

# Baliarda en NEUROLOGÍA

Año 8 • Vol. 1, Nº 1 • Mayo 2018



#### Ventajas de la Combinación Fija de Memantine y Donepecilo

CNS Drugs 29(11):963-970, Nov 2015. Pág. 3

#### Memantine de Liberación Prolongada Resulta Útil en Pacientes con Enfermedad de Alzheimer Moderada a Grave

CNS Drugs 27(6):469-478, Jun 2013. Pág. 9

#### Ventajas de la Combinación de Memantine y Donepecilo en Pacientes con Demencia

Plos One 21(8), Ago 2017. Pág. 14

**Fuente:** CNS Drugs  
29(11):963-970, Nov 2015  
**Autor:** Wang Greig S  
**Institución:** Springer,  
Auckland, Nueva Zelanda  
**Título:** Memantine ER/  
Donepezil: A Review in  
Alzheimer's Disease

# Ventajas de la Combinación Fija de Memantine y Donepezilo

El tratamiento con dosis fijas de memantine de liberación prolongada y donepezilo en pacientes con enfermedad de Alzheimer resulta eficaz y bien tolerado, además de brindar ventajas que favorecen el cumplimiento terapéutico.

## Introducción y objetivos

Se estima que hasta el 80% de los casos de demencia son ocasionados por la enfermedad de Alzheimer (EA). El tratamiento farmacológico aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) para los pacientes con EA incluye el uso de los inhibidores de la colinesterasa (IChE) galantamina, rivastigmina y donepezilo. Mientras que las dos primeras drogas se indican en pacientes con EA leve a moderada, el donepezilo puede utilizarse en casos de EA leve a grave. Asimismo, la FDA aprobó el tratamiento con el antagonista de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) memantine, en pacientes con EA moderada a grave. Hasta el momento se desconoce si dichas drogas modifican la enfermedad. No obstante, pueden posponer la aparición de los síntomas que afectan el funcionamiento cognitivo, conductual y cotidiano en pacientes con cuadros graves. Además, el tratamiento disminuye la necesidad de internación y, en consecuencia, puede retrasarla.

Típicamente, los pacientes con EA moderada a grave reciben tratamiento combinado con memantine y un IChE. En general, se administra memantine una vez lograda la estabilización clínica mediante el uso de un IChE. La información disponible hasta el momento sobre la eficacia de la combinación de memantine de liberación inmediata y donepezilo en pacientes con EA moderada a grave no es concluyente. Según lo informado en análisis conjuntos y *post hoc*, se observa un efecto aditivo beneficioso sobre diferentes aspectos clínicos ante el uso de ambas drogas. También se informaron beneficios

al combinar memantine con un IChE en un metanálisis de estudios aleatorizados realizados en pacientes con EA, así como en investigaciones observacionales a largo plazo. Dichos resultados indicaron la superioridad de la combinación en comparación con la monoterapia con IChE al evaluar el deterioro cognitivo y funcional y la necesidad de internación.

En 2010 se aprobó el uso de una formulación de memantine de liberación prolongada (ER, *extended release*) de 28 mg en pacientes con EA moderada a grave. Este tipo de formulación tiene la ventaja de requerir menos tomas y brindar un esquema de dosificación más apropiado, en comparación con el uso de la formulación de liberación inmediata, que generalmente requiere la toma de dos comprimidos de 10 mg por día. Luego, se introdujeron en el mercado las cápsulas que contienen una combinación de dosis fijas de memantine ER/donepezilo 14/10 mg y 28/10 mg. Estas formulaciones resultaron útiles al ser administradas en una toma diaria a los pacientes con EA moderada a grave que habían logrado la estabilidad clínica al recibir memantine y donepezilo.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar las características farmacológicas de la formulación de memantine ER/donepezilo, así como la información clínica asociada con su empleo en pacientes con EA moderada a grave.

## Propiedades farmacodinámicas

Memantine y donepezilo actúan mediante diferentes mecanismos de acción, sobre vías interconectadas relacionadas con la EA. Memantine actúa como antagonista no compe-

titivo y dependiente de voltaje de los receptores NMDA. Su unión a los receptores tiene lugar con una afinidad moderada a baja. Según los datos disponibles sobre la fisiopatología de la EA, existe una estimulación continua y leve de los receptores NMDA generada por el glutamato y el amiloide beta. Esto provoca una disminución del potencial de membrana postsináptico, el desbloqueo normal generado por el magnesio en los canales del receptor NMDA y el ingreso del calcio a la neurona. Al bloquear los receptores NMDA, memantine disminuiría la señalización glutamatérgica disfuncional. No obstante, si el nivel de glutamato es alto, la droga se disocia del receptor NMDA y permite su normal funcionamiento. Otra acción de memantine es la prevención de la excitotoxicidad generada por el glutamato.

El donepecilo actúa mediante la inhibición de la acetilcolinesterasa y el aumento de la función colinérgica a nivel del sistema nervioso central. Dicha inhibición es reversible, no competitiva, selectiva y potente. Según se propuso, la neurodegeneración colinérgica favorece la afectación mnésica y cognitiva observada en pacientes con EA. Los resultados de estudios preclínicos indicaron que el tratamiento con donepecilo combinado con memantine mejora la memoria espacial en mayor medida que la monoterapia con cualquiera de las drogas.

En consecuencia, memantine y donepecilo tendrían acciones complementarias y su combinación brindaría ventajas en comparación con su administración por separado. Hasta el momento no se observaron interacciones farmacodinámicas de importancia entre memantine y donepecilo. Finalmente, el perfil de tolerabilidad de la combinación de ambos fármacos en pacientes con EA moderada a grave fue similar a lo observado ante la monoterapia con donepecilo.

### Propiedades farmacocinéticas

De acuerdo con lo observado ante la administración de dosis terapéuticas por vía oral, memantine y el donepecilo tienen un perfil farmacocinético lineal. El tratamiento con una toma diaria de memantine ER en dosis de 28 mg se asoció con un pico plasmático de concentración ( $C_{\text{máx}}$ ) un 48% superior que con el tratamiento con dos tomas diarias de la formulación de liberación inmediata. En cuanto al área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (ABC), el resultado obtenido ante el uso de la formulación ER

fue un 33% mayor, en comparación con lo observado al administrar dos tomas diarias de la formulación estándar. La administración de dosis repetidas de memantine ER se asoció con la obtención de una  $C_{\text{máx}}$  a las 9 a 12 horas de iniciado el tratamiento, en tanto que el uso de donepecilo permitió alcanzar la  $C_{\text{máx}}$  a las tres o cuatro horas de ser administrado, debido a que posee una biodisponibilidad oral del 100%. La obtención del estado estacionario del donepecilo tuvo lugar luego de 15 días de tratamiento. El volumen de distribución de memantine y del donepecilo fue de 9 a 11 l/kg y de 12 a 16 l/kg, respectivamente. Dichas drogas se unieron a las proteínas plasmáticas en un 45% y 96%, respectivamente.

Según los resultados de un estudio, el tratamiento con una combinación fija de memantine ER/donepecilo, en dosis de 28/10 mg, resultó bioequivalente a la administración combinada en ayunas de ambas drogas, formuladas por separado, a individuos adultos sanos. No se hallaron diferencias significativas entre ambos esquemas terapéuticos ante la evaluación de los parámetros farmacocinéticos, incluida el ABC. En otro estudio realizado en adultos sanos tampoco se hallaron diferencias significativas entre el uso de formulaciones de memantine y donepecilo combinadas y la administración de una formulación de dosis fijas de memantine ER/donepecilo 28/10 mg (Tabla 1). Dicho resultado tuvo lugar tanto en condiciones de ayuno como al ingerir las formulaciones junto con los alimentos, aun si las cápsulas se administraron intactas o diluidas en jugo.

Memantine se metaboliza en el hígado sin participación significativa de las isoenzimas del sistema enzimático citocromo P450 (CYP450). Sus metabolitos principales tienen una actividad mínima sobre el receptor NMDA. La excreción de la droga tiene lugar por vía urinaria, mediante un mecanismo que involucra la secreción tubular activa y la reabsorción dependiente del pH. Tanto la dieta como las comorbilidades y ciertos fármacos pueden disminuir la excreción de memantine al alcalinizar la orina. La vida media de eliminación de memantine oscila entre 60 y 80 horas. En cuanto al donepecilo, su metabolismo tiene lugar mediante la participación de las isoenzimas CYP2D6 y CYP3A4 y de mecanismos de glucuronidación. Como resultado, se generan cuatro metabolitos principales, dos de los cuales poseen acción terapéutica, y otros metabo-

**Tabla 1.** Parámetros farmacocinéticos de la combinación de una formulación de dosis fijas de memantine de liberación prolongada/donepecilo, en comparación con la coadministración de memantine de liberación prolongada y donepecilo formulados por separado, en un estudio cruzado de dosis únicas realizado en adultos sanos en condiciones de ayuno.

Parámetros <sup>a</sup>	CDF MEM ER/DON		Coadministración MEM ER+DON		Índice GLSM (IC 90%) <sup>b</sup>	
	MEN	DON	MEN	DON	MEN	DON
C <sub>max</sub> (ng/ml)	28.5	19.1	28.5	19.3	1.00 (0.97-1.04)	0.99 (0.93-1.04)
ABC <sub>ult</sub> (ng·h/ml)	2798	791	2782	748	1.01 (0.98-1.04)	1.06 (1.04-1.08)
ABC <sub>inf</sub> (ng·h/ml)	2966	881	2966	838	1.00 (0.97-1.04)	1.06 (1.03-1.08)
Mediana T <sub>max</sub> (h)	28	3.0	14	3.0		
t <sub>1/2</sub> (h)	60	69	62	69		

ABC, área bajo la curva concentración-tiempo; ABC<sub>ult</sub>, ABC desde el tiempo cero hasta el tiempo correspondiente a la última concentración cuantificable; ABC<sub>inf</sub>, ABC desde el tiempo cero hasta el infinito; C<sub>max</sub>, concentración en el pico plasmático; DON, donepecilo; ER, liberación prolongada; CDF, combinación de dosis fijas; Índice GLSM, mínimos cuadrados geométricos correspondientes al Índice medio de CDF/drogas coadministradas; MEM, memantine; t<sub>1/2</sub>, vida media de eliminación; T<sub>max</sub>, tiempo transcurrido hasta la C<sub>max</sub>.

<sup>a</sup> Los valores se corresponden con las medias a menos que se especifique; el análisis farmacocinético de la MEM ER y el DON incluyó información correspondiente a 23 y 24 pacientes, respectivamente.

<sup>b</sup> La bioequivalencia entre la CDF y la coadministración de MEM ER y DON fue definida si los intervalos de confianza (IC) del 90% de los índices GLSM correspondientes a la C<sub>max</sub>, el ABC<sub>ult</sub> y el ABC<sub>inf</sub> se encontraba en el intervalo de 0.8-1.25 correspondiente al criterio de bioequivalencia para la MEM ER y el DON.

litos secundarios. Aproximadamente el 57% del donepecilo se excreta por orina, en tanto que el 15% se excreta en las heces. La vida media de eliminación de la droga se acerca a las 70 horas.

La dosis de memantine ER/donepecilo no debe ajustarse en presencia de insuficiencia renal leve o moderada o de insuficiencia hepática. No obstante, los pacientes con insuficiencia renal grave deberían recibir una dosis menor. Hasta el momento no se cuenta con estudios sobre la farmacocinética de las capsulas de memantine ER/donepecilo en presencia de insuficiencia hepática grave. El sexo y la edad no afectarían en forma significativa la exposición y la eliminación de memantine, en tanto que la eliminación del donepecilo no se vería afectada por la edad, el sexo o el origen étnico. En cambio, el peso corporal de 50 a 110 kg se asoció con aumento de la eliminación del donepecilo.

La combinación de memantine y donepecilo no modificó las propiedades farmacocinéticas de las drogas. Según los datos disponibles, memantine no afecta el metabolismo de los sustratos de las isoenzimas del CYP450. Además, la excreción de memantine tiene lugar principalmente por vía renal, con lo cual las drogas metabolizadas por el CYP450 tampoco modifican su eliminación en forma significativa. Se recomienda precaución ante el uso de memantine ER/donepecilo junto con fármacos que alcalinizan la orina ya que esto podría aumentar la concentración plasmática de memantine. El donepecilo tampoco inhibiría en forma directa la actividad de las isoenzimas CYP2B6, CYP2C8 o CYP2C19. Se desconoce si el donepecilo provoca inducción enzimática, aunque se sugirió que su metabolismo y eli-

minación disminuye ante la administración de inhibidores del CYP3A4 y del CYP2D6 y aumenta ante la administración de inductores del CYP3A4.

### Eficacia terapéutica

Hasta el momento no se cuenta con información sobre el tratamiento con una toma diaria de memantine ER/donepecilo en dosis de 28/10 mg en pacientes con EA moderada a grave. No obstante, se informó la eficacia del tratamiento con memantine ER en dosis diarias de 28 mg en pacientes con EA moderada a grave que recibían IChE. En el estudio MEM-MD-50 se evaluaron 676 pacientes con EA probable y un puntaje de 3 a 14 en la *Mini Mental State Examination* (MMSE) que recibían tratamiento con IChE. El 69 %, 21% y 11% de los pacientes recibían tratamiento con donepecilo, galantamina y rivastigmina, respectivamente.

El tratamiento complementario con memantine ER fue iniciado en dosis de 7 mg/día e incrementado hasta alcanzar un máximo de 28 mg/día en la cuarta semana de administración. La dosis media empleada al final del estudio fue de 27 mg/día, en tanto que el 92% de los pacientes recibía la dosis máxima de la droga. Los parámetros de evaluación aplicados incluyeron la *Severe Impairment Battery* (SIB) y la escala *Change Plus Caregiver Input* (CIBIC-Plus). Los resultados de ambas escalas indicaron que el uso de memantine ER se asoció con un nivel mayor de eficacia, en comparación con el uso de placebo. Luego de 24 semanas de seguimiento, los pacientes tratados con memantine presentaron una mejoría significativamente superior en comparación con aquellos que recibieron placebo. Dicha efi-

cacia también se observó a las semanas 12 y 18 de seguimiento. El agregado de memantine ER al tratamiento con IChE se asoció con una mejoría significativamente superior que con el agregado de placebo ante la aplicación del *Neuropsychiatric Inventory* (NPI) y del *Verbal Fluency Test* (VFT). En cambio, no se observaron diferencias significativas entre memantine ER y el placebo con la aplicación de la escala *19-item Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living* (ADCS-ADL19). El tratamiento complementario con memantine mejoró significativamente la carga para el cuidador generada por los síntomas neuropsiquiátricos, en especial la agitación, los delirios y la afectación de la conducta nocturna.

El análisis del subgrupo de pacientes tratados con donepecilo indicó que el agregado de memantine ER generó una mejoría significativa del resultado de las escalas SIB, NPI y VFT luego de 24 semanas de seguimiento, en comparación con el agregado de placebo. No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos ante la evaluación del resultado de la escala CIBIC-Plus. El análisis de sensibilidad *post hoc* arrojó una ventaja significativa ante el tratamiento combinado de memantine ER y donepecilo, en comparación con la administración de placebo y donepecilo, en todas las oportunidades de evaluación de los resultados de las escalas SIB, CIBIC-Plus, NPI y VFT. En cambio, no se observaron mejorías significativas del resultado de la escala ADCS-ADL19. La mejoría del puntaje de las escalas SIB, CIBIC-Plus, NPI y VFT fue significativa y acumulativa.

La realización de un análisis *post hoc* de los resultados obtenidos en 4 estudios, incluido el MEM-MD-5, permitió comparar la eficacia acumulada de la combinación de memantine y donepecilo, en comparación con la monoterapia con dichas drogas, luego de 6 meses de seguimiento. Los estudios fueron aleatorizados y a doble ciego y se llevaron a cabo en pacientes con EA moderada a grave. Los pacientes recibieron memantine de liberación inmediata o prolongada o bien placebo en combinación con donepecilo. El tratamiento combinado con memantine y donepecilo se asoció con una mejoría acumulada significativa en comparación con la administración de placebo combinado con donepecilo o de memantine como monodroga. La combinación de memantine y donepecilo fue la única que brindó una mejoría

significativa y acumulada del resultado de las escalas CIBIC-Plus, SIB y NPI. Según lo sugerido por los autores, la eficacia clínica de la combinación de memantine y donepecilo fue aditiva y no sinérgica. La realización de otro análisis conjunto del resultado de un estudio de fase III efectuado en pacientes con EA moderada o grave tratados con memantine de liberación inmediata y donepecilo indicó una mejoría significativa del funcionamiento cotidiano.

### Tolerabilidad

En general, el tratamiento con una toma diaria de memantine ER combinada con un IChE fue bien tolerado. La aparición de eventos adversos tuvo lugar en el 62.8% de los pacientes que recibieron un IChE en combinación con memantine ER y en el 63.9% de aquellos que recibieron memantine ER en combinación con el placebo. La discontinuación del tratamiento debido a la aparición de eventos adversos tuvo lugar en el 9.9% y 6.3% de los pacientes, respectivamente. El cuadro que generó interrupciones con mayor frecuencia fueron los mareos.

El agregado de memantine al tratamiento con IChE se asoció con un perfil de eventos adversos similar, en comparación con el agregado de placebo. Los cuadros observados con mayor frecuencia fueron las caídas, las infecciones urinarias, las cefaleas y la diarrea. Tanto los mareos como la depresión, el aumento ponderal, la constipación, la somnolencia y el dolor abdominal, entre otros cuadros, fueron más frecuentes ante el empleo de memantine, en comparación con la administración de placebo. En cambio, el agregado de placebo se asoció con la aparición más frecuente de disminución ponderal, irritabilidad y tos. En cuanto a los análisis de laboratorio, el único resultado potencialmente importante desde el punto de vista clínico fue la disminución del nivel de hemoglobina, observado en una cantidad significativamente superior de pacientes tratados con memantine ER, en comparación con el placebo. La aparición de eventos adversos graves tuvo lugar en el 8.2% de los pacientes que recibieron memantine ER y en el 6.3% de los que recibieron placebo. Los cuadros más frecuentes incluyeron las caídas y las infecciones urinarias. No se registraron fallecimientos relacionados con el tratamiento (Figura 1). El 61.9% y 59.9% de los pacientes tratados con donepecilo que recibieron memantine ER o placebo presentaron even-

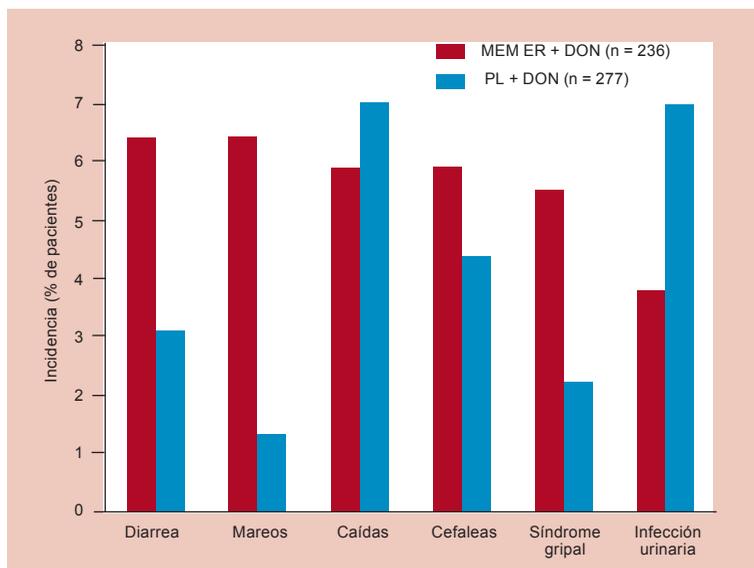


Figura 1. Eventos adversos observados durante el tratamiento que ocurrieron con una incidencia mayor o igual al 5% ante la administración de memantine de liberación prolongada o placebo, en pacientes con enfermedad de Alzheimer tratados con donepecilo en un estudio de fase III. DON, donepecilo; MEM ER, memantine de liberación prolongada; PL, placebo.

tos adversos potencialmente relacionados con el tratamiento, respectivamente. Los cuadros más frecuentes ante la combinación de memantine ER y donepecilo incluyeron la diarrea, los mareos, las caídas, la cefalea, el síndrome gripal y la infección urinaria. La diarrea, los mareos y el síndrome gripal fueron significativamente más frecuentes entre los pacientes que recibieron memantine ER en comparación con los que recibieron donepecilo.

### Posología y administración

La combinación de memantine ER/donepecilo se encuentra indicada para el tratamiento de los pacientes con EA moderada a grave que reciben una dosis estable de ambas drogas. Las cápsulas deben administrarse por la noche, en dosis acordes con la dosis de los fármacos empleados previamente, junto con las comidas o en ausencia de alimentos, tanto enteras como diluyendo el contenido de las cápsulas en jugo de manzana. Se recomienda consultar la información disponible acerca de las contraindicaciones, las advertencias y las precauciones del tratamiento, así como del uso del fármaco en poblaciones especiales.

### Papel del tratamiento con memantine ER/donepecilo en pacientes con EA

El tratamiento de los pacientes que cursan diferentes estadios de la EA puede mejorar la calidad de vida al reducir la sintomatología y el deterioro clínico. Hasta el momento

no se cuenta con fundamentos para escoger una droga en lugar de otra.

En cambio, la elección tiene lugar según la tolerabilidad, el costo y otras características del tratamiento. Tanto memantine como el donepecilo se emplean desde hace varios años para el tratamiento de los pacientes con EA. La combinación de memantine con donepecilo u otros IChE es una estrategia de referencia para el tratamiento de los pacientes con EA moderada a grave.

Los pacientes que reciben tratamiento estable con memantine y donepecilo pueden ser tratados con una combinación fija de memantine ER y donepecilo en una toma diaria. Este esquema resulta conveniente debido a su bioequivalencia, en comparación con la administración de las drogas por separado. Su administración resultó eficaz, en comparación con el placebo, ante la realización de diferentes estudios y análisis conjuntos.

El tratamiento con memantine y un IChE fue bien tolerado por los pacientes con EA moderada a grave. El perfil de eventos adversos observado fue similar a lo observado ante la administración de un IChE y placebo. De todos modos, a la hora de analizar los resultados mencionados deben considerarse limitaciones como la falta de un grupo control activo. La disminución de los eventos adversos resulta importante para lograr un buen cumplimiento del tratamiento. Este último se asocia con una disminución significativa del índice de deterioro cognitivo y funcional. Tanto la cronicidad de la EA como la afecta-

ción mnésica provocada por la enfermedad limitan el cumplimiento del tratamiento, al igual que el esquema de administración y otras características particulares de las formulaciones empleadas. La formulación de dosis fijas de memantine ER/donepecilo puede mejorar el cumplimiento del tratamiento ya que permite simplificar el esquema de administración.

Es necesario contar con estudios sobre la rentabilidad del tratamiento con dicha formulación, aunque los datos disponibles hasta el momento indicaron beneficios a largo plazo.

### Conclusión

En general, el tratamiento combinado con memantine ER/donepecilo resulta eficaz y bien tolerado en pacientes con EA moderada a grave. La formulación en dosis fijas de 28/10 mg resulta bioequivalente, en compa-

ración con la administración de ambas drogas por separado, con la ventaja de reducir la cantidad de comprimidos diarios.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2018  
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales del autor, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.

[www.siicsalud.com/dato/resiic.php/157552](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/157552)

**Fuente:** CNS Drugs

27(6):469-478, Jun 2013

**Autores:** Grossberg G, Manes F, Graham S y colaboradores

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

**Título:** The Safety, Tolerability, and Efficacy of Once-Daily Memantine (28 mg): A Multinational, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in Patients with Moderate-to Severe Alzheimer's Disease Taking Cholinesterase Inhibitors

# Memantine de Liberación Prolongada Resulta Útil en Pacientes con Enfermedad de Alzheimer Moderada a Grave

Entre los fármacos aprobados para el tratamiento de los pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada a grave se incluye memantine, un antagonista no competitivo de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). En este estudio se analiza la formulación de liberación prolongada de este fármaco.

## Introducción y objetivos

Los pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) que progresan hacia estadios moderados y graves de la afección presentan un aumento del deterioro cognitivo y funcional. Esto se acompaña por un incremento de la dependencia de los cuidadores y de los costos de la atención, tanto en pacientes internados como en pacientes ambulatorios. El incumplimiento terapéutico es una de las limitaciones principales que deben afrontar los pacientes con EA que reciben tratamiento ambulatorio, ya que afecta aún más el cuadro clínico y aumenta la carga para los cuidadores.

Entre las drogas aprobadas para el tratamiento de los pacientes con EA moderada a grave se incluye memantine, un antagonista no competitivo de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). La formulación de memantine de liberación inmediata se administra en dos tomas diarias. La dosis máxima recomendada es de 20 mg/día. El uso de una formulación de memantine de liberación prolongada (ER, *extended release*) que puede administrarse en una toma diaria resultaría útil para mejorar el cumplimiento del tratamiento. Además, permitiría aumentar la dosis de la droga sin afectar su tolerabilidad y seguridad.

El presente estudio se llevó a cabo en pacientes con EA moderada a grave con el ob-

jetivo de evaluar la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad del tratamiento con una toma diaria de 28 mg de memantine ER. Los participantes recibían dosis estables de un inhibidor de la colinesterasa. En la mayoría de los casos, y a diferencia de otros estudios, los pacientes eran en su mayoría (69.8%) de origen hispano y provenían de países como Chile, México y la Argentina.

## Pacientes y métodos

El estudio fue denominado MEM-MD-50 y tuvo un diseño multinacional, aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos. Participaron pacientes ambulatorios, de ambos sexos, de 50 años o más. Todos reunían los criterios para el diagnóstico de EA probable, de acuerdo con la aplicación de la cuarta edición revisada del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV-TR). También se aplicaron los criterios del *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA). Para participar, se requirió la obtención de un puntaje de 3 a 14 en la *Mini-Mental State Examination* (MMSE). Además, los pacientes debían presentar indicadores compatibles con la EA obtenidos durante el último año mediante la exploración efectuada con

resonancia magnética (RMN) o tomografía computarizada (TC).

Sólo se incluyeron pacientes que habían recibido tratamiento durante los últimos 3 meses con dosis estables de un inhibidor de la colinesterasa. Además, los pacientes debían presentar resultados normales ante la evaluación física, de laboratorio y electrocardiográfica (ECG). No se incluyeron pacientes con enfermedades activas de índole pulmonar, gastrointestinal, renal, hepática, endocrinológica o cardiovascular. Tampoco participaron pacientes oncológicos, con enfermedades neurológicas o demencia complicada con otras enfermedades orgánicas o predominio de alucinaciones, ni otros trastornos del eje I distintos de la EA. La participación tuvo lugar una vez obtenido el consentimiento informado por parte del paciente o de un representante legal y del cuidador.

Antes de iniciar el estudio, los participantes debían recibir tratamiento a simple ciego durante 4 a 14 días. Luego, se llevó a cabo una distribución aleatoria para administrar placebo o memantine ER. Dicha distribución fue realizada por el departamento de programación estadística del *Forest Research Institute*. La dosis inicial de memantine ER fue de 7 mg diarios, administrados en una toma. Luego, se aplicaron aumentos semanales hasta alcanzar una dosis máxima de 28 mg diarios luego de 4 semanas. A las 8 semanas de seguimiento, los pacientes que no toleraban el tratamiento con una dosis mínima de 21 mg diarios de memantine fueron excluidos del estudio. Las cápsulas con droga activa o placebo fueron administradas por la mañana o por la noche.

Los parámetros principales empleados con el fin de evaluar la eficacia del tratamiento fueron la *Severe Impairment Battery* (SIB) y la escala *Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input* (CIBIC-Plus). La SIB incluye 40 ítems cuya aplicación permite evaluar el funcionamiento cognitivo de los pacientes con demencia avanzada. La escala CIBIC-Plus se empleó con el fin de valorar el cuadro clínico en forma global. El puntaje osciló entre 1 y 7. A medida que aumentó el puntaje, aumentó el empeoramiento del cuadro clínico. En segundo lugar, se aplicaron otros parámetros de eficacia como la escala *19-item Alzheimer's Disease Cooperative Study—Activities of Daily Living* (ADCS-ADL19), el *Neuropsychiatric Inventory* (NPI) y el *Semantic Verbal Fluency Test* (VFT). Las escalas fueron aplicadas al

inicio del estudio y luego de 4, 8, 12, 18 y 24 semanas de seguimiento; el NPI se aplicó únicamente en las semanas 8, 12, 18 y 24.

La seguridad y la tolerabilidad del tratamiento fueron evaluadas mediante el examen físico, la valoración de los signos vitales, la realización de pruebas de laboratorio y electrocardiográficas (ECG) y el registro de los eventos adversos observados durante el tratamiento. Los hallazgos clínicos de interés se evaluaron durante un período de seguimiento hasta su resolución o su desvinculación del tratamiento farmacológico. Para registrar los eventos adversos se prestó atención a la información aportada por los pacientes y sus cuidadores. La codificación de dichos cuadros tuvo lugar mediante el *Medical Dictionary for Regulatory Activities*. Además, se evaluaron otros aspectos clínicos de los eventos adversos, incluida la gravedad, la cronicidad y la relación con la medicación administrada.

El análisis estadístico de los datos incluyó la estimación de la magnitud de efecto de acuerdo con la aplicación de las escalas SIB y CIBIC-Plus. Según dicha magnitud, los autores estimaron la cantidad de pacientes necesarios para brindar un nivel adecuado de solidez a los cálculos efectuados. La seguridad del tratamiento fue evaluada en la población de pacientes distribuidos en forma aleatoria que recibieron al menos una dosis de las drogas. La población con intención de tratar estuvo conformada por los pacientes que completaron al menos una evaluación de eficacia luego del inicio del estudio. El análisis principal de eficacia se llevó a cabo en la población con intención de tratar, de acuerdo con los resultados de las escalas principales de evaluación, mediante el análisis de la última observación llevada a cabo. La modificación de los resultados de la SIB fue evaluada mediante un análisis de covarianza. La aplicación de la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel permitió evaluar los resultados de la escala CIBIC-Plus según el lugar de estudio, entre otras variables. Los resultados de otros parámetros como el NPI y el VFT se evaluaron mediante análisis de covarianza. También se llevó a cabo un análisis de casos observados y un análisis de sensibilidad mediante la aplicación de un modelo mixto para medidas repetidas. El nivel de significación aplicado en todos los análisis estadísticos fue 0.05. El análisis de la cantidad y el porcentaje de pacientes incluidos en cada grupo que presentaron eventos

adversos tuvo lugar según el sistema corporal afectado, la gravedad del cuadro clínico y la asociación con el tratamiento farmacológico. Finalmente, se evaluaron los resultados correspondientes a la proporción de pacientes que presentaron cada evento adverso, a la aparición de eventos adversos graves y a la interrupción del tratamiento debido a dichos cuadros.

## Resultados

Participaron 677 pacientes atendidos en 83 centros de investigaciones médicas. En total, 311 de los participantes fueron atendidos en los 23 centros ubicados en Argentina. También se incluyeron 179 pacientes atendidos en 38 centros de Estados Unidos, 97 pacientes atendidos en 11 centros ubicados en México y 90 pacientes atendidos en 11 centros ubicados en Chile. Los participantes fueron distribuidos en igual proporción para recibir tratamiento con memantine ER ( $n = 342$ ) o placebo ( $n = 335$ ). De ellos, 273 (79.8%) y 272 (81.2%) completaron todas las evaluaciones, respectivamente. La dosis media de memantine ER administrada al final del estudio fue de 27 mg por día. El 92.1% de los pacientes recibían la dosis máxima de 28 mg diarios al final del estudio. No se observaron diferencias clínicas y demográficas entre ambos grupos al inicio del estudio. De acuerdo con los resultados de la MMSE y de la *Functional Assessment Staging*, los pacientes presentaban EA moderada a grave. El 69.6% de los pacientes tratados con memantine ER eran de origen hispano. Esto también se observó en el 68.3% de los pacientes que recibieron placebo.

Luego de 24 semanas de seguimiento, los pacientes tratados con memantine ER presentaron resultados significativamente superiores en comparación con aquellos que recibieron placebo al evaluar el puntaje de la SIB y de la escala CIBIC-Plus. La administración de memantine ER también se asoció con una superioridad significativa en comparación con el placebo al evaluar los resultados de las escalas SIB y CIBIC-Plus en la semana 12 de seguimiento y los resultados de la escala SIB en la semana 18 de seguimiento. No se observaron diferencias significativas entre los grupos ante la evaluación del resultado de la escala ADCS-ADL19 luego de 24 semanas de seguimiento. No obstante, la administración de memantine ER resultó superior en comparación con el uso de placebo ante la valoración del puntaje

del NPI y del VFT. De hecho, memantine ER brindó beneficios sobre el resultado de ambas escalas tanto a las 12 como a las 18 semanas de seguimiento.

La interrupción del tratamiento debido a la aparición de eventos adversos tuvo lugar en el 6.3% y 9.9% de los pacientes incluidos en los grupos placebo o tratado con memantine ER, respectivamente. La mayoría de los casos se relacionaron con la aparición de mareos y agitación. La presencia de eventos adversos tuvo lugar en el 63.9% de los pacientes que recibieron placebo y en el 62.8% de los pacientes que recibieron memantine ER. No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos al evaluar el perfil de eventos adversos. El 6.3% de los pacientes que recibieron placebo y el 8.2% de los pacientes que recibieron memantine de liberación prolongada presentaron eventos adversos graves. Los cuadros observados con mayor frecuencia incluyeron caídas e infecciones urinarias. Otros cuadros considerados graves fueron la neumonía, el accidente cerebrovascular y el síncope. Un total de cinco pacientes que recibieron placebo y cuatro pacientes que recibieron memantine fallecieron durante el estudio. No obstante, los fallecimientos no fueron considerados asociados con el tratamiento farmacológico. Los resultados de los análisis de laboratorio indicaron una disminución significativa del nivel de hemoglobina en el 1.1% de los individuos que recibieron placebo y en el 2.4% de los individuos tratados con memantine ER. También se observó un aumento significativo del nivel de eosinófilos en el 1.4% y 0.3% de los pacientes que recibieron placebo y memantine ER, respectivamente.

## Discusión

De acuerdo con los resultados obtenidos en el presente estudio, la administración de 28 mg diarios de memantine ER se asoció con una ventaja significativa en comparación con el placebo al evaluar diferentes parámetros, incluido el funcionamiento cognitivo y el estado clínico global. También se observaron ventajas significativas ante el uso de memantine ER al evaluar la conducta y la fluidez verbal. Por el contrario, los grupos no difirieron ante la aplicación de la escala ADCS-ADL. Este último resultado no coincide con lo hallado en otros estudios efectuados en pacientes con EA moderada a grave.

Mientras que en el presente estudio ambos grupos presentaron estabilidad clínica o un

deterioro leve luego de 24 semanas de seguimiento, en otros estudios se observó un deterioro más acentuado de los pacientes que recibieron placebo. Los autores destacaron que en el presente estudio se incluyeron, en su mayoría, pacientes hispanos no estadounidenses. Esta población generalmente no es representada en forma adecuada en los estudios clínicos realizados en pacientes con EA.

En cuanto a las herramientas de evaluación aplicadas, en la actualidad se cuenta con una versión validada en español de la escala ADCS-ADL de 23 ítems. Es posible que algunos de los ítems no resulten apropiados para ser utilizados a la hora de evaluar a los pacientes con EA moderada a grave residentes en regiones como Centroamérica y Sudamérica.

La administración de memantine ER brindó un beneficio significativo sobre la conducta. Esto pudo apreciarse ante la aplicación del NPI y a pesar de que la respuesta al placebo fue notoria. En coincidencia con lo informado por otros autores, la evaluación de los ítems del NPI también indicó un beneficio significativo ante el uso de memantine ER en términos de disminución de la agitación, la agresividad, la irritabilidad, la labilidad, la conducta nocturna y los delirios. Debe considerarse que los síntomas conductuales tienen consecuencias negativas significativas sobre diferentes aspectos clínicos como la gravedad de la demencia, el funcionamiento, la necesidad de internación, el costo de atención y la carga para el cuidador. Por lo tanto, la mejoría de los síntomas conductuales se traduce en una ventaja clínica notoria. El tratamiento con memantine mejoró la fluidez semántica, tarea que requiere la puesta en marcha de mecanismos atencionales, asociaciones semánticas y recuperación de la información almacenada.

En consecuencia, se asocia con el funcionamiento del hipocampo y otras estructuras ubicadas en el lóbulo mediotemporal izquierdo. Según lo observado en pacientes con EA, existe una correlación positiva entre la fluidez semántica y la memoria y el desempeño cotidiano.

Los autores consideran que el presente estudio tiene características destacables como la administración de una dosis elevada de memantine ER. Una de las ventajas de la formulación de memantine ER es que permite la administración de dosis elevadas en una toma diaria. En cambio, la formulación de

liberación inmediata permite el uso de dosis elevadas, pero en dosis divididas. Ante el uso de la formulación ER, la dosis alcanzada en estado estacionario es un 48% superior en comparación con la concentración alcanzada ante el uso de la formulación estándar. Además, la formulación ER libera la droga en forma lenta, con lo cual disminuye el riesgo de eventos adversos y su gravedad. En este sentido, pudo observarse que los pacientes tratados con memantine ER presentaron una cantidad inferior de eventos adversos, aunque los cuadros fueron similares en comparación con los observados en pacientes tratados con la formulación de liberación inmediata.

Es necesario contar con un estudio que permita conocer las diferencias entre ambas formulaciones en forma más concluyente.

En el presente estudio se incluyeron pacientes que recibían tratamiento con diferentes inhibidores de la colinesterasa aprobados con dicho fin. Existe un estudio adicional sobre los beneficios del tratamiento con memantine ER en el cual sólo se incluyeron pacientes tratados solo con donepecilo. Una característica particular del presente estudio es la valoración de la fluidez verbal como parámetro de interés. En un estudio anterior que también valoró la fluidez verbal en pacientes con EA se observó que el tratamiento con donepecilo no mejoró la fluidez fonémica. Otra característica destacada por los autores es la inclusión de una población de pacientes que en su mayoría eran de origen hispano. Esto es importante si se considera que esta población generalmente no está incluida en la mayoría de los estudios clínicos. Entre las limitaciones del presente estudio, los autores mencionaron que no se incluyó un grupo control de pacientes tratados con memantine de liberación inmediata, con lo cual no fue posible contar con comparaciones directas entre ambas formulaciones. También se destaca la exclusión de los pacientes con comorbilidades múltiples, debido a que estas podrían generar confusión o suponer un riesgo para los individuos asignados al grupo placebo.

En consecuencia, es posible que los resultados no hayan sido representativos de la población general de pacientes con EA atendidos en la práctica clínica. La realización de análisis *post hoc* podría ser de utilidad con el fin de contar con información de interés. Por ejemplo, sería útil contar con comparaciones entre la población de pacientes hispanos y

no hispanos, así como entre los diferentes inhibidores de la colinesterasa. Es necesario efectuar estudios adicionales que permitan comparar el tratamiento con memantine ER frente a la administración de la formulación de liberación inmediata y conocer las diferencias en términos de eficacia, cumplimiento del tratamiento y beneficios percibidos por los cuidadores.

### Conclusión

El tratamiento con memantine ER en dosis de 28 mg diarios brindó beneficios clínicos en términos cognitivos, conductuales y globales en pacientes con EA moderada a grave que recibían inhibidores de la colinesterasa. Entre las ventajas de la formulación de

memantine ER se incluye el aporte de dosis elevadas mediante un esquema terapéutico simple.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2018  
[www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com)

Acceda a este artículo en siicsalud	
	<b>Código Respuesta Rápida</b> (Quick Response Code, QR)
Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación. <a href="http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/157553">www.siicsalud.com/dato/resiic.php/157553</a>	

**Fuente:** Plos One 21(8),

Ago 2017

**Autores:** Chen R, Chan P, Chou K y colaboradores

**Institución:** Taipei Medical University, Taipei, Taiwán (Republica Nacionalista China)

**Título:** Treatment Effects Between Monotherapy of Donepezil versus Combination with Memantine for Alzheimer Disease: A Meta-Analysis

# Ventajas de la Combinación de Memantine y Donepecilo en Pacientes con Demencia

Los pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada a grave obtienen beneficios al recibir tratamiento combinado con memantine y donepecilo en comparación con lo observado ante la monoterapia con donepecilo.

## Introducción y objetivos

Según lo estimado, la enfermedad de Alzheimer (EA) provoca más del 80% de los casos de demencia. Los pacientes con EA generalmente reciben tratamientos destinados a reducir la sintomatología. Entre las drogas aprobadas por la *Food and Drug Administration* de los EE.UU., empleadas con mayor frecuencia para este fin, se incluyen los inhibidores de la colinesterasa (IChE) y los antagonistas de los receptores glutamatérgicos N-metil-D-aspartato (NMDA). Como resultado del tratamiento con IChE aumenta la actividad colinérgica y el funcionamiento cognitivo; en cambio, el antagonismo NMDA modula la neurotransmisión glutamatérgica y favorece la neuroplasticidad, que se traduce en la mejoría del funcionamiento mnésico y cognitivo.

En la actualidad, diferentes estudios efectuados en pacientes con EA evaluaron los efectos terapéuticos de los IChE y los antagonistas NMDA en términos de la mejoría de los síntomas psicológicos y conductuales asociados con la demencia.

La EA moderada a grave se asocia con síntomas psicológicos y cognitivos relativamente graves, cuya mejoría se logra con la administración de IChE o antagonistas NMDA. El IChE más utilizado es el donepecilo, en tanto que el antagonista NMDA empleado con mayor frecuencia es memantine. La combinación de ambas drogas es una opción a considerar, ya que puede mejorar los síntomas de EA; no obstante, hasta

el momento, la información acerca de la magnitud de efecto del tratamiento combinado es limitada. El interés acerca de este efecto sobre el cuadro general asociado con la demencia y sobre los síntomas cognitivos, psicológicos y conductuales en particular se ha incrementado.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de comparar los efectos terapéuticos obtenidos ante la administración de monoterapia con donepecilo o de tratamiento combinado con donepecilo y memantine en pacientes con EA moderada a grave.

Los autores se propusieron realizar un metaanálisis que tuviera en cuenta las características de los estudios seleccionados, incluidas la calidad y los sesgos de publicación.

## Métodos

Con el objetivo de seleccionar los estudios de interés, los investigadores llevaron a cabo una búsqueda de publicaciones valoradas mediante revisión por pares y realizadas en diferentes idiomas. Las fuentes consultadas en primer lugar fueron las bases de datos PubMed, PsycINFO, Embase, *Ovid Medline* y *Cochrane*; también se consultaron fuentes alternativas como *Google Scholar* y se llevó a cabo una búsqueda manual de estudios incluidos en la bibliografía de los artículos de revisión seleccionados en primera instancia. Solo se incluyeron estudios aleatorizados efectuados en pacientes con diagnóstico de EA que compararon el efecto del tratamiento con donepecilo frente a la combinación de

donepecilo y memantina. Los pacientes que recibieron monoterapia con donepecilo conformaron el grupo control. La dosis de donepecilo varió entre 5 y 10 mg/día. No se incluyeron estudios preclínicos, cuantitativos o no aleatorizados, revisiones sistemáticas o metanálisis.

Los parámetros de interés se clasificaron como resultados principales, secundarios y correspondientes a subgrupos. En primer lugar, los autores analizaron la comparación entre los efectos de la monoterapia o el tratamiento combinado sobre el funcionamiento cognitivo y los síntomas psicológicos y conductuales asociados con la demencia en pacientes con EA moderada a grave. En segundo lugar, se evaluó el funcionamiento general, la incidencia de eventos adversos relacionados con los diferentes sistemas corporales y los observados mediante estudios de laboratorio.

La realización de análisis de subgrupos permitió evaluar los resultados de acuerdo con las características del tratamiento y la dosis de memantina, y con los efectos sobre la función cognitiva, los síntomas psicológicos, los síntomas conductuales y el funcionamiento general de los pacientes con demencia.

Dos investigadores, en forma independiente, analizaron los datos incluidos en los estudios seleccionados. En ausencia de concordancia de criterios, un tercer investigador definió la elección y la extracción final de datos. La calidad de cada estudio se analizó con la herramienta *Cochrane Risk-of-Bias* y el *Jadad Quality Score*. En este caso, se consideraron características como el diseño de los estudios, el perfil demográfico de los pacientes, los criterios de selección de los participantes y las características del tratamiento administrado, incluidos los efectos terapéuticos y adversos.

Los datos extraídos de los estudios seleccionados se analizaron en forma integrada, mediante el programa *Comprehensive Meta-Analysis Version 2*. La magnitud de efecto se calculó mediante las fórmulas  $g$  de Hedges y  $d$  de Cohen.

Esto permitió definir una magnitud de efecto creciente ante el aumento de los valores: la magnitud de 0.1 se consideró muy pequeña y la de 2.0, la máxima esperada. Los investigadores aplicaron un modelo de efectos aleatorios y llevaron a cabo un análisis de sensibilidad para definir la heterogeneidad baja, moderada o elevada de los estudios.

## Resultados

La búsqueda realizada encontró 2374 estudios. De ellos, 28 coincidieron con los criterios de investigación, aunque algunos fueron publicados en forma repetida y otros no describieron los resultados de la manera requerida. En consecuencia, el metanálisis se llevó a cabo mediante la inclusión de 11 estudios clínicos y aleatorizados, publicados entre 2002 y 2015. Los participantes incluidos en los estudios tuvieron una media de edad que varió entre 74.1 y 87.6 años. Todos presentaban EA y su diagnóstico se había efectuado mediante la aplicación de diversas escalas y reunía los criterios incluidos en la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV). Entre estas escalas se incluyeron la *Mini-Mental State Examination* (MMSE) y la *Standardized MMSE*. Además, se aplicaron los criterios elaborados por el *National Institute of Neurological and Communicative Disorders*.

Las intervenciones evaluadas en los estudios incluyeron la administración de drogas durante períodos que variaron entre 12 y 52 semanas.

En la mayoría de los estudios, el tratamiento farmacológico duró 24 semanas, en tanto que el período de seguimiento de 52 semanas solo se aplicó en dos ensayos. En cuanto a las características del tratamiento administrado, en general se empleó donepecilo, en dosis de 5 mg a 10 mg diarios. La proporción de pacientes de sexo masculino y femenino fue similar. La escala de evaluación aplicada con mayor frecuencia, con el fin de obtener el diagnóstico de EA, fue la MMSE.

Como ya se mencionó, la calidad de los estudios incluidos en el metanálisis se analizó con la herramienta *Cochrane Risk-of-Bias*. Sus resultados indicaron riesgo bajo de sesgos. De hecho, ninguno de los estudios incluidos tuvo riesgo elevado de sesgos. Por el contrario, el 73% de los estudios mostró riesgo bajo de sesgos al evaluar el método de la aleatorización aplicado. En cuanto al método de cegamiento empleado en los pacientes y el personal, la cantidad de estudios con riesgo bajo o elevado de sesgos fue similar. El 90% de los artículos mostró riesgo bajo de sesgos correspondientes a la obtención de información incompleta, en tanto que todos los artículos presentaron riesgo bajo de sesgos al considerar el aporte de información selectiva, entre otras cuestiones. El análisis principal de los resultados incluyó la valora-

ción del desempeño cognitivo y de los síntomas psicológicos y conductuales asociados con la demencia una vez finalizado el período de tratamiento. Las funciones cognitivas se evaluaron en 9 estudios. La magnitud de efecto obtenida mediante la fórmula  $g$  de Hedges fue 0.378, que se corresponde con una magnitud moderada de efecto y una diferencia significativa entre las intervenciones. Los autores sugieren que, de acuerdo con estos resultados, el tratamiento combinado resultó superior en comparación con la monoterapia con donepecilo. La realización de un análisis de sensibilidad indicó que la heterogeneidad observada se originó en uno de los estudios. A pesar de la exclusión de este trabajo, la diferencia entre el tratamiento combinado y la monoterapia fue significativa. No se observaron sesgos de publicación ante la realización de un análisis de regresión.

Con respecto a los síntomas psicológicos y conductuales asociados con la demencia, se identificaron ocho estudios de interés cuyos resultados permitieron definir la magnitud de efecto de los tratamientos. De acuerdo con la fórmula  $g$  de Hedges, los grupos difirieron en forma significativa al respecto. Los pacientes con EA moderada a grave presentaron un nivel superior de mejoría ante la administración del tratamiento combinado con donepecilo y memantine en comparación con los pacientes que recibieron monoterapia con donepecilo.

Con el fin de identificar el origen de la heterogeneidad observada entre los estudios, los autores llevaron a cabo un análisis de sensibilidad, cuyos resultados indicaron que el origen se asoció con un estudio determinado. La eliminación de este trabajo resultó en una diferencia significativa entre ambos grupos. Los análisis llevados a cabo indicaron la existencia de sesgos de publicación.

Entre los parámetros secundarios evaluados se incluyó el funcionamiento general de los pacientes. Este aspecto clínico se analizó con los resultados de 5 estudios. La magnitud de efecto obtenida ante la aplicación de la fórmula  $g$  de Hedges indicó una diferencia significativa entre ambos grupos. De acuerdo con este hallazgo, los pacientes tratados con memantine y donepecilo en forma combinada presentaron una mejoría superior del funcionamiento general en comparación con lo observado en el grupo control. La heterogeneidad observada entre los estudios fue considerable. Sin embargo, no se observaron sesgos de publicación.

El análisis de los resultados obtenidos luego de 24 semanas de seguimiento arrojó diferencias significativas entre los grupos tratados con memantine y donepecilo en forma combinada o con donepecilo como monoterapia ante la valoración de diferentes aspectos clínicos. Entre estos aspectos se incluyeron las funciones cognitivas, los síntomas psicológicos y conductuales asociados con la demencia y el funcionamiento general. La administración de memantine se asoció con una mejoría clínica significativa, tanto al evaluar el funcionamiento cognitivo como al analizar los resultados correspondientes a los síntomas psicológicos y conductuales asociados con la demencia y el funcionamiento general.

Con respecto a la tolerabilidad del tratamiento, los autores compararon los resultados correspondientes a cada grupo según el sistema corporal afectado, el fallecimiento y la aparición de efectos adversos determinados. En la mayoría de los casos, los eventos adversos afectaron al sistema gastrointestinal; en este caso, se detectaron 23 eventos adversos. En segundo lugar de frecuencia se ubicaron los 10 eventos adversos relacionados con el sistema nervioso central. Como es de esperar, la muerte del paciente fue el evento adverso más grave y sucedió en 2 casos. Debe destacarse que no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos al analizar los eventos adversos asociados con el tratamiento. Es decir, el tratamiento combinado con memantine y donepecilo no difirió significativamente frente a la monoterapia al evaluar la aparición de eventos adversos o la seguridad del esquema administrado.

Por último, los autores llevaron a cabo un análisis de metarregresión con el fin de conocer las variables que influyeron sobre los resultados obtenidos. Esto indicó la ausencia de diferencias significativas según la duración del tratamiento.

## Discusión

De acuerdo con los resultados obtenidos en el presente metanálisis de estudios efectuados en pacientes con EA moderada a grave, la combinación de memantine y donepecilo tuvo un efecto superior en comparación con la monoterapia con donepecilo. La superioridad se observó ante la valoración de diferentes aspectos clínicos, incluidas las funciones cognitivas, los síntomas psicológicos y conductuales y el funcionamiento general. Debe considerarse que el mecanismo de ac-

ción de memantine difiere frente al del donepecilo en presencia de EA. En coincidencia con lo observado en el presente estudio, otros autores informaron la superioridad de la combinación de diferentes drogas en el tratamiento de los pacientes con EA que alcanzan un estadio de evolución correspondiente a un cuadro clínico moderado o grave. Esta superioridad tuvo lugar al analizar el deterioro cognitivo, entre otros aspectos clínicos.

Los resultados de diferentes estudios permiten indicar que la combinación de los mecanismos de acción, resultante del tratamiento con memantine y donepecilo, es más eficaz en comparación con la monoterapia en pacientes con EA que presentan un cuadro clínico progresivo y alcanzan un estado moderado o grave. En estos casos se observó un retraso del deterioro del funcionamiento cognitivo, en coincidencia con lo informado en el presente estudio.

Los autores destacaron que, si bien se observó un efecto significativo del tratamiento con memantine y donepecilo sobre los síntomas cognitivos, la heterogeneidad entre los estudios incluidos fue moderada. De hecho, la realización de un análisis de sensibilidad permitió identificar un estudio que analizó la administración de dosis diferentes de memantine y donepecilo, con pacientes con EA más grave, frente a lo observado en los demás estudios.

Luego de 24 semanas de seguimiento, la magnitud de efecto correspondiente al tratamiento combinado difirió en forma significativa en comparación con la observada ante la monoterapia con donepecilo. Concretamente, los pacientes con EA presentaron una mejoría superior del funcionamiento cognitivo ante la combinación de memantine y donepecilo en comparación con el grupo control. Al analizar estos resultados, debe considerarse que existió cierta heterogeneidad entre los estudios.

En coincidencia con lo antedicho, otros autores hallaron beneficios ante el tratamiento con donepecilo al evaluar los síntomas psicológicos y conductuales asociados con la demencia. Más aún, el donepecilo se incluye entre las opciones terapéuticas para los pacientes con demencia que presentan síntomas conductuales y psicológicos, incluida la apatía, la depresión y los trastornos motores. Por el contrario, en algunos metanálisis se observó un efecto terapéutico limitado ante la administración de donepecilo a los pa-

cientes con demencia que tienen síntomas psicológicos y conductuales.

El glutamato es un neurotransmisor excitatorio sintetizado a nivel de la corteza cerebral y el hipocampo. Entre las funciones de este neurotransmisor se destaca su papel en el procesamiento mnésico humano. La administración de memantine resulta en la inhibición de los receptores glutamatérgicos NMDA. Este efecto protege del exceso en la estimulación glutamatérgica y la toxicidad observada a nivel de las células neurales. Entre los efectos terapéuticos de memantine se incluye la inhibición del deterioro cognitivo, aunque la droga también se considera una opción terapéutica para disminuir la irritabilidad, la deambulación errática, la conducta estereotipada y la agresividad. Según los resultados obtenidos en metanálisis efectuados con anterioridad, memantine no poseería un efecto clínico significativo sobre los síntomas psicológicos y conductuales asociados con la demencia. Este fármaco actúa sobre síntomas diferentes en comparación con el donepecilo, lo cual coincide con las diferencias observadas ante la evaluación del mecanismo y del objetivo de acción de las drogas. En diferentes estudios se evaluó el tratamiento con ambas drogas en pacientes con demencia asociada con la EA que presentan síntomas psicológicos y conductuales. Como resultado se observó que la combinación de ambas drogas ejerce un nivel superior de eficacia en comparación con la monoterapia.

Los hallazgos obtenidos en el presente estudio permitieron indicar que la combinación de memantine y donepecilo se asocia con un efecto terapéutico superior sobre los síntomas psicológicos y conductuales observados en pacientes con demencia en comparación con la monoterapia con una de las drogas. Es decir, la combinación de memantine y el donepecilo parece brindar un efecto terapéutico más apropiado. La mejoría del funcionamiento cognitivo puede valorarse al considerar el funcionamiento general de los pacientes. En el presente estudio, el tratamiento combinado mejoró el funcionamiento general en forma más acentuada en comparación con la monoterapia con donepecilo. Debe considerarse que la magnitud elevada de efecto ante la combinación de las drogas se observó en diferentes momentos de evaluación, incluido el final del período de seguimiento.

En presencia de EA, el tratamiento con donepecilo se asocia con la aparición de eventos adversos frecuentes como las náuseas,

los vómitos, la diarrea y otros cuadros que afectan al aparato gastrointestinal. También se observan síntomas psicológicos, como la ansiedad y la irritabilidad, y síntomas cardiovascular, como la bradicardia. En cuanto a memantine, al ser empleada en pacientes con EA se detectan eventos adversos digestivos, como las náuseas, la constipación y la diarrea. Con menor frecuencia, los pacientes presentan síntomas psicológicos, incluida la excitación y la confusión. En el presente metanálisis, la combinación de memantine y donepecilo no difirió frente a la monoterapia con donepecilo al evaluar la aparición de eventos adversos. En consecuencia, puede indicarse que el tratamiento combinado no afecta la tolerabilidad en forma negativa.

A la hora de analizar los resultados del presente estudio, debe considerarse que se contó con información publicada en diferentes idiomas. Además, los estudios incluidos en el metanálisis tuvieron un nivel adecuado de calidad metodológica. Más allá de lo antedicho, existen limitaciones a tener en cuenta, como la heterogeneidad observada entre los estudios en términos de cantidad de participantes, entre otras características. En segundo lugar, la mayoría de los estudios incluyó un grupo reducido de pacientes. Es necesario contar con estudios adicionales, aleatorizados y controlados o prospectivos y de cohortes, que controlen la variabilidad individual, entre otros factores. De este modo, será posible

corroborar la eficacia superior de la combinación de memantine y donepecilo en comparación con la monoterapia con donepecilo para los pacientes con EA moderada a grave.

## Conclusión

En el presente metanálisis se observó que los pacientes con EA moderada a grave obtienen beneficios al recibir tratamiento combinado con memantine y donepecilo. Dichos beneficios superaron a los efectos de la monoterapia con donepecilo y se apreciaron al evaluar las funciones cognitivas, los síntomas psicológicos y conductuales y el estado funcional general. Además, los efectos no se asociaron con la disminución de la tolerabilidad del tratamiento en comparación con lo observado ante la monoterapia con donepecilo.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2018  
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/157554](http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/157554)

**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.