

Beneficios de Memantine ER en Pacientes con Enfermedad de Alzheimer

Resumen elaborado sobre la base de Memantine ER Maintains Patient Response in Moderate to Severe Alzheimer's Disease: Post Hoc Analyses From a Randomized, Controlled, Clinical Trial of Patients Treated With Cholinesterase Inhibitors

de Grossberg G, Alva G, Edwards J y colaboradores
Saint Louis University, St Louis, EE.UU. y otros centros participantes



Beneficios de la Memantina ER en Pacientes con Enfermedad de Alzheimer

La memantina es un antagonista no competitivo de los receptores N-metil-D-aspartato que se encuentra aprobado para el tratamiento de los pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada a grave.

Introducción y objetivos

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un cuadro progresivo y degenerativo que afecta a millones de individuos en todo el mundo. Los cuadros moderados a graves de la enfermedad se asocian con deterioro cognitivo y funcional progresivo que genera dependencia, internación y aumento del gasto en salud y la mortalidad, entre otras consecuencias. Además, el incumplimiento del tratamiento farmacológico agrava la sintomatología.

La memantina es un antagonista no competitivo de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) que se encuentra aprobado para el tratamiento de los pacientes con EA moderada a grave. Su formulación de liberación inmediata requiere dos tomas diarias y brinda beneficios a nivel cognitivo y conductual. También se cuenta con comprimidos de liberación prolongada (ER; *extended release*) de 28 mg, que se administran una vez por día, lo cual mejoraría el cumplimiento del tratamiento.

En el presente estudio, los autores evaluaron la eficacia y la tolerabilidad del tratamiento con memantina ER en pacientes con EA moderada a grave tratados con inhibidores de la colinesterasa (IChE). La evaluación arrojó una ventaja significativa de la memantina en comparación con el placebo.

Pacientes y métodos

El estudio tuvo una duración de 24 semanas y fue a doble ciego, de grupos paralelos, aleatorizado y controlado con placebo. Participaron pacientes con EA moderada a grave, definida ante la obtención de 3 a 14 puntos en la *Mini Mental State Examination* (MMSE). Todos recibían dosis estables de IChE. Los participantes fueron distribuidos en igual proporción para recibir placebo o memantina ER en una toma diaria. La dosis inicial de memantina ER fue de 7 mg, y fue aumentada en forma paulatina hasta alcanzar 28 mg luego de 4 semanas.

La evaluación de los pacientes incluyó el uso de las escalas *Severe Impairment Battery* (SIB), *Clinician's Interview-based Impression of Change Plus Caregiver Input* (CIBIC-Plus) y *Neuropsychiatric Inventory* (NPI), y de pruebas de fluidez verbal. También se aplicó la escala *Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living* (ADCS-ADL₁₉). Los parámetros de evaluación de la eficacia incluyeron el cambio del resultado de las escalas SIB, NPI, CIBIC-Plus y ADCS-ADL₁₉. Los grupos tratados con memantina ER o placebo en combinación con IChE fueron comparados en términos de porcentaje de pacientes que alcanzaron y mantuvieron la respuesta. Los niveles de respuesta fueron definidos de acuerdo con la ausencia de deterioro o la mejoría clínica notoria.

El análisis estadístico tuvo lugar mediante el empleo de los datos correspondientes a todos los pacientes que completaron el estudio. La respuesta al tratamiento según cada uno de los parámetros de interés fue descriptiva. La comparación del mantenimiento de la respuesta entre los grupos tuvo lugar mediante la prueba exacta de Fisher, en tanto que la respuesta correspondiente a múltiples parámetros evaluados en forma simultánea fue analizada mediante la prueba Wald χ^2 . Los análisis de sensibilidad tuvieron lugar según la última observación llevada a cabo. En ausencia de información, los pacientes fueron considerados no respondedores.

Resultados

El análisis se llevó a cabo en 676 participantes, en su mayoría de sexo femenino y origen caucásico. Un total de 341 recibieron memantina ER/IChE, en tanto que 335 recibieron placebo/IChE. No se encontraron diferencias entre ambos grupos en términos de características clínicas y demográficas al inicio del estudio.

La cantidad de pacientes que mantuvieron la respuesta fue significativamente superior en el grupo tratado con memantina ER, en comparación con el grupo placebo. Además, la respuesta clínicamente significativa fue más frecuente entre los pacientes que recibieron memantina ER. Este tratamiento se asoció, además, con una proporción mayor de casos de mejoría ante la aplicación de la SIB. Los resultados no difirieron al considerar a los pacientes para los cuales no se contó con datos completos como no respondedores.

De acuerdo con los resultados del NPI, la cantidad de pacientes que mantuvieron la respuesta fue mayor en el grupo tratado con memantina ER en comparación con el grupo placebo. No obstante, la diferencia entre ambos grupos no fue significativa en todas las oportunidades de evaluación. El análisis de sensibilidad arrojó resultados similares. Los resultados de la escala CIBIC-Plus indicaron que la proporción de pacientes que respondieron al tratamiento fue significativamente superior ante la administración de memantina ER, en comparación con el uso de placebo. No obstante, entre las semanas 18 y 24, solo se observó una tendencia de superioridad para el grupo que recibió memantina ER. El mantenimiento de la respuesta también fue mayor ante el tratamiento combinado con memantina ER, en comparación con el uso de placebo. La aplicación de la escala ADCS-ADL₁₉ indicó que la proporción de pacientes que presentaron un empeoramiento sostenido ante la valoración del desempeño cotidiano fue inferior entre los que recibieron memantina ER que en aquellos que recibieron placebo. Una vez más, se observó la superioridad de la memantina ER, en comparación

con el placebo, aun al considerar como no respondedores a los pacientes para los cuales no se contó con información completa.

Las diferentes combinaciones de los parámetros de eficacia aplicadas con el fin de comparar el tratamiento con memantina ER/IChE frente al tratamiento con placebo/IChE en términos de respuesta, indicaron que la proporción de individuos que no presentaron un deterioro fue mayor en el primero de los grupos. Lo mismo se halló ante la consideración de los pacientes que alcanzaron una respuesta clínicamente significativa. No obstante, no se verificaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que no presentaron deterioro de la respuesta terapéutica al comparar ambos tratamientos. La diferencia más acentuada tuvo lugar al considerar los resultados de las escalas SIB/CIBIC-Plus. Concretamente, el tratamiento con memantina ER/IChE se asoció con una proporción superior de respondedores clínicamente significativos al considerar la combinación de las escalas ADCS-ADL₁₉/NPI, SIB/ADCS-ADL₁₉/NPI y SIB/ADCS-ADL₁₉/CIBIC-Plus.

Discusión

La información disponible permite indicar que la administración de memantina ER a pacientes con EA tratados con IChE se asocia con una respuesta terapéutica más temprana y con una frecuencia superior de mantenimiento de dicha respuesta, en comparación con la monoterapia con IChE. Las herramientas de evaluación aplicadas permiten indicar que el tratamiento resulta beneficioso en términos cognitivos y conductuales,

desde las 8 semanas de seguimiento. Además, los beneficios se mantuvieron hasta la semana 24 de seguimiento.

En coincidencia con lo antedicho, otros autores informaron beneficios ante la administración de memantina ER a pacientes con EA tratados con IChE, en comparación con la administración de cualquiera de los tratamientos por separado. El agregado de memantina disminuiría levemente el deterioro funcional en pacientes con EA moderada a grave, además de disminuir la tasa de empeoramiento. Dado que la EA es progresiva, resulta importante mantener el funcionamiento cotidiano y evitar el deterioro, en la medida de lo posible. Esto redundará en una mejoría clínica global para los pacientes y en una disminución de la carga para los cuidadores.

Los resultados de la escala CIBIC-Plus permitieron observar una mejoría clínica entre los pacientes que recibieron memantina en todas las oportunidades de evaluación. La obtención de puntajes menores o iguales a 3 fue considerada significativa e indicadora de mejorías. Asimismo, la obtención de 4 puntos se asoció con la ausencia de cambios, en tanto que un puntaje de 7 indicó un empeoramiento considerable. La evaluación de los pacientes que presentaron mejorías reflejó los beneficios de la combinación de memantina ER/IChE y el mantenimiento de dichos beneficios, en comparación con la monoterapia con un IChE.

La aplicación concomitante de diferentes parámetros de evaluación permitió analizar los cambios vinculados con múltiples síntomas. Esto es beneficioso si se considera la complejidad sintomática que caracteriza a los pacientes con EA moderada a grave. La memantina ER brindó beneficios so-

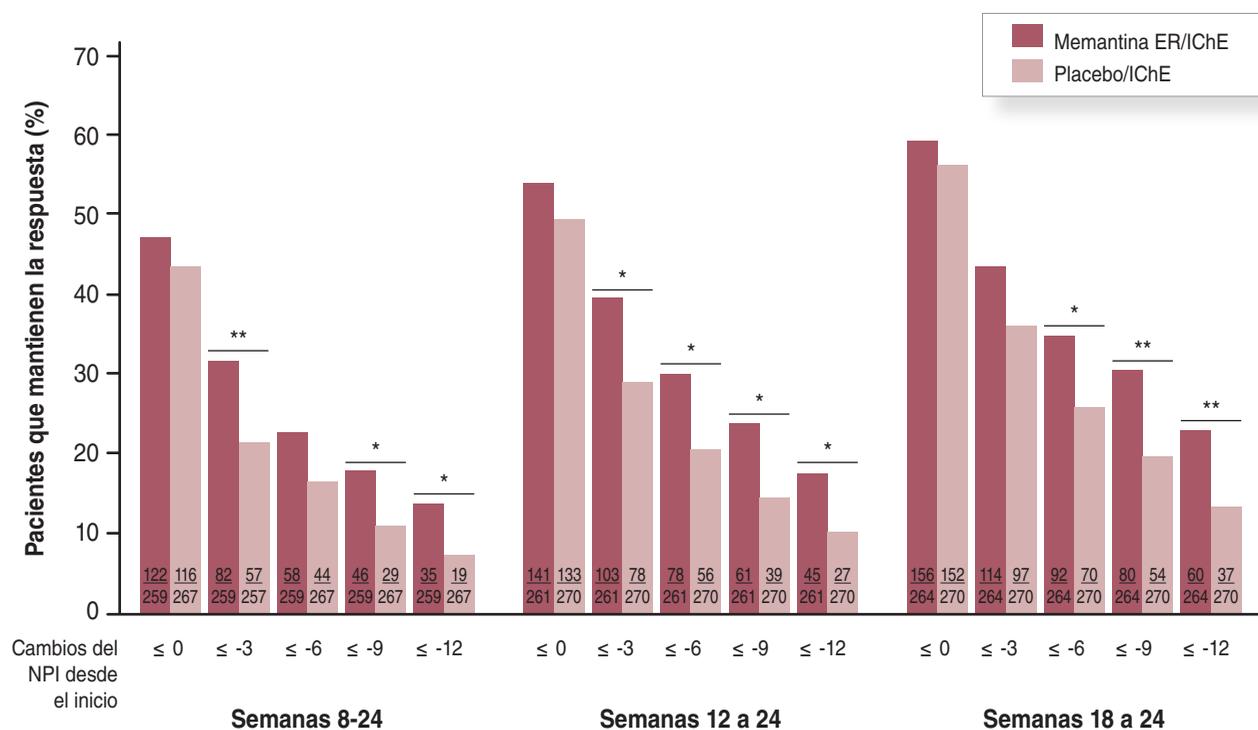


Figura 1. Respuesta mantenida del NPI.

NPI, Neuropsychiatric Inventory; ChEi, inhibidor de la colinesterasa; ER, liberación extendida (*extended release*).

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

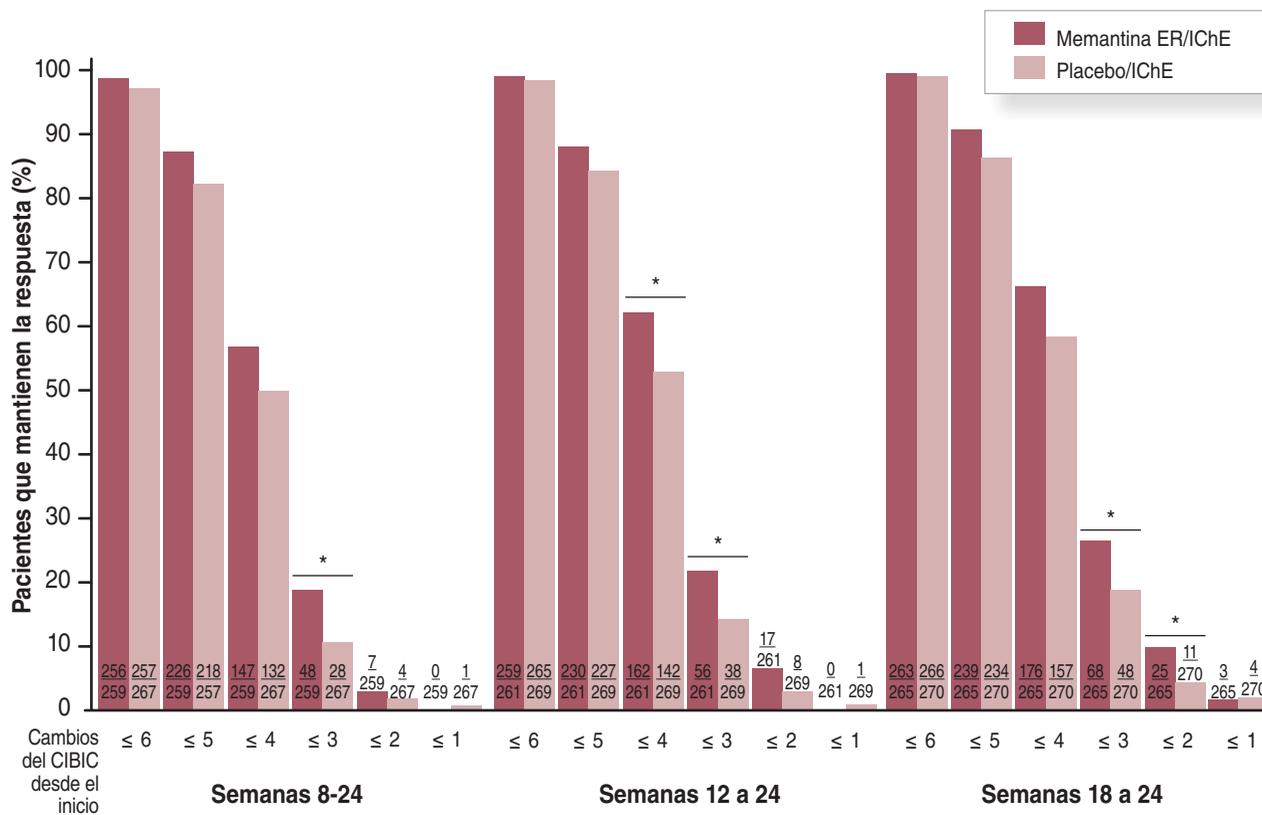


Figura 2. Respuesta mantenida del CIBIC-PLUS.

CIBIC-Plus, *Clinician's Interview-based Impression of Change Plus Caregiver Input*; IChE, inhibidor de la colinesterasa; ER, liberación prolongada (*extended release*).

*p < 0.05

bre múltiples aspectos clínicos, especialmente la cognición y el estado clínico general. Esto coincidió con un aumento de la proporción de pacientes que presentaron una respuesta clínicamente significativa al combinar diferentes parámetros de evaluación. Más allá de la mejoría clínica, la administración de memantina ER se asoció con ausencia de deterioro, en comparación con la administración de placebo, aunque en este caso no se hallaron diferencias significativas.

Entre las limitaciones del presente estudio, los autores mencionaron la ausencia de corrección estadística para pruebas múltiples. Además, no es posible descartar sesgos a la hora de seleccionar la muestra de pacientes evaluados. La aplicación de la MMSE para seleccionar a los participantes solo incluyó la evaluación cognitiva, lo cual no representa al

espectro completo de pacientes con EA. A esto se suma la heterogeneidad potencial generada por el análisis conjunto de los pacientes que recibían diferentes IChE. La población evaluada fue caucásica y de sexo femenino en su mayoría, lo cual añade una limitación adicional al estudio.

Conclusión

El tratamiento con memantina ER en pacientes con EA moderada a grave que reciben IChE genera una mejoría temprana y sostenida y se asocia con la estabilización de los síntomas, en comparación con el uso aislado de IChE. Los beneficios de la memantina ER se observaron al evaluar diferentes dominios sintomáticos. Esto resulta importante para el bienestar de los pacientes.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2020
www.siicsalud.com

Título original: Memantine ER Maintains Patient Response in Moderate to Severe Alzheimer's Disease: Post Hoc Analyses From a Randomized, Controlled, Clinical Trial of Patients Treated With Cholinesterase Inhibitors

Autores: Grossberg G, Alva G, Edwards J y colaboradores

Institución: Saint Louis University, St Louis, EE.UU.

Fuente: Alzheimer Disease and Associated Disorders 32(3):172-178, Jun 2018.

El presente artículo fue seleccionado de la base de datos SIIC Data Bases por la compañía patrocinante de este ejemplar. El artículo fue objetivamente resumido por el Comité de Redacción Científica de SIIC. El contenido es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.