

# Leve mejoría con la Adición de Memantine en pacientes con Alzheimer tratados con donepezilo.

## Objetivo:

Comparar la eficacia y la seguridad del memantine en pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) moderada a severa que reciben tratamiento con donepezilo.

## Diseño:

Ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego y controlado.

## Lugar:

Estados Unidos, 37 centros, entre junio 2001 a junio 2002.

## Participantes:

404 pacientes con EA moderada a severa, residentes en la comunidad, ambulatorios, con cuidadores, en condiciones médicas estables, con Mini-Mental State Examination (MMSE) entre 5 y 14, mayores de 50 años, en tratamiento con donepezilo por más de 6 meses con dosis estables durante los últimos 3 meses, sin cambios en las dosis de la medicación habitual. Los participantes no debían tener enfermedades activas, demencia complicada con otra enfermedad o Hachinski Ischemia Score mayor a 4.

## Intervención:

Durante 24 semanas, al tratamiento habitual con donepezilo se agregó memantine, en dosis crecientes de 5 a 20 miligramos diarios en 203 pacientes y placebo en los restantes 201.

## Medición de resultados:

Cambios en el SIB (Severe Impairment Battery) una medición para evaluar cognición en pacientes demenciales severos y en el ADCS-ADL 19 (Modified 19 Item Alzheimer Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Inventory) una medición de funcionalidad en estadios avanzados de demencia. Ambos a partir de una medición basal. El análisis fue por intención de tratar.

Fuente de financiamiento: Forest Research Institute, Forest Laboratories Inc.

## Resultados principales:

Hay un beneficio estadísticamente significativo en el grupo memantine utilizando la medición del SIB y el ADCS-ADL 19. Los efectos adversos fueron del 78% en el grupo memantine y 72% en el grupo placebo. El efecto adverso más frecuente fue la agitación en ambos grupos y la confusión se presentó en el grupo memantine con mayor frecuencia y significancia estadística.

Score	Memantine [IC 95%]	Placebo [IC 95%]	P valor
SIB cognición	Basal 78 [75.8- 80.2] Número pacientes 198	Basal 80 [77.7-82.3] Número pacientes 197	
0= Mala Cognición 100= Buena Cognición	Cambio a las 24 Semanas 1 [(-0.4)-(-2.4)] Número pacientes 171	Cambio a las 24 Semanas -2.4 [(-3.88)-(-0.92)] Número pacientes 153	< .001
ADCS-ADL 19 funcionalidad	Basal 35.5 [34- 37] Número de pacientes 198	Basal 35.8 [ 34.3- 37.3] Número de pacientes 197	
0=Mala Funcionalidad 54=Buena Funcionalidad	Cambio a las 24 Semanas -1.7 [(-2.9)-(-0.7)] Número de pacientes 172	Cambio a las 24 Semanas -3.3 [(-4.4)-(-2.2)] Número de pacientes 152	.02

## Conclusiones:

Es el primer ensayo clínico publicado que examina la utilización de memantine en pacientes con EA que reciben dosis estables de donepezilo. Memantine fue mejor que el placebo para el tratamiento de la EA moderada a severa en pacientes de la comunidad mejorando la función cognitiva, las actividades de la vida diaria, la conducta y el estado clínico global.

## Comentario

El tratamiento de la EA en los estadios moderados a severos se encuentra en estudio en los últimos tiempos. A la fecha, el donepezilo y el memantine por separado han demostrado una eficacia modesta para el tratamiento de la EA moderada-severa<sup>1,2</sup>. Al actuar en diferentes sitios a nivel neuronal, se especuló si su asociación sería beneficiosa. Memantine es un antagonista no competitivo de los receptores N-metil-D-aspartato y bloquea los efectos de disfunción neuronal que pueden ocasionar niveles elevados de glutamato. Donepezilo es un inhibidor de la acetilcolinesterasa y aumenta la disponibilidad de moléculas de acetilcolina a nivel de los receptores postsinápticos.<sup>2,3,4</sup>

El estudio comentado tiene un sesgo de selección\* de la población, al no tener enfermedades activas concomitantes, ser pacientes ambulatorios y residentes de la comunidad. También al recibir dosis estables de donepezilo los participantes podrían experimentar mejor tolerancia y eficacia con el tratamiento por tener menos problemas médicos o menos deterioro del estado general en comparación con pacientes sin tratamiento previo por su EA.

El memantine podría tener efectos beneficiosos tanto como monoterapia o combinado con donepezilo en estadios avanzados de EA. La dosis inicial es de 5 mg diarios con ascensos semanales de 5mg hasta llegar a 20mg diarios. El costo del tratamiento de donepezilo y memantine en forma conjunta es elevado, lo cual obliga en nuestro medio a realizar un análisis de costo/efectividad.

## Conclusiones del comentador

Si bien el memantine podría agregar algún beneficio en pacientes con EA moderada a severa tratados con donepezilo, antes de indicar el tratamiento es importante establecer cuál es el significado clínico que tienen las pequeñas diferencias en las puntuaciones de las escalas en los pacientes y como impacta en la vida diaria del paciente y su entorno. También es relevante establecer la duración del tratamiento y como se evalúa la mejoría del paciente.

\* ver glosario

Dr. Javier Benchimol. [ Programa de Medicina Geriátrica. Servicio de Clínica Médica Hospital Italiano Buenos Aires.]

Benchimol J. Leve mejoría con la adición de Memantine en pacientes con Alzheimer tratados con donepezilo. Evid. actual. práct. ambul. 2004;7:106.

Comentado de: Tariot P, Farlow M, Grossberg G y col. **Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil.** JAMA 2004, Enero 21; 291: 317-324.

## Referencias

1. Memantine in severe dementia: results of the M-BEST study (benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). Winblad B, Poritis N. Int J Geriatr Psychiatry. 1999; 14: 135-146.
2. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. Reisberg B, Doody R, R Stöffler et al. N Engl J Med. 2003; 348: 1333-1341.
3. Pharmacological management of Alzheimer Disease: An update. Hsiung G, Feldman H. Geriatrics and Aging, 2004; 7:247-250.
4. Medications for late-stage Alzheimer's disease: How should we use them? Lantz M. Clinical Geriatrics, 2004; 12: 34-37.