmacológicas de la CDF memantine LP/donepecilo, así como de la efectividad, la seguridad, la tolerabilidad y la relación ventajas/desventajas del producto para los pacientes y para las familias.

Propiedades farmacológicas

La asociación es una CDF de memantine LP (un ARNMDA no competitivo, activo por vía oral, en forma de clorhidrato) y de donepecilo (un AChEi reversible, altamente selectivo, en forma de clorhidrato). La formulación se administra en una toma diaria, en 4 dosis (memantine LP/donepecilo 7 mg/10 mg, 14 mg/10 mg, 21 mg/10 mg y 28 mg/10 mg).

Tabla 1. Resumen farmacológico.

Nombre del fármaco	Clorhidrato de memantine (liberación prolongada) y clorhidrato de donepecilo
Fase	Fase IV
Indicación	Enfermedad de Alzheimer de moderada a grave
Descripción farmacológica	Antagonista del receptor N-metil-D-aspartato (memantine) Inhibidor de la acetilcolinesterasa (donepecilo)
Vía de administración	Oral
Estructura química	
Estudios fundamentales	MEM-MD-02, MEM-MD-12, MEM-MD-50, DOMINO-AD

Pharmaprojects – NR de *Citeline Drug Intelligence* (grupo *Informa*).
Los lectores pueden consultar Informa-Pipeline (<http://informa-pipeline.citeline.com>)
y Citeline (<http://informa.citeline.com>).

La dosis inicial recomendada es 7 mg/10 mg, que puede incrementarse semanalmente. Los pacientes que ya reciben alguno de los fármacos pueden iniciar con la dosis de 28 mg/10 mg.

Los síntomas clínicos de la EA han sido relacionados con alteraciones en los sistemas neurotransmisores colinérgicos y glutamatergicos, los cuales juegan un papel esencial en la memoria y en el aprendizaje, si bien la fisiopatología de la EA es compleja e involucra varios otros neurotransmisores, incluidos el GABA, la serotonina y la noradrenalina. La hipótesis colinérgica de la EA postula que la disfunción colinérgica en el prosencéfalo basal y rostral, evidente aun en los estadios tempranos de la enfermedad, es la que causa deterioro de las funciones cognitivas. El donepecilo es un inhibidor potente y selectivo de la acetilcolinesterasa y, en menor medida, de la butirilcolinesterasa, que llevan a cabo la degradación de la acetilcolina. La memantine, por otro lado, regula la actividad glutamatergica en el cerebro. El glutamato es un neurotransmisor involucrado en el sistema

de señales excitatorias en el hipocampo y en la corteza cerebral. El receptor NMDA tiene un papel importante en la plasticidad sináptica, y se activa por la entrada de iones de calcio a la neurona postsináptica. Se cree que la EA causa una activación crónica del receptor NMDA, lo que lleva a una sobrecarga prolongada de calcio y a una sobreexcitación denominada excitotoxicidad. La memantine bloquea el receptor NMDA durante la activación prolongada, y disminuye la excitotoxicidad.

Los estudios farmacocinéticos han demostrado la bioequivalencia de la CDF, en comparación con la administración de los fármacos por separado. Ambos compuestos muestran un comportamiento farmacocinético lineal en el rango terapéutico, con un estado de equilibrio que se alcanza aproximadamente a las 2 semanas de tratamiento. La vida media para la eliminación es de alrededor de 70 horas. La memantine se metaboliza parcialmente en el hígado y el donepecilo lo hace por glucuronización, mediante la enzima CYP450. Ambos compuestos se eliminan sin cambios en la orina.

Efectividad clínica

Los datos para la aprobación del uso de la CDF memantine LP/donepecilo fueron tomados del estudio MEM-MD-50, un estudio controlado y aleatorizado de 24 semanas que incorporó 677 pacientes con EA de moderada a grave. Los pacientes recibían monoterapia (donepecilo, galantamina, rivastigmina), y fueron asignados aleatoriamente al agregado de memantine LP (28 mg/día) o de placebo. Al cabo de las 24 semanas se observó una mejoría significativa del grupo de memantine LP con respecto al grupo placebo. Otros estudios importantes de efectividad clínica incluyeron el MEM-MD-02, el MEM-MD-12 y el DOMINO-AD. Las investigaciones tuvieron similar metodología, pero utilizaron diferentes dosis de memantine y diferentes formulaciones (LP o liberación inmediata). Los resultados de estos ensayos fueron variables, algunos de ellos mostraron mejoría estadísticamente significativa con memantine, mientras que otros

no lo hicieron. Los autores manifiestan que los estudios que no mostraron efectividad clínica significativa adolecieron de varios problemas metodológicos: la gravedad de la EA no fue comparable (se incorporaron pacientes con formas más leves); la tasa de abandonos fue llamativamente alta y no se llegó al tamaño muestral calculado; hubo una alta prevalencia de síntomas psiquiátricos en los pacientes incluidos; un estudio fue terminado prematuramente por problemas con el reclutamiento.

Un metanálisis reciente de varios estudios que compararon la CDF con la monoterapia con donepecilo, demostró mayor tamaño del efecto positivo y mejoría en los parámetros cognitivos con el tratamiento con CDF. Otras investigaciones de observación con seguimiento prolongado a 2 años mostraron menor tasa de avance del deterioro cognitivo en los pacientes con CDF, en comparación con la monoterapia con donepecilo.

Tabla 2. Estudios de efectividad clínica del tratamiento combinado para la enfermedad de Alzheimer (EA).

Estudio	Grupos de estudio	Tamaño (n)	Gravedad de la EA en los participantes	Mejorías registradas en el grupo de memantina LP sobre el placebo, en escalas globales, funcionales y conductuales
MEM-MD-02	Memantine LI 10 mg 2 veces por día frente a un placebo	404	Moderada a grave	CIBIC-plus (global) ADCS-ADL-23 (funcional) NPI (conductual)
MEM-MD-12	Memantine LI 10 mg 2 veces por día frente a un placebo	433	Leve a grave	Ninguna
MEM-MD-50	Memantine LP 28 mg 1 vez al día frente a un placebo	677	Moderada a grave	SIB (cognitiva) CIBIC-plus (global) NPI (conductual)
DOMINO-AD	Memantine LI 10 mg 2 veces por día frente a un placebo	295	Moderada a grave	NPI (conductual)

ADCS-ADL-19, *Alzheimer Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living (19 items)*; ADCS-AD L-23, *Alzheimer Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living (23 items)*; CIBIC-plus, *Clinician's Interview-Based Impression of Change-Plus*; NPI, *Neuropsychiatric Inventory*; SIB, *Severe Impairment Battery*; LP, liberación prolongada; LI, liberación inmediata.

Seguridad y tolerabilidad

Los datos disponibles sobre el uso de CDF de memantine LP/donepecilo indican que no se observa un aumento en la tasa de los efectos adversos informados para los fármacos individuales, ni nuevos efectos colaterales. Los efectos adversos más comunes con donepecilo son náuseas, vómitos y pérdida de peso. Otros efectos adversos comunicados con el uso prolongado incluyen síncope, caídas, fracturas de cadera, bradicardia y bloqueo auriculoventricular. La memantine presenta también baja tasa de eventos adversos. Los más frecuentemente informados son agitación, mareos, lesiones accidentales, síntomas gripales, cefalea y diarrea.

Relaciones riesgo/beneficio y costo/efectividad

La mejoría del cumplimiento terapéutico es uno de los beneficios más importantes del tratamiento combinado con memantine LP/donepecilo. El trastorno cognitivo de la EA constituye, muchas veces, el principal escollo para el cumplimiento terapéutico. La simplificación en la posología significa una ventaja para el paciente y para sus cuidadores, como lo han demostrado estudios en hipertensión y en diabetes. Otra posible ventaja de la formulación combinada (especialmente para pacientes con disfagia) es que la cápsula pue-

de ser abierta y su contenido mezclado con alimentos para su administración.

El aspecto más controvertido con el uso de la CDF es que su costo es superior al de los fármacos individuales. Algunos expertos indican que, a pesar de esta diferencia de costo, la relación costo/efectividad final es favorable, debido al retraso en la necesidad de internaciones de los pacientes con EA grave.

Conclusiones

La combinación de dosis fijas de memantine LP/donepecilo es considerada actualmente como el tratamiento de elección para los pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada a grave. La respuesta beneficiosa se manifiesta en la mejor observancia terapéutica, en el retraso de la progresión de la enfermedad, y en la mejoría de parámetros cognitivos, conductuales y de desempeño global.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2021
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud	
	Código Respuesta Rápida <i>(Quick Response Code, QR)</i>
	Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación. www.siicsalud.com/dato/resiic.php/165273

Fuente: Clinical Interventions in Aging 13: 1963-1970, Oct 2018
Autores: Zhang N, Gordon M
Institución: Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin, China; Feinstein Institute for Medical Research, Manhasset, EE.UU.
Título: Efficacy and Safety of Donepezil in the Treatment of Alzheimer's Disease in Chinese Patients

Eficacia y Tolerabilidad del Donepecilo en Pacientes con Enfermedad de Alzheimer

Sobre la base de los estudios incluidos en esta reseña, el donepecilo demostró ser eficaz y seguro en los pacientes con enfermedad de Alzheimer en todas sus etapas. Además, parece tener un impacto en los biomarcadores de la enfermedad y estar influido por las características farmacogenómicas.

Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo, caracterizado por deficiencias en la memoria y otras funciones cognitivas, el deterioro progresivo de las actividades de la vida diaria (AVD) y los síntomas conductuales y psicológicos de la demencia (SCPD), con características anatómicas consistentes en placas neuríticas (patología A β) y ovillos neurofibrilares (patología tau). Es una de las enfermedades más frecuentes en China, con una prevalencia del 3.21% al 3.5% y una incidencia estimada de 8.2/1000 personas/año en los sujetos de 65 años o más. El donepecilo es un inhibidor no competitivo de la acetilcolinesterasa, que demostró ser eficaz en la función cognitiva, las AVD, los SCPD y la función global en todas las etapas de la enfermedad (leve, moderada y grave) en todo el mundo. Si bien este agente está aprobado en China para todas las etapas de la EA, hay pocos estudios centrados en la eficacia y la seguridad del donepecilo en pacientes chinos. En este artículo, los autores analizaron la eficacia y seguridad del donepecilo en pacientes chinos en todas las etapas de la EA y sobre el deterioro cognitivo leve amnésico (DCLA), y evaluaron los factores que influyen en la respuesta al tratamiento con este fármaco.

Métodos

Se buscaron estudios sobre el tratamiento con donepecilo en pacientes chinos con EA, preferentemente publicados en inglés, y trabajos bien diseñados en chino. Los estudios

se identificaron mediante una búsqueda electrónica en 3 bases de datos: PubMed, *China National Knowledge Infrastructure* (CNKI) y Wanfang. En total, se incluyeron en esta reseña 18 trabajos en inglés y 9 en chino. Los estudios que analizaron la eficacia del donepecilo en pacientes chinos con EA, de los cuales más de la mitad se publicaron en chino, se clasificaron de acuerdo con las normas de nivel de evidencia de la *American Academy of Neurology*. Hubo limitaciones sustanciales en algunos de los estudios chinos incluidos en esta reseña. En primer lugar, diversos estudios fueron inadecuados en cuanto al diseño como la aleatorización, el enmascaramiento y el tamaño de la muestra. En segundo lugar, fueron heterogéneos en cuanto a los criterios de inclusión, la dosis, la duración, los criterios principales de valoración y los comparadores.

Resultados

Sobre la base de los estudios incluidos en esta reseña, es muy probable que el donepecilo sea eficaz para los pacientes chinos con EA leve a moderada (2 estudios de clase I). En general, las pruebas acerca de la eficacia del donepecilo en los pacientes chinos con EA leve a moderada coinciden con los hallazgos previos encontrados en poblaciones occidentales. El donepecilo demostró beneficios en la función cognitiva, las AVD y la función global. Si bien 3 estudios de clase III indicaron que el donepecilo puede tener un beneficio leve en la cognición en los pacientes chinos con DCLA, el nivel de evidencia es insuficiente para apoyar esta conclusión.

El donepecilo puede tener un impacto en los biomarcadores de la EA, como la atrofia del hipocampo y las patologías A β y tau. Además, el efecto del donepecilo en los marcadores de neuroimagen y los biomarcadores periféricos también se observó en los estudios occidentales, como la reducción de la tasa de atrofia cerebral y del hipocampo en pacientes con DCLA, y el aumento de la concentración de A β en el líquido cefalorraquídeo en pacientes con EA.

El donepecilo puede tener beneficios a largo plazo para los pacientes con EA, aunque esto requiere una investigación más profunda debido a la alta tasa de abandonos, tanto en los estudios chinos como en los occidentales previos. Las fortalezas y debilidades del donepecilo en el tratamiento de los pacientes chinos con EA de leve a moderada, en comparación con otros inhibidores de la acetilcolinesterasa y la memantine, aún no están claras, ya que pocas investigaciones bien diseñadas se centraron en esta comparación. Los estudios que abordaron las diferencias de eficacia entre el donepecilo y otros inhibidores de la acetilcolinesterasa o la memantine no fueron concluyentes. En cuanto a la DCLA, los hallazgos encontrados en los estudios chinos son congruentes con los de las investigaciones occidentales que indicaron una mejoría cognitiva leve, aunque no se estableció un beneficio a largo plazo.

Se demostró que el donepecilo es eficaz y se aprobó por la *Food and Drug Administration* de los Estados Unidos y las autoridades reguladoras de otros países para el tratamiento de la EA moderada a grave. Se observó, además, que el mantenimiento del tratamiento con donepecilo tiene beneficios cognitivos y funcionales en comparación con la interrupción de este fármaco en los pacientes con EA moderada a grave. En los pacientes chinos con EA grave, el donepecilo demostró ser posiblemente eficaz (un estudio de clase II).

Las respuestas al tratamiento con donepecilo en pacientes chinos con EA son variables y pueden estar influidas por el genotipo de la apolipoproteína E (APOE) o el polimorfismo del sistema enzimático citocromo P450 (CYP)2D6. La frecuencia del alelo ϵ 4 de la APOE es inferior en los chinos que en las poblaciones occidentales. Los hallazgos sobre las relaciones entre la concentración plasmática de donepecilo o las respuestas terapéuticas a este fármaco y los polimorfismos genéticos de la APOE o los genes

que afectan el metabolismo o el transporte del donepecilo, como el del CYP2D6, fueron incongruentes. Si bien se evaluaron las propiedades farmacogenómicas del donepecilo en diferentes grupos étnicos además de la población china, tales como APOE ϵ 4, CYP2D6 (especialmente, rs1080985) y butirilcolinesterasa, los resultados no fueron concluyentes. Un metanálisis indicó que el alelo ϵ 4 de la APOE *per se* es independiente de, pero puede interactuar con CYP2D6 rs1080985, para influir en la respuesta terapéutica al donepecilo. Además, los pacientes portadores de los alelos de función normal de CYP2D6 tienen mejor respuesta al donepecilo que los portadores de los alelos de función aumentada. Todos esos resultados se mantuvieron, inclusive, después de excluir los estudios con pacientes chinos con EA. Sobre la base de estos hallazgos, parece que la respuesta terapéutica al donepecilo no es fundamentalmente diferente entre los y las poblaciones de raza blanca u otros grupos étnicos, pero las propiedades farmacogenómicas y las características metabólicas del donepecilo deben ser investigadas más a fondo en diferentes razas.

El donepecilo demostró ser generalmente seguro y bien tolerado en los pacientes chinos con EA. El donepecilo ha demostrado ser seguro y bien tolerado en comparación con el placebo, la huperzina A, la galantamina y la memantine, y mucho mejor que la tacrina, en los ensayos clínicos chinos, con tasas de abandono y de eventos adversos durante 12 a 24 semanas de tratamiento en pacientes con EA leve a moderada que oscilaron entre el 0% y el 8.4% y entre el 4.8% y el 47%, respectivamente. La dosis más baja (5 mg/día) y la duración más corta (12 o 16 semanas) del tratamiento con donepecilo en la mayoría de los estudios, indican que los pacientes chinos con EA parecen tener mejor seguridad y tolerabilidad que los pacientes de las investigaciones en los países occidentales y Japón (tasas de abandono del 15% al 32%, tasas de eventos adversos del 37% al 40%). Se observó, además, que el donepecilo, en una dosis de 10 mg/día, parece ser bien tolerado en pacientes chinos con EA grave, con una tasa de abandono similar (22.9% frente a 10%-33.5%) y una tasa de eventos adversos inferior (26.7% frente a 80.6%) que los estudios con pacientes occidentales con EA grave. Los efectos adversos más comunes del donepecilo en los pacientes chinos con EA comprendieron mareos, síntomas gastrointestinales (náu-

seas, pérdida de apetito, vómitos, diarrea y estreñimiento), insomnio, fatiga, bradicardia sinusal, prolongación del intervalo QT, alteración en las pruebas de función hepática y excitación psicomotriz. Además, la mayoría de los efectos secundarios del donepecilo se resolvieron espontáneamente y parece ser bien tolerado en pacientes chinos con EA a largo plazo. En un estudio de observación de 72 meses, los principales efectos secundarios del donepecilo fueron náuseas, vómitos, pérdida de apetito, insomnio y calambres musculares leves. Estos resultados indican que los pacientes chinos con EA pueden tolerar el tratamiento con donepecilo a largo plazo, con efectos adversos generalmente leves y transitorios, al igual que los pacientes de raza blanca incluidos en los estudios previos.

Conclusión

Comentan los autores que, sobre la base de los estudios incluidos en esta reseña, el

donepecilo demostró ser eficaz y seguro en pacientes chinos con EA y puede tener un impacto en los biomarcadores de la EA, como la atrofia del hipocampo y las patologías A β y tau. Además, la respuesta terapéutica al donepecilo puede estar influida por el genotipo de la APOE o el polimorfismo del CYP2D6.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2021
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores,
palabras clave, patrocinio, conflictos
de interés, especialidades médicas,
autoevaluación.
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/165274

Fuente: Brain and Behavior 1-13, Sep 2020
Autores: Guo J, Wang Z, Zhang R y colaboradores
Institución: Chongqing Medical University, Chongqing, China
Título: Memantine, Donepezil, or Combination Therapy—What is the best therapy for Alzheimer's Disease? A Network Meta-Analysis

Terapia Combinada frente a Monoterapia en el Tratamiento de Enfermedades Neurodegenerativas

La enfermedad de Alzheimer es una de las demencias más frecuentes, con una carga importante sobre los pacientes, las familias y las sociedades envejecidas, en general. El objetivo de esta revisión sistemática con metaanálisis en red es comparar la eficacia, la aceptabilidad, la seguridad y el costo de la memantine y el donepecilo, administrados de forma individual o en combinación.

Introducción

Debido al aumento de la longevidad de la población, la prevalencia de enfermedades crónicas se encuentra también en aumento. La enfermedad de Alzheimer (EA) es una de las demencias más frecuentes, con una carga importante sobre los pacientes, las familias y las sociedades envejecidas, en general. Se estima que cerca de 35 millones de personas tienen esta enfermedad.

La EA es una entidad crónica neurodegenerativa, cuya etiología no es clara en la actualidad. Sus síntomas incluyen pérdida de memoria, dificultad en completar tareas conocidas, problemas en la comprensión de imágenes visuales y relaciones espaciales, y cambios de humor. La secuencia de eventos patológicos comienza antes que los síntomas, y los pacientes suelen tener un período preclínico prolongado antes de llegar al diagnóstico de EA; este período sería crítico para realizar intervenciones terapéuticas. Antes de la EA existe un estadio de trastorno cognitivo leve (TCL) de duración variable. Algunos pacientes con TCL pueden vivir con este estadio por mucho tiempo y puede que la progresión a EA no se lleve a cabo.

Por este motivo, el diagnóstico de este cuadro previo es dificultoso, y las alternativas terapéuticas apuntan a aliviar los síntomas. El donepecilo es un inhibidor de la acetilco-

linesterasa, con datos suficientes para su empleo en pacientes con EA. La memantine, por otro lado, es un antagonista del receptor N-metil-D-aspartato, también eficaz en el tratamiento sintomático de esta enfermedad. La *Food and Drug Administration* (FDA) ha aprobado recientemente el empleo de un fármaco con ambos agentes en una formulación de liberación prolongada para el tratamiento de pacientes con EA moderada, aunque una formulación similar fue rechazada en Europa por falta de evidencia. El objetivo de esta revisión sistemática con metaanálisis en red fue comparar la eficacia, la aceptabilidad, la seguridad y el costo de la memantine y el donepecilo, administrados de forma individual o en combinación.

Metodología

Se realizaron búsquedas de bibliografía con términos relacionados en las bases de datos médicas más reconocidas. Se identificaron 936 estudios que permanecieron luego de eliminar duplicados. Para ser incluidos en este trabajo, los artículos debían ser publicados en chino o inglés, ser a doble o simple ciego, con objetivos que hubieran sido publicados y con pacientes con EA diagnosticada de acuerdo con las escalas más conocidas. Los resultados de este estudio fueron la eficacia, la aceptabilidad y los costos de la tera-

pia. En relación con la eficacia se analizaron cuatro dominios: cognición (evaluado con la subescala *Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognition* [ADAS-cog] y la *Severe Impairment Battery* [SIB]), evaluación global (valorada con la escala *Clinical Global Impression* [CGI]), actividades cotidianas (con los cuestionarios *Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living* [ADS-DL] y *Activities of Daily Living* [ADL]) y síntomas neuropsiquiátricos (con el *Neuropsychiatric Inventory* [NPI]).

Se realizó un metanálisis en red y se asumió que la heterogeneidad de cada modelo fue comparable. Se seleccionaron los *odds ratio* (OR) agrupados para evaluar la aceptabilidad. Se comparó el factor de escala potencial de reducción y la mediana para probar y verificar la selección del modelo de consistencia.

Resultados

El modelo de consistencia seleccionado para evaluar el dominio de la cognición encontró que tanto el tratamiento combinado como las monoterapias tuvieron una diferencia estadísticamente significativa, en comparación con placebo, tanto en las escalas ADAS-cog como SIB. En este modelo, la eficacia es inversamente proporcional al puesto, y la terapia combinada de donepecilo y memantine se encontraba en el cuarto puesto, seguida por el donepecilo y la memantine en los puestos segundo y tercero, respectivamente, en la escala ADAS-cog, lo que implica un mejor desempeño del tratamiento combinado respecto de las monoterapias y del placebo. Se encontraron resultados similares para la escala SIB.

En el dominio de la evaluación global de la EA se empleó la escala CGI. El modelo de consistencia demostró que la terapia combinada era más eficaz que el donepecilo, seguida por la memantine.

Las actividades diarias fueron evaluadas con las escalas ADL y ADS-DL, que fueron agrupadas para aumentar el tamaño de la muestra. En este dominio, el tratamiento combinado fue más eficaz que el donepecilo, el cual, a su vez, fue más eficaz que la memantine.

Los síntomas neuropsiquiátricos fueron evaluados por los cuidadores de los pacientes en todos los estudios. La terapia combinada fue más eficaz que la memantine, la cual a su vez fue más eficaz que el donepecilo.

Al evaluar la aceptabilidad, se encontró que la memantine fue más aceptada que el placebo,

mientras que el donepecilo y la memantine tuvieron una aceptabilidad similar.

Los eventos adversos descritos fueron similares en todos los estudios analizados. Se mencionan los mareos, la agitación, el estado confusional, diarrea, caídas y trastornos emocionales, entre otros.

Discusión

Este metanálisis en red de 54 estudios incluyó pacientes aleatoriamente asignados a placebo, donepecilo, memantine o una combinación de estos dos fármacos. Se incorporaron estudios en chino y en inglés.

El tratamiento combinado de donepecilo y memantine fue más eficaz que los fármacos como monoterapia en la mejora de la cognición, la evaluación global, las actividades de la vida cotidiana y los síntomas neuropsiquiátricos, en pacientes con EA moderado a grave, con una aceptabilidad superior a la del donepecilo, pero menor que la de la memantine.

Autores previos han informado que esta combinación tiene beneficios en la eficacia clínica por encima del donepecilo, mientras que otras revisiones que evaluaron la combinación de inhibidores de la acetilcolinesterasa y memantine encontraron que fue más eficaz que la memantine en la cognición, la evaluación global del paciente y la carga de los cuidadores. Un metanálisis que evaluó la misma combinación de fármacos que este trabajo, encontró que hubo mejores efectos sobre la función cognitiva y general y menos síntomas comportamentales y psicológicos respecto del donepecilo como monoterapia. Para medir la gravedad de la EA en los pacientes incorporados se emplearon las escalas ADAS-cog y SIB. La primera se utiliza en la evaluación de casos de EA preclínicos, leves y moderados, mientras que el segundo se emplea en demencia grave. Este metanálisis usó ambos puntajes, y la combinación tuvo buenos resultados con ambas escalas, lo que indica su eficacia tanto en casos leves como graves. Al analizar los fármacos por separado se encontró que el donepecilo fue más eficaz en casos leves, mientras que la memantine fue más eficaz en casos graves.

La escala CGI combina la gravedad de la enfermedad, la mejora global y el índice de eficacia. El tratamiento combinado mostró un puntaje superior en la mejora global, en comparación con el placebo.

Por otro lado, las escalas ADS-DL y ADL contienen objetivos relacionados con la acti-

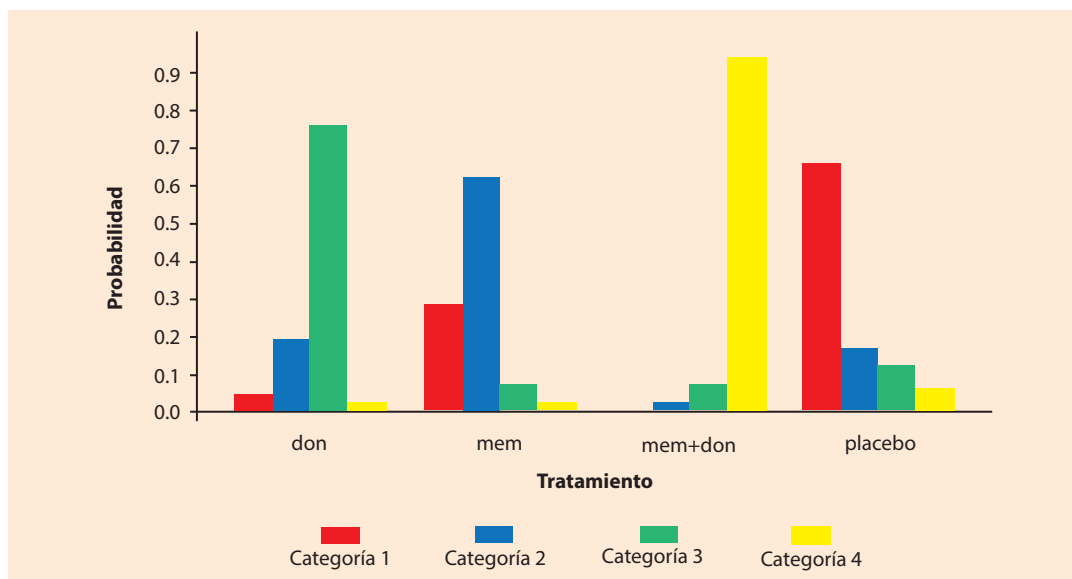


Figura 1. Clasificación de probabilidad para el puntaje ADAS-cog (Categoría N° 1: mejor puntaje). Don, donepecilo; mem, memantine.

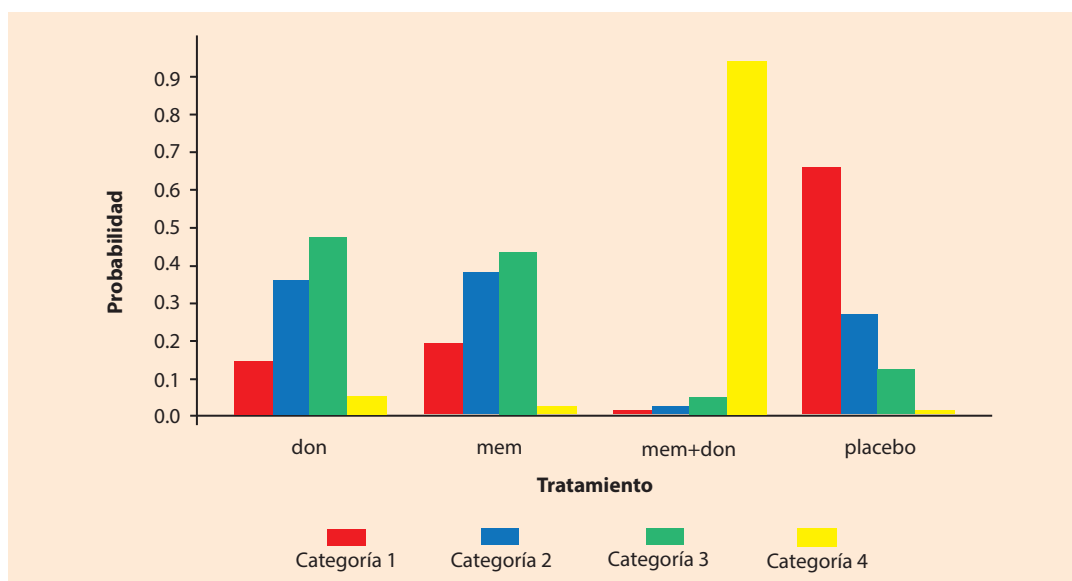


Figura 2. Clasificación de probabilidad para el puntaje CGI (Categoría N° 1: mejor puntaje). Don, donepecilo; mem, memantine.

vidad diaria como ir al baño, comer, higiene personal y otros. La combinación también fue eficaz en este objetivo clínico, seguida por la memantine.

Los síntomas neuropsiquiátricos de demencia fueron evaluados mediante la escala NPI. Estos síntomas tienen una alta carga para los pacientes y los cuidadores. La combinación de donepecilo y memantine fue eficaz en esta escala respecto del placebo. Cabe mencionar que esta escala mide, además, el gra-

do de progresión de la enfermedad, por lo que el tratamiento combinado podría retrasar la instalación de un cuadro grave de EA. Al considerar estas 4 dimensiones de la EA de forma conjunta, el tratamiento combinado tuvo una eficacia superior respecto de las monoterapias.

Todos los tratamientos fueron bien tolerados, aunque la memantine presentó mejor tolerabilidad, seguida por el placebo y la combinación de donepecilo y memantine.

El donepecilo fue el fármaco menos tolerado, lo que demuestra que, en pacientes con intolerancia a la terapia combinada, el cambio debería ser por memantine.

Un trabajo previamente publicado concluyó que no hay un tratamiento más rentable que el donepecilo. Sin embargo, al tomar en cuenta la eficacia y la reducción de la progresión clínica de la EA en los pacientes, la terapia combinada es superior en este aspecto, inclusive si los costos son ligeramente superiores al donepecilo como monoterapia.

En conclusión, la combinación de memantine y donepecilo tuvo efectos superiores a la memantine sola o al placebo en los síntomas cognitivos y neuropsiquiátricos, la evaluación global y las actividades diarias. Si bien la memantine fue aceptable, la elección de los fármacos debe considerar la situación

de cada paciente y el grado de daño en cada uno de los dominios de la enfermedad. Además, debido al curso natural de la EA, la memantine y el donepecilo combinados serían más eficaces que el donepecilo debido a que la memantine ralentizaría la progresión de la enfermedad.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2021
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en **siicsalud**



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores,
palabras clave, patrocinio, conflictos
de interés, especialidades médicas,
autoevaluación.
www.siicsalud.com/dato/resic.php/165275

Fuente: Expert Opinion on Drug Safety 17(10):1053-1061, Oct 2018

Autores: Matsunaga S, Kishi T, Iwata N y colaboradores

Institución: Fujita Health University School of Medicine, Toyoake, Japón

Título: The Efficacy and Safety of Memantine for the Treatment of Alzheimer's Disease

Tratamientos Novedosos en las Enfermedades Neurodegenerativas

En metanálisis previos se encontró que la monoterapia con memantine era útil para la mejora de la función cognitiva y los trastornos del comportamiento en pacientes con enfermedad de Alzheimer. La memantine puede ser considerada como un agente seguro, y la terapia farmacológica recomendada para esta afección es la combinación de donepecilo y memantine como primera línea y la memantine como segunda línea.

Introducción

En este momento existen 5 alternativas farmacológicas para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (EA). Los inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChEi, por su sigla en inglés) -donepecilo, galantamina y rivastigmina-, el antagonista del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) memantine, y la combinación de la primera familia terapéutica con este último fármaco. Los AChEi ejercen su efecto terapéutico al aumentar la concentración de acetilcolina en los sitios de neurotransmisión, mientras que la memantine es un antagonista del NMDA no competitivo que inhibe la transmisión glutamatérgica. El donepecilo cuenta con la aprobación para el tratamiento de la EA en todos los estadios, mientras que la galantamina y la rivastigmina se indican para estadios tempranos y moderados. La memantine, en cambio, se emplea para estadios moderados y graves de la enfermedad.

En metanálisis previos se encontró que la monoterapia con memantine era útil para la mejora de la función cognitiva y los trastornos del comportamiento en pacientes con EA, y su combinación con un AChEi demostró ser superior a la monoterapia con AChEi en el tratamiento de los trastornos de la conducta. Este metanálisis reveló, además, que la memantine se asociaba con mayor incidencia de somnolencia y mareos, mientras que la tera-

pia combinada se vinculó con mayor incidencia de aumento de peso y somnolencia; no se pudo aclarar si la combinación era superior a la memantine en cuanto a su seguridad y eficacia. Se realizó un análisis de metarregresión de los subgrupos con el fin de identificar problemas de tolerabilidad y asociar las características clínicas con la tasa de discontinuación por todas las causas de la memantine.

Al comparar la memantine con otros fármacos se incluyeron datos de revisiones sistemáticas y metanálisis que proveyeron evidencia de alta calidad.

Revisión

Se ha postulado que la memantine ejerce su acción terapéutica al actuar como un antagonista de los receptores de NMDA no selectivo y no competitivo, que se une preferentemente a los canales de calcio operados por dichos receptores. La memantine bloquea los niveles patológicamente elevados de glutamato que pueden originar una disfunción neuronal, lo que reduce la apoptosis neuronal y evita el daño del sistema nervioso central.

La biodisponibilidad absoluta de la memantine es de aproximadamente el 100%, con un tiempo hasta lograr la concentración máxima ($T_{máx}$) de 3 a 7 horas. Una dosis diaria de 20 mg genera una concentración plasmática en estado estacionario de 70 a 150 ng/ml, aunque las variaciones entre pacientes son

considerables. Dosis de 5 a 30 mg diarios generan una tasa de concentración entre el líquido cefalorraquídeo (LCR) y el plasma de 0.52. Su volumen de distribución es de 10 l/kg aproximadamente, y cerca del 45% de la memantine se une a proteínas plasmáticas. La concentración en el LCR en dosis de 20 mg diarios alcanzó la constante de inhibición de la memantine en la corteza frontal humana (aproximadamente 0.5 μmol).

No se ha detectado metabolismo por el sistema enzimático CYP450 *in vitro*, y en experimentos con memantine marcada se recuperó cerca del 84% de la dosis, de la cual más del 99% se excretan por vía renal. Ninguno de los metabolitos tuvo actividad antagonista de NMDA.

La eliminación es de forma monoexponencial, con una vida media de 60 a 100 horas, y una depuración en voluntarios sanos de 170 ml/min/1.73 m². Parte de la depuración se hace a través de la secreción tubular.

Algunos pacientes requieren advertencias y precauciones para el empleo de memantine. Por ejemplo, los pacientes con antecedentes o cuadros que predisponen a epilepsia y convulsiones no deben emplear este fármaco, así como aquellos con pH urinario elevado y trastorno hepático. No se debe administrar de forma concomitante con otros antagonistas de NMDA.

Las dosis empleadas de memantine suelen ser de 5 mg y 20 mg diarios, con incrementos graduales de 5 mg cada vez. En las formulaciones de liberación prolongada, las dosis de inicio y objetivo son de 7 mg y 28 mg diarios, respectivamente.

Respecto de su aplicación clínica, la memantine fue superior al placebo en la mejora de las funciones cognitivas, las actividades de la vida cotidiana, la impresión clínica global y otros parámetros. Por otro lado, el tratamiento combinado fue superior a la monoterapia con AChEi en la mejora de los trastornos comportamentales, la impresión clínica global y la fluidez verbal. El donepecilo es uno de los AChEi más eficaces en la mejora de la función cognitiva, por lo que se debería combinar con memantine para obtener los mejores beneficios posibles. El tratamiento combinado con donepecilo y memantine también fue superior al donepecilo como monoterapia en cuanto a la mejora de los trastornos de comportamiento, las actividades diarias y la impresión clínica global. El efecto sobre los trastornos de comportamiento fue superior en los pacientes con EA

moderada o grave, en comparación con los pacientes con EA leve.

Parámetros de seguridad

No hubo diferencias significativas en la discontinuación por todas las causas entre la memantine y el placebo, aunque sí se la asoció con mayor incidencia de mareos y somnolencia. La memantine, además, se vinculó con menor incidencia de agitación, menos aumento de la potasemia y menos síntomas psicóticos, en comparación con el placebo.

No se observaron diferencias significativas entre la discontinuación por todas las causas del tratamiento combinado y la monoterapia con AChEi. Sin embargo, la terapia combinada con memantine y donepecilo fue similar al placebo en cuanto a la discontinuación por todas las causas y la interrupción por efectos adversos.

En el seguimiento poscomercialización, se encontraron algunas de las siguientes reacciones adversas: agranulocitosis, leucopenia, pancitopenia, trombocitopenia, púrpura trombocitopénica trombótica, enfermedad cardíaca congestiva, pancreatitis, hepatitis, ideación suicida, insuficiencia renal aguda y síndrome de Stevens-Johnson.

Parámetros de eficacia y seguridad respecto de otros fármacos

Un metanálisis reciente que agrupó diferentes AChEi demostró que estos fueron superiores al placebo en la mejora de las funciones cognitivas y la impresión clínica global, pero no en los trastornos del comportamiento. El mismo estudio informó que el donepecilo tuvo mejor puntaje para el cambio global, en comparación con la galantamina y la rivastigmina, aunque estas dos últimas tuvieron una eficacia superior en el tratamiento de los trastornos del comportamiento.

Los beneficios del donepecilo serían superiores en dosis de 10 mg diarios en vez de 5 mg. Respecto de la seguridad, se encontró que los AChEi tuvieron mayor discontinuación por todas las causas que el placebo, mientras que el donepecilo presentó menor tasa de discontinuación por todas las causas que la rivastigmina y similar a la de la galantamina.

Conclusión

Las consideraciones de eficacia sugieren que la memantine y el donepecilo combinados serían la opción más eficaz para tratar a EA. La seguridad de la memantine en dosis clínicas se encuentra establecida.

Tabla 1. Información general de la memantine.

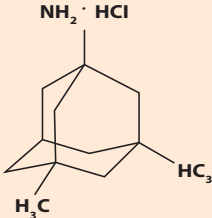
Nombre del fármaco	Memantine
Fase	IV
Indicación	Enfermedad de Alzheimer moderada y grave
Farmacología	Antagonista no competitivo del receptor de NMDA
Ruta de administración	Oral
Estructura química	

Tabla 2. Análisis de metarregresión.

Monoterapia	Pendiente	IC 95%	p
Edad	0.0309	-0.0152 a 0.0771	0.189
% de varones	0.0116	-0.0207 a 0.0440	0.483
Duración del estudio	0.00135	-0.0139 a 0.0166	0.863
Puntaje MMSE Inicial	0.00867	-0.0271 a 0.0444	0.634
Terapia combinada			
Tratamiento combinado	Pendiente	IC 95%	p
Edad	0.0282	-0.0315 a 0.0878	0.355
% de varones	0.000982	-0.00366 a 0.00563	0.679
Duración del estudio	0.00113	-0.00215 a 0.00441	0.5
Puntaje MMSE Inicial	0.0127	-0.0141 a 0.0394	0.354

MMSE, *Mini-Mental Status Examination*; IC 95%, intervalo de confianza del 95%.

Opinión de expertos

La memantine puede ser considerada como un fármaco seguro, y la terapia farmacológica recomendada para el EA es la combinación de donepecilo y memantine como primera línea, y la memantine como segunda línea. No hay evidencia disponible respecto de cuál de los AChEi debería ser combinado con memantine.

La memantine está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad, y debe ser utilizada con precaución en individuos con insuficiencia renal grave, insuficiencia hepática grave, epilepsia o aumento del pH urinario. Tampoco debe ser administrada con otros antagonistas de NMDA. Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva no compensada, infarto de miocardio reciente o hipertensión no controlada deberían ser monitorizados médicamente.

Si bien los fármacos como la memantine pueden retrasar la progresión de la enfermedad, no pueden reparar el daño neuronal. Por este motivo, los efectos de la memantine en pacientes con EA tardía o temprana son desconocidos. Este metanálisis ha demostrado que la memantine es útil en el tratamiento de pacientes con EA leve.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2021
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en **siicsalud**



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/165277

Fuente: Journal of Alzheimer's Disease (JAD) 60(2):401-425, Jul 2017
Autores: Kishi T, Matsunaga S, Iwata N, y colaboradores
Institución: Fujita Health University School of Medicine, Toyoake, Japón
Título: Memantine For Alzheimer's Disease: An Updated Systematic Review And Meta-Analysis

Eficacia de Memantine en la Enfermedad de Alzheimer

Los resultados del presente metanálisis confirman la eficacia y la seguridad de memantine para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, como monoterapia o en combinación con inhibidores de la colinesterasa.

Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) representa, sin duda, una prioridad en salud pública. La memantine es uno de los cinco fármacos que se utilizan para el tratamiento de la EA; este agente ha sido específicamente aprobado para el tratamiento de la EA moderada a grave. Los inhibidores de colinesterasa (ChEi, por su sigla en inglés) son donepecilo, galantamina, rivastigmina y tacrina, aunque la comercialización de este último se interrumpió en 2013 en los Estados Unidos, por cuestiones de seguridad.

Posiblemente los efectos de la memantine, en pacientes con EA, tengan que ver con el antagonismo de los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA), un efecto no competitivo con afinidad leve a moderada, no selectivo, dependiente del voltaje. La memantine se une preferencialmente a los canales de calcio operados por NMDA. La memantine bloquea los efectos de la exposición sostenida a niveles anormalmente altos de glutamato, asociados con disfunción neuronal.

En un metanálisis previo realizado por los autores, la terapia combinada con memantine y ChEi fue más eficaz que el uso de ChEi como monoterapia en términos del compromiso cognitivo. En el análisis de sensibilidad con la consideración exclusiva de los datos de pacientes con EA moderada a grave, la terapia combinada con memantine y ChEi fue superior en eficacia a los ChEi en la mejora del compromiso cognitivo. Sin embargo, no se observaron efectos que favorecieran el uso de un ChEi en particular, para ser combinado con memantine.

En otro metanálisis, la monoterapia con memantine superó en eficacia al placebo en términos del compromiso cognitivo; sin embargo, la información disponible para los efectos de la memantine en el compromiso cognitivo, en pacientes con EA, no son concluyentes. Desde la publicación del último metanálisis se realizaron numerosos trabajos en los cuales se evaluaron los efectos de la memantine, en sujetos con EA. El objetivo de la presente revisión sistemática con metanálisis fue actualizar la información sobre los efectos de la memantine sobre la función cognitiva, los trastornos del comportamiento, el desempeño para la realización de las actividades cotidianas, la gravedad de la enfermedad, la función global, la fluidez verbal y la seguridad del tratamiento, en pacientes con EA. Se realizaron diversos análisis de sensibilidad y de metarregresión para detectar moduladores clínicos asociados con la respuesta a la memantine.

Métodos

Para el presente estudio se siguieron las pautas *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). Los artículos publicados hasta 2017 en cualquier idioma se identificaron mediante búsquedas en Medline, la *Cochrane Library*, Scopus, Psycinfo y la *International Clinical Trials Registry Platform*. Sólo se consideraron estudios aleatorizados y controlados con placebo o cuidados habituales, en los cuales la memantine se administró durante más de dos semanas a pacientes con EA. Los estudios en los cuales más del 50% de los enfermos reci-

bieron terapia combinada se incluyeron en el grupo de tratamiento combinado.

Se consideraron tres criterios principales de valoración, dos de eficacia –mejoría en la función cognitiva y reducción de los trastornos del comportamiento– y una variable de seguridad: interrupción del protocolo por cualquier motivo. La función cognitiva se determinó con la *Mini-Mental State Examination* (MMSE), la *Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale* (ADAS-cog), y la *Severe Impairment Battery* (SIB). Los trastornos del comportamiento se evaluaron con el *Neuropsychiatric Inventory* y la *Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale*.

Se aplicaron modelos de efectos aleatorios; las variables dicotómicas se expresan como *risk ratio* (RR) con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Cuando se observaron diferencias significativas entre los grupos, se calculó el número necesario para dañar (NND). Las variables continuas se analizan con diferencias promedio (DP) o con DP estandarizadas (DPE). La heterogeneidad entre los trabajos se determinó con el estadístico I^2 (50% o más, heterogeneidad importante).

Resultados

Fueron analizados 30 estudios con 7567 pacientes; en 11 se comparó memantine con placebo ($n = 3298$), en 17 se compararon los efectos de la terapia con memantine más ChEi respecto de la monoterapia con ChEi ($n = 4175$). Para los 11 estudios de monoterapia, la duración promedio del tratamiento fue de 28.4 semanas; los pacientes tenían 75.5 años en promedio y el 33.9% eran hombres. Con excepción de dos trabajos (con grupos de 10 y 20 mg por día de memantine), en los restantes, memantine se indicó en dosis de 20 mg por día.

En los 17 estudios de terapia combinada, la duración promedio del tratamiento fue de 29.4 semanas; la edad promedio de los enfermos fue de 76.5 años y el 47% eran hombres. Con excepción de un estudio (con grupos de 10 y 20 mg por día de memantine), en los restantes, la memantine se indicó en dosis de 20 mg por día.

Resultados del metanálisis para la monoterapia con memantine

Respecto del placebo, la administración de memantine se asoció con mejoría significativa de todas las variables de eficacia (puntaje de función cognitiva, DPE: -0.24; IC 95%: -0.34 a -0.15; $p < 0.00001$; $I^2 = 35\%$; $n = 10$,

$n = 3004$ [Figura 1]; puntaje para los trastornos del comportamiento, DPE: -0.16; IC 95%: -0.29 a -0.04; $p = 0.01$; $I^2 = 52\%$; $n = 9$, $n = 2389$ [Figura 2]).

Para los puntajes de la función cognitiva y de trastornos del comportamiento, los gráficos en embudo no mostraron sesgo de publicación (prueba de Egger, valor de p para la función cognitiva y los trastornos del comportamiento de 0.359 y 0.370, respectivamente).

Para los puntajes de función cognitiva no se detectó heterogeneidad considerable ($I^2 = 35\%$) ni factores de confusión en los análisis de sensibilidad. Sin embargo, se observó heterogeneidad importante para los puntajes de los trastornos del comportamiento ($I^2 = 52\%$). En el análisis de sensibilidad del subgrupo de pacientes con EA moderada a grave no se encontró heterogeneidad relevante ($I^2 = 36\%$). El tratamiento con memantine se asoció con una reducción significativa del puntaje de trastornos del comportamiento, respecto de placebo (DPE = -0.20; IC 95%: -0.34 a -0.07; $p = 0.003$; $n = 7$, $n = 1558$).

El análisis de metarregresión mostró que el tamaño del efecto de la memantine en los puntajes de función cognitiva se asoció con los valores de la MMSE al inicio (coeficiente = 0.039; IC 95%: 0.008 a 0.0699; $p = 0.0136$) y con el porcentaje de hombres (coeficiente = 0.0276; IC 95%: -0.0509 a -0.0044; $p = 0.0199$). El tamaño del efecto de la memantine para los puntajes de los trastornos del comportamiento se asoció con el tamaño de la muestra (coeficiente = 0.0013; IC 95%: 0.00 a 0.0026; $p = 0.0439$).

No se registraron diferencias significativas en los índices de interrupción por cualquier causa del tratamiento con memantine, respecto de placebo (RR = 0.94; IC 95%: 0.80 a 1.11; $p = 0.47$; $I^2 = 14\%$; $n = 11$, $n = 3151$). No se detectó sesgo de publicación (valor de p en la prueba de Egger = 0.658). Sin embargo, el uso de memantine se asoció con mayor incidencia de mareos (RR = 1.53; IC 95%: 1.02 a 2.28; $p = 0.04$; NND = 50) y somnolencia (RR = 2.36; IC 95%: 1.02 a 5.50; $p = 0.05$; NND = no significativo), en comparación con placebo. En cambio, el uso de memantine se asoció con incidencia reducida de agitación (RR = 0.70; IC 95%: 0.50 a 0.97; $p = 0.03$; NND = no significativo), de aumento de los niveles de potasio (RR = 0.20; IC 95%: 0.04 a 0.97; $p = 0.05$; NND = no significativo), y de síntomas psicóticos (RR = 0.50; IC 95%: 0.28 a 0.92; $p = 0.03$; NND = no significativo), respec-

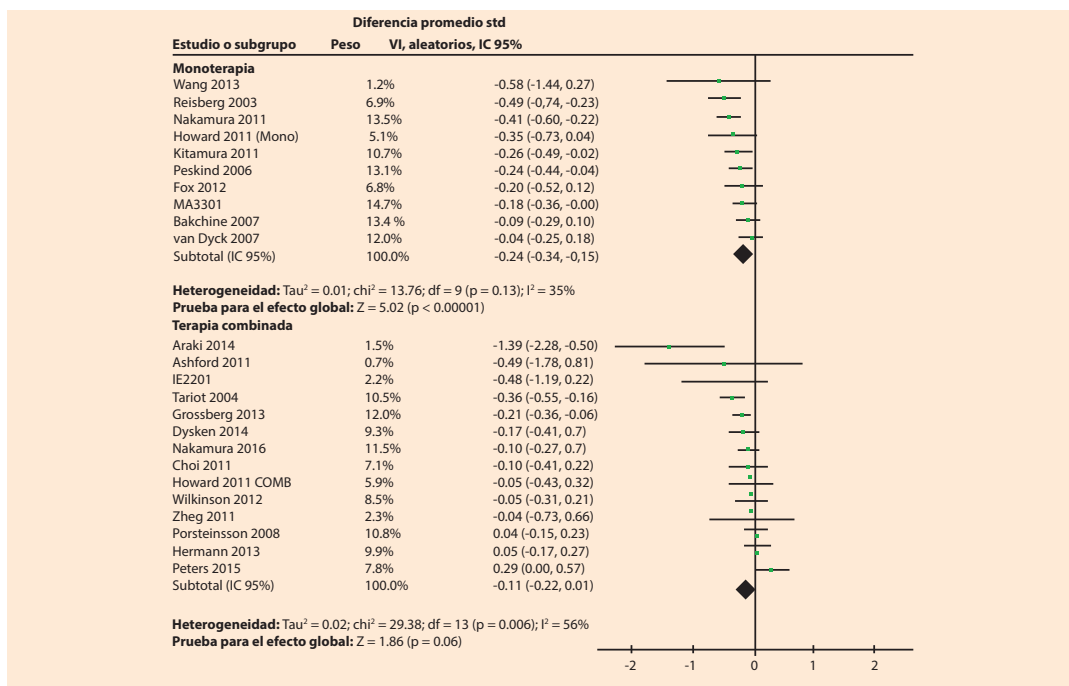


Figura 1. Función cognitiva. IC 95%, intervalo de confianza del 95%; VI, varianza inversa, COMB, terapia combinada, MONO, monoterapia; diferencia promedio Std, diferencia promedio estandarizada.

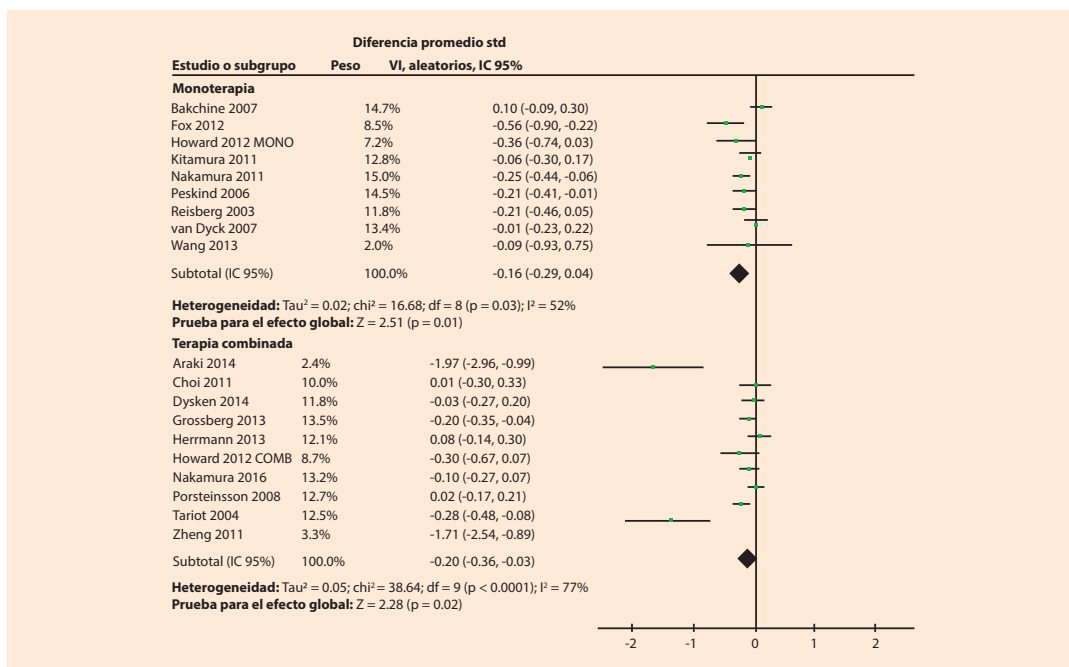


Figura 2. Trastornos del comportamiento; IC 95%, intervalo de confianza del 95%; VI, varianza inversa; COMB, terapia combinada; MONO, monoterapia; diferencia promedio std, diferencia promedio estandarizada.

to de la administración de placebo. No se observaron diferencias significativas en otros eventos adversos entre los grupos.

Resultados del metanálisis para la terapia combinada con memantine y ChEi

La terapia combinada tendió a ser superior a la monoterapia con ChEi en términos de las mejoras en los puntajes de función cog-

nitiva (DPE = -0.11; IC 95%: -0.22 a 0.01; p = 0.06; I² = 56%; n = 14, n = 3402 [Figura 1]). Asimismo, la terapia combinada se asoció con reducción significativa de los puntajes de los trastornos del comportamiento, respecto de la monoterapia con ChEi (DPE = -0.20; IC 95%: -0.36 a -0.03; p = 0.02; I² = 77%; n = 10, n = 2909 [Figura 2]). No se observó sesgo de publicación para la función

cognitiva ($p = 0.453$ en la prueba de Egger), pero sí para los puntajes de trastornos del comportamiento ($p = 0.0264$; en el gráfico en embudo). La terapia combinada fue superior a la monoterapia con ChEi en el puntaje del SIB, el puntaje del *Clinical Global Impression*, los puntajes de fluidez verbal y los índices de interrupción del tratamiento por ineficacia. En los análisis de sensibilidad se encontró heterogeneidad importante en los puntajes de función cognitiva ($I^2 = 56\%$). En el análisis de sensibilidad en diversos subgrupos de pacientes, la heterogeneidad desapareció. La terapia combinada fue superior a la monoterapia con ChEi en términos de la función cognitiva, sobre todo en los subgrupos de pacientes tratados con memantine de liberación prolongada y con donepecilo. En cambio, la terapia combinada con memantine y galantamina fue inferior a la monoterapia con ChEi.

También se observó heterogeneidad importante para los puntajes de trastornos del comportamiento ($I^2 = 77\%$). En los análisis de sensibilidad por algunos subgrupos de pacientes, la heterogeneidad desapareció. La terapia combinada fue superior a la monoterapia con ChEi para la reducción de los puntajes de trastornos del comportamiento en el subgrupo de estudios a doble ciego, y controlados con placebo, y en el subgrupo de pacientes tratados con memantine de liberación prolongada.

No se encontraron moduladores para la asociación entre el tamaño del efecto de la terapia combinada, en relación con la función cognitiva; en cambio, el tamaño del efecto de la terapia combinada sobre los puntajes de trastornos del comportamiento se asoció con la duración del estudio (coeficiente = 0.0107; IC 95%: 0.0013 a 0.0202; $p = 0.0264$).

No se observaron diferencias significativas para la interrupción del tratamiento por cualquier causa entre todos los grupos de tratamiento (RR = 1.00; IC 95%: 0.87 a 1.14; $p = 0.98$; $I^2 = 9\%$; $n = 14$, $n = 3908$). No se

observó sesgo de publicación para la interrupción del tratamiento por cualquier causa en cada uno de los grupos de tratamiento, en el gráfico en embudo, ni en la prueba de Egger. Sin embargo, la terapia combinada se asoció con mayor incidencia de al menos un efecto adverso (RR = 1.05; IC 95%: 1.00 a 1.09; $p = 0.05$; NND = 33), somnolencia (RR = 2.29; IC 95%: 1.24 a 4.21; $p = 0.008$; NND = no significativo), y aumento de peso (RR = 2.31; IC 95%: 1.27 a 4.23; $p = 0.006$; NND = 33), en comparación con la monoterapia con ChEi.

Conclusión

En la presente revisión actualizada con metanálisis acerca del uso de memantine para el tratamiento de la EA, la monoterapia con memantine se asoció con mejoras significativas, respecto de placebo, en la función cognitiva en enfermos con EA de cualquier gravedad y en los trastornos del comportamiento en personas con EA moderada a grave.

La terapia combinada se toleró bien y se acompañó de mejoras significativas en los puntajes de los trastornos del comportamiento en estudios de buena calidad. Los hallazgos en conjunto favorecen el uso de la memantine como tratamiento de primera línea para pacientes con EA. Además, el agregado de memantine al tratamiento con ChEi, especialmente donepecilo, parece asociarse con beneficios adicionales para el tratamiento de la EA, los síntomas de demencia y los trastornos del comportamiento.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2021
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores,
palabras clave, patrocinio, conflictos
de interés, especialidades médicas,
autoevaluación.
www.siicsalud.com/dato/resic.php/165279

Investigación+Documentación S.A.
Arias 2624 (C1429DXT) Buenos Aires, Argentina.
Tel.: +54 11 4702 1011
i+d@siicsalud.com
www.siic.info

Los textos de este fascículo han sido seleccionados de la base de datos SIIC *Data Bases* por el Laboratorio Baliarda. El arte y el diseño de la portada fueron realizados por Laboratorio Baliarda. Los resúmenes fueron elaborados objetivamente por el Comité de Redacción Científica de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC). Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben.

Baliarda en Neurología es una publicación de la editorial Investigación+Documentación S.A., registrada a su nombre.

Los conceptos expresados en los resúmenes son de exclusiva responsabilidad de los autores de los artículos fuente, no implicando en modo alguno que coincidan con las opiniones del Laboratorio Baliarda ni de SIIC, quienes declinan toda responsabilidad por las interpretaciones que pudieran derivarse de su lectura.

Colección **Baliarda en Neurología**, Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.