



INFORME TECNICO SEMTS-DAUS-DIGEMID/MINSA

Proceso:	Elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neurológicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
Solicitante:	Equipo Técnico para el proceso de elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neurológicas al PNUME

I. DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento solicitado:	Memantina clorhidrato 10mg tableta Donepezilo 10mg tableta
Indicación específica:	Enfermedad de Alzheimer moderado a severo
Institución que lo solicita:	Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas
Número de casos anuales:	250 casos 1200 casos

II. DATOS DEL MEDICAMENTO

Denominación Común Internacional:	Memantina Donepezilo
Formulación propuesta para inclusión	Memantina clorhidrato 10mg tableta Donepezilo clorhidrato 10mg tableta
Verificación de Registro Sanitario¹:	Memantina: 15 registros sanitarios Donepezilo: 09 registros sanitarios
Alternativas en el PNUME²:	-----

III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

Pregunta clínica

¿Cuál es la efectividad y seguridad de donepezilo y memantina para el tratamiento de la demencia por enfermedad de Alzheimer?

PICO

Paciente: Hombres y mujeres adultos con enfermedad de Alzheimer

Intervención: Donepezilo (monoterapia)

Memantina (monoterapia)

Comparador: Placebo/otros inhibidores de la colinesterasa

Resultados: Progresión de la enfermedad

Mortalidad

Eventos adversos

Efectos secundarios

Calidad de vida

Síntomas comportamentales

Habilidad de permanecer independiente

Estrategia de búsqueda

Tipos de estudios: La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes³ y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.

¹ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso Diciembre 2016.

² Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: “Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud” Perú 2015. Fecha de acceso Diciembre 2016.

³ Haynes B: Of studies, Synthesis, Synopses, Summaries and Systems; the 5S's evolution of information services for evidence-based health care decisions, *Evidence Based Nursing*. 2007; 10: 6-7.



- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio

Fuentes de información:

- De acceso libre
 - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
 - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Regulatoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Newport, Uppsala Monitoring.

IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

Enfermedad de Alzheimer

La demencia es un trastorno mental crónico progresivo que afecta negativamente las funciones corticales incluyendo la memoria, el pensamiento, la orientación, la comprensión, cálculo, capacidad de aprendizaje, el lenguaje y el juicio. La enfermedad de Alzheimer es la forma más común de demencia. Es una enfermedad cerebral degenerativa con rasgos neuropatológicos y neuroquímicos característicos⁴.

La enfermedad de Alzheimer suele ser de comienzo insidioso y se desarrolla lentamente, pero constantemente a lo largo de varios años. Afecta predominantemente a personas mayores. La mediana de la supervivencia de las personas con enfermedad de Alzheimer de inicio se ha estimado en 7 años, aunque las cifras de supervivencia varían y dependen de la forma en que se miden, comorbilidades, edad (mediana de supervivencia disminuye al aumentar la edad) y sexo.⁴

La progresión se caracteriza por el deterioro de la cognición (por ejemplo, el pensar, el concebir alguna idea y el razonamiento), la capacidad funcional (por ejemplo, las actividades de la vida diaria, tales como vestirse, higiene personal y manejo de dinero), comportamiento (por ejemplo, agitación, vagabundeo y agresividad inusual) y síntomas no cognitivos, incluyendo depresión, delirios y alucinaciones. Las personas con enfermedad de Alzheimer pueden encontrar cada vez más difícil hacer las actividades cotidianas, como ir de compras, la socialización y el reconocimiento de personas y lugares. La comunicación puede ser un problema, ya que la gente encuentra más difícil encontrar las palabras y recordar nombres. En etapas posteriores de la enfermedad, pueden incluir problemas físicos, problemas para comer, incontinencia, y el comportamiento inestable e inquietante. La enfermedad de Alzheimer puede ser también asociada con la pérdida de confianza y sentimientos de miedo, confusión, apatía, el estigma y la depresión. Los efectos de la enfermedad de Alzheimer son heterogéneos y varían de paciente a paciente.⁴

La enfermedad de Alzheimer tiene muchos impactos incluyendo el estado físico, mental, enfermería, impactos sociales y médicos. Los cuidadores (incluidos los amigos y familiares) se ven afectados por el deterioro progresivo de la cognición, la función y el comportamiento de una persona con la enfermedad de Alzheimer. Los síntomas conductuales pueden tener un particular, impacto sobre los cuidadores, y son a menudo la razón para que una persona con enfermedad de Alzheimer ingrese a tiempo completo a una atención residencial.⁴

La gravedad de la enfermedad de Alzheimer puede evaluarse utilizando varios métodos, dependiendo del contexto (por ejemplo, la investigación o la práctica clínica) y el resultado que se evalúa. La práctica clínica utiliza una variedad de medidas, a menudo junto con las evaluaciones

⁴ National Collaborating Centre for Mental Health, National Institute for Health & Clinical Excellence. Alcohol-use Disorders: The NICE Guidelines on Diagnosis, Assessment and Management of Harmful Drinking and Alcohol Dependence. The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists; 2011. www.nice.org.uk/nicemedia/live/13337/53190/53190.pdf



basadas clínicamente como entrevista biográfica. La gravedad es frecuentemente definida por las puntuaciones del Mini-Examen del Estado Mental (sus siglas en inglés MMSE)⁵.

Enfermedad de Alzheimer leve: MMSE 21-26

Enfermedad de Alzheimer moderada: MMSE 10-20

Enfermedad de Alzheimer moderadamente grave: MMSE 10-14

Enfermedad de Alzheimer grave: MMSE < 10

La escala MMSE⁶, tarda aproximadamente siete minutos. Pone a prueba una amplia gama de funciones cognitivas incluyendo la orientación, la memoria, la atención, el cálculo, la manipulación del lenguaje y la praxis constructiva. Aunque no diseñado específicamente para evaluar demencias neurodegenerativas finales de la vida, se ha convertido en un lenguaje común para los médicos hasta que se desarrolle una prueba mejor, más simple o más corta. La máxima puntuación en el MMSE es de 30 puntos. Una puntuación de menos de 24 puntos es sugestiva de demencia o delirio. Utilizando un punto de corte de 24 puntos, el MMSE tuvo una sensibilidad del 87% y una especificidad del 82%. Sin embargo, la prueba no es sensible para la demencia leve, y las puntuaciones se pueden ver afectadas por la edad y la educación, así como el lenguaje, la discapacidad visual y motora.

Los objetivos del tratamiento son promover la independencia, mantener la función y tratar los síntomas cognitivos, no cognitivos (alucinaciones, delirios, ansiedad, agitación marcada y comportamiento agresivo asociado), psicológicos y de comportamiento.⁵

No hay cura para la enfermedad de Alzheimer. El manejo actual implica el tratamiento de los síntomas cognitivos, no cognitivos y del comportamiento. Los inhibidores de la Acetilcolinesterasa (ACE) (donepezilo, galantamina y rivastigmina) y memantina son los tratamientos farmacológicos disponibles específicamente para la enfermedad de Alzheimer. El tratamiento no farmacológico incluye el apoyo social, incremento de las actividades cotidianas, información y educación, grupos de apoyo a los cuidadores, equipos comunitarios de demencia, cuidados de enfermería a domicilio personal, servicios comunitarios, hogares para el cuidado del paciente.⁵

Epidemiología

La enfermedad de Alzheimer es la causa más común de demencia; se encuentra en al menos el 50% de las autopsias de pacientes que padecieron demencia. La prevalencia de esta enfermedad oscila aproximadamente entre el 1% y el 2% a los 65 años de edad, pero se duplica cada 5 años hasta por lo menos los 90 años de edad.⁷

V. TRATAMIENTO

Sumarios

Dynamed (2016)⁸ *Treatment of dementia*. Incluye las siguientes recomendaciones:

- Considerar la capacidad para tomar decisiones y la seguridad en la conducción
- Los programas de ejercicios pueden mejorar la cognición y las actividades de la vida diaria en adultos con demencia.
- Las intervenciones psicológicas para reducir la depresión y la ansiedad pueden ser eficaces en pacientes con demencia.
- La estimulación cognitiva puede mejorar la cognición, la calidad de vida y la comunicación en pacientes con demencia leve a moderada.
- Inhibidores de la colinesterasa

⁵ National Collaborating Centre for Mental Health, National Institute for Health & Clinical Excellence. Alcohol-use Disorders: The NICE Guidelines on Diagnosis, Assessment and Management of Harmful Drinking and Alcohol Dependence. The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists; 2011. www.nice.org.uk/nicemedia/live/13337/53190/53190.pdf

⁶ Marie-Florence Shadelén. Evaluation of cognitive impairment and dementia. UpToDate® (Last updated: 2015). [Internet]. [Fecha de consulta: Diciembre 2016]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

⁷ McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 2. Art. No.: CD003154. DOI: 10.1002/14651858.CD003154.pub5

⁸ DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995. Record No. 114193, Alzheimer dementia; [updated 2016 Dec 05, Fecha de consulta Diciembre 2016]; [about 85 screens]. Available from <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=dnh&AN=114193&site=dynamedlive&scope=site>. Registration and login required.



- Los inhibidores de la colinesterasa parecen modestamente eficaces para la enfermedad de Alzheimer de leve a moderada en términos de resultados cognitivos, actividades de la vida diaria y el comportamiento.
- Donepezilo, rivastigmina o galantamina pueden tener una eficacia similar.
- Dosificación de los inhibidores de la colinesterasa
 - o Donepezilo 5mg por vía oral una vez al día durante 4 semanas, luego 5-10mg por vía oral una vez al día.
 - o Rivastigmina 3-6mg por vía oral dos veces al día (inicialmente 1.5mg dos veces al día durante 2 semanas) o parche transdérmico 9.5mg una vez al día (inicialmente 4.6mg/día durante 4 semanas).
 - o Galantamina 8-12mg por vía oral dos veces al día (inicialmente 4mg dos veces al día durante 4 semanas) o una liberación prolongada de 16-24mg por vía oral una vez al día (inicialmente 8mg una vez al día durante 4 semanas)
- Memantina (solo o en adición a los inhibidores de la colinesterasa)
 - Evidencia insuficiente para apoyar la eficacia en la enfermedad de Alzheimer leve a moderada.
 - Puede tener un pequeño beneficio en términos de cognición, comportamiento y actividades de la vida diaria en la demencia de Alzheimer moderada a severa.
- Terapias a base de hierbas
 - El ginkgo biloba parece segura pero la evidencia de eficacia es inconsistente en el deterioro cognitivo.
 - La huperzina A (un inhibidor de la colinesterasa) puede mejorar la función cognitiva y las actividades de la vida diaria sin aumentar los eventos adversos
- Consideraciones del cuidador
 - La terapia ocupacional puede mejorar la función diaria y reducir la carga del cuidado.
 - El apoyo y el asesoramiento de los cuidadores pueden retrasar la institucionalización en pacientes con demencia y pueden mejorar la calidad de vida de los cuidadores.
- Para la alteración del comportamiento en pacientes con demencia
 - Identificar y tratar afecciones médicas o delirium que contribuyan a la alteración del comportamiento.
 - Las intervenciones conductuales pueden reducir los comportamientos disruptivos en pacientes con demencia.
 - Los antipsicóticos no se recomiendan para el tratamiento de la agresión o la psicosis en pacientes con demencia (a menos que las opciones no farmacológicas hayan fracasado y el paciente sea una amenaza para sí mismo o para otros) (*American Geriatrics Society: Fuerte recomendación, evidencia de alta calidad*)

UpToDate (2016)⁹ Treatment of dementia. Incluye las siguientes recomendaciones en base a la práctica clínica dada la evidencia existente sobre terapias para la demencia:

- Sugieren un ensayo del tratamiento con un inhibidor de la colinesterasa en los pacientes con demencia leve a moderada (MMSE 10-26). Como la eficacia parece ser similar la elección entre donepezilo, rivastigmina y galantamina puede hacerse en base al costo, la tolerancia individual del paciente, y la experiencia del médico.
- En los pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) - demencia leve a moderada que están interesados en la búsqueda de la terapia con vitaminas o que son incapaces o no están dispuestos a tomar la memantina, se sugiere la suplementación con vitamina E (2000UI al día). Los beneficios de la vitamina E es probable que sea modesta y podrían ser compensados por la terapia de combinación con memantina. La vitamina E no se recomienda para otras formas de demencia o para la prevención de la EA.
- En los pacientes con demencia moderada a avanzada (MMSE <17), se sugiere agregar la memantina (10mg dos veces al día) a un inhibidor de la colinesterasa, o el uso de memantina sola en pacientes que no toleran o se benefician de un inhibidor de la colinesterasa.
- En los pacientes con demencia grave (MMSE <10), sugieren continuar con memantina, dada la posibilidad que la memantina puede ser modificador de la enfermedad. Sin embargo, en algunos pacientes con demencia avanzada, puede tener sentido suspender la

⁹ Daniel P, Michael A, Steven T. Treatment of dementia. UpToDate®. [Last Update:Jun 20, 2016] [Internet]. [Fecha de consulta: Diciembre 2016]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>



administración de medicamentos para maximizar la calidad de vida y el bienestar del paciente.

- Los trastornos de conducta son comunes en las personas con demencia y pueden responder al tratamiento sintomático.

Guías de Práctica Clínica

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA (internacional):

La Guía del Instituto Nacional para la Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE) (2011) actualizado en el 2016¹⁰ incluye las siguientes recomendaciones:

1. Los tres inhibidores de la acetilcolinesterasa (ACE) donepezilo, galantamina y rivastigmina se recomiendan como opciones para el manejo de la enfermedad de Alzheimer de leve a moderada bajo todas las condiciones especificadas en 3 y 4.
2. La memantina se recomienda como opción para el manejo de la enfermedad de Alzheimer para personas con:
 - La enfermedad de Alzheimer moderada que son intolerantes o tienen una contraindicación a los inhibidores de la ACE o
 - La enfermedad de Alzheimer grave. El tratamiento debe realizarse en las condiciones especificadas en 3.
3. El tratamiento debe ser bajo las siguientes condiciones: Esta recomendación ha sido actualizada y reemplazada por la recomendación 1.6.2.3 de la guía NICE sobre demencia.
 - Los prescriptores sólo deben iniciar el tratamiento con donepezilo, galantamina, rivastigmina o memantina siguiendo los consejos del clínico que tenga los conocimientos y habilidades necesarias. Estos incluyen:
 - Especialistas en atención médica secundaria como psiquiatras, geriatras y neurólogos.
 - Otros profesionales de la salud tales como médicos de familia, consultores de enfermería y profesionales de enfermería avanzada con experiencia especializada en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.
 - El tratamiento debe continuar solo cuando se considera que tiene un efecto valioso sobre los síntomas cognitivos, globales, funcionales o de comportamiento.
4. Si se prescribe un inhibidor de la ACE (donepezilo, galantamina o rivastigmina), el tratamiento debe iniciarse normalmente con el fármaco que tiene el coste de adquisición más bajo (teniendo en cuenta la dosis diaria requerida y el precio por dosis una vez que se ha iniciado la atención compartida). Sin embargo, se podría prescribir un inhibidor ACE alternativo si se considera apropiado cuando se toman en cuenta el perfil de eventos adversos, las expectativas de adherencia, la comorbilidad médica, la posibilidad de interacciones de fármacos y los perfiles de dosificación.
5. Cuando se utilicen escalas de evaluación para determinar la gravedad de la enfermedad de Alzheimer, los profesionales de la salud deben tener en cuenta cualquier discapacidad física, sensorial o de aprendizaje, o dificultades de comunicación que puedan afectar los resultados y hacer los ajustes que consideren apropiados. Los profesionales de la salud también deben ser conscientes de la necesidad de asegurar la igualdad de acceso al tratamiento para los pacientes de diferentes grupos étnicos, en particular aquellos de diferentes orígenes culturales.
6. Cuando se evalúe la gravedad de la enfermedad de Alzheimer y la necesidad de tratamiento, los profesionales de la salud no deben basarse únicamente en las puntuaciones cognitivas en circunstancias en las que sería inapropiado hacerlo. Estos incluyen:
 - Si la puntuación cognitiva no es, o no es por sí misma, una herramienta clínicamente apropiada para evaluar la gravedad de la demencia del paciente debido a las dificultades de aprendizaje del paciente u otras discapacidades (por ejemplo, deficiencias sensoriales), lingüísticas u otras dificultades de comunicación o nivel de educación o

¹⁰ National Collaborating Centre for Mental Health, National Institute for Health & Clinical Excellence. Alcohol-use Disorders: The NICE Guidelines on Diagnosis, Assessment and Management of Harmful Drinking and Alcohol Dependence. The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists; 2011. www.nice.org.uk/nicemedia/live/13337/53190/53190.pdf. Accessed April 22, 2014.



- Si no es posible aplicar la herramienta en un idioma en el que el paciente es lo suficientemente fluido para que sea apropiado para evaluar la gravedad de la demencia o
- Si hay otras razones similares por las que el uso de una puntuación cognitiva, o la puntuación sola, sería inapropiada para evaluar la gravedad de la demencia. En tales casos, los profesionales de la salud deben determinar la necesidad de iniciar o continuar el tratamiento utilizando otro método apropiado de evaluación.

La Guía de The American College of Physicians and American Academy of Family Physicians (2008)¹¹ refiere que los 5 fármacos aprobados por la FDA (donepezilo, rivastigmina, galantamina, tacrina y memantina) discutidos en la revisión han mostrado una mejoría estadísticamente significativa en las puntuaciones en diversos instrumentos para evaluar los cambios en pacientes con demencia. La mayoría de estos resultados no se usan en la práctica clínica de rutina, y la interpretación de la importancia clínica de las mejoras es un desafío. Muchas de las mejoras demostradas en los ensayos, aunque estadísticamente significativas, no fueron clínicamente importantes o su importancia relativa no se puede determinar en este momento. La evidencia de mejoría en la evaluación global estaba disponible para donepezilo, galantamina, rivastigmina y memantina, aunque los cambios fueron generalmente modestos. La evidencia acerca de los efectos sobre la calidad de vida fue mixta. La evidencia de la tacrina fue menos convincente, especialmente en presencia de efectos adversos graves. Los eventos adversos relacionados con los otros inhibidores de la ACE fueron más tolerables. Ninguna evidencia convincente demuestra que un tratamiento terapéutico sea más eficaz que otro. La duración de los ensayos en la mayoría de los casos fue inferior a 1 año.

Esta guía plantea tres recomendaciones:

Recomendación 1: Los médicos deben basar la decisión de iniciar un ensayo de terapia con un inhibidor de la colinesterasa o memantina en la evaluación individualizada. (Grado: recomendación débil, evidencia de moderada calidad.)

La decisión de iniciar el tratamiento debe basarse en la evaluación de los beneficios y los riesgos asociados con un paciente individual. En particular, en la demencia más avanzada, la familia u otros tomadores de decisiones pueden no considerar la estabilización o la desaceleración de la disminución como un objetivo deseable si se considera que la calidad de vida es deficiente. Todos los fármacos tienen eventos adversos conocidos, y la decisión de tratar a los pacientes con demencia debe equilibrar los daños contra el modesto o incluso ningún beneficio. Aunque la evidencia muestra beneficios estadísticamente significativos del tratamiento con algunos inhibidores de la colinesterasa y memantina para todos los tipos de demencia, estos beneficios, en promedio, no son clínicamente significativos para la cognición y son modestos para las evaluaciones globales. Sin embargo, hay evidencia limitada que sugiere, pero no demuestra de manera concluyente, que un subgrupo de pacientes logra mejoras clínicamente importantes. Estos hallazgos deben interpretarse con cautela debido a que muchos ensayos no informaron la proporción de pacientes que lograron mejoras clínicamente importantes, y para los ensayos que lo hicieron, estos resultados no fueron a menudo el punto final primario del ensayo. Además, muchos ensayos que informaron la proporción de pacientes que lograron mejoras clínicamente importantes no informaron la significación estadística de estos hallazgos. Actualmente, no tenemos manera de predecir qué pacientes podrían tener una respuesta clínicamente importante. Por lo tanto, la evidencia no apoya la prescripción de estos medicamentos para cada paciente con demencia.

La evidencia es insuficiente para determinar la duración óptima del tratamiento. Un efecto beneficioso, en su caso, se observaría generalmente en un plazo de 3 meses sobre la base de la duración de los ensayos. Este efecto podría ser una mejora o estabilización.

Además, ninguna evidencia demuestra cuándo es apropiado detener el tratamiento si el paciente deja de responder o muestra declive en diversos dominios de demencia. Sin embargo, si la disminución lenta ya no es una meta, el tratamiento con memantina o un inhibidor de colinesterasa ya no es apropiado.

Recomendación 2: Los médicos deben basar la elección de agentes farmacológicos en la tolerabilidad, el perfil de efectos adversos, la facilidad de uso y el costo de la medicación. La

¹¹ Current Pharmacologic Treatment of Dementia: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Ann Intern Med.* 2008; 148:370-378.



evidencia es insuficiente para comparar la eficacia de diferentes agentes farmacológicos para el tratamiento de la demencia. (Grado: recomendación débil, evidencia de baja calidad.)

Debido a que pocos ensayos comparan un fármaco con otro, la evidencia sobre la efectividad es insuficiente para apoyar la elección de fármacos específicos para el tratamiento de la demencia.

Por lo tanto, la tolerabilidad, el perfil de efectos adversos, la facilidad de uso y el costo de la medicación son criterios razonables para ayudar a seleccionar un tratamiento. Por ejemplo, cuando se están evaluando los beneficios y los daños relacionados con un medicamento, los efectos secundarios graves asociados con la tacrina lo convierten en una elección irrazonable. Los inhibidores de la colinesterasa discutidos en esta guía están aprobados para el tratamiento de la demencia leve a moderada y la memantina está aprobada por la FDA para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer de moderada a grave. Los pacientes con demencia vascular leve han demostrado un beneficio leve de la memantina. Sin embargo, el uso de memantina en la enfermedad de Alzheimer leve no ha sido bien estudiado.

Las principales contraindicaciones de los inhibidores de la colinesterasa y la memantina incluyen, pero no se limitan a, asma no controlada, glaucoma de ángulo cerrado, síndrome del nodo enfermo y bloqueo de rama izquierda.

Recomendación 3: Existe una necesidad urgente de realizar más investigaciones sobre la eficacia clínica del tratamiento farmacológico de la demencia.

Se necesitan más investigaciones para evaluar la eficacia de la terapia farmacológica para la demencia y para evaluar si el tratamiento afecta los resultados, como la institucionalización. Se necesita una evaluación de la duración apropiada de la terapia y más comparaciones cabeza a cabeza de los agentes. Por último, falta la evaluación de la eficacia de la terapia de combinación.

La guía de práctica clínica del Instituto Mexicano del Seguro Social (2010)¹² sobre el Diagnóstico y Tratamiento de la Demencia tipo Alzheimer, recomienda lo siguiente

Evidencia / Recomendación		Nivel / Grado
Inhibidores de la Acetilcolinesterasa		
	Cuando la EA ha sido diagnosticada es importante establecer un plan de manejo, que incluya tanto el tratamiento farmacológico como no farmacológico. El plan debe monitorearse y modificarse de acuerdo a la progresión de la enfermedad, considerando la presencia de exacerbaciones, otras condiciones de salud y decisiones sobre el final de la vida.	IIa [E: Shekelle] Guideline for Alzheimer's Disease Management, 2008
	La evidencia es insuficiente para comparar la efectividad de los diferentes tratamientos farmacológicos en el tratamiento de la demencia, por lo que es necesario realizar líneas de investigación	Baja calidad ACP Clinical Practice, 2008
	El tratamiento farmacológico de la demencia Alzheimer tiene como objetivo principal disminuir la progresión de la enfermedad en la que se incluye: <ul style="list-style-type: none"> a. preservar la cognición, capacidad funcional de actividades básicas de la vida diaria e instrumentales. b. minimizar las alteraciones de la conducta. c. Evitar el colapso del cuidador y el riesgo de institucionalización. 	Ia [E: Shekelle] Guideline for Alzheimer's Disease Management, 2008

¹² Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y Tratamiento la Demencia tipo Alzheimer, México; Instituto Mexicano del Seguro Social, 2010. <http://www.imss.gob.mx/profesionales/guiasclinicas/Pages/guias.aspx>



	Los fármacos incluidos en el manejo de la demencia Alzheimer son: a)-Inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACE): <ul style="list-style-type: none"> • Galantamina • Rivastigmina • Donepezilo • 	
E	No existe suficiente evidencia que permita establecer la certeza absoluta de la duración del periodo de eficacia de los inhibidores de acetilcolinesterasa, hasta el momento se ha determinado un beneficio terapéutico de uno a 3 años.	la [E: Shekelle] Guideline for Alzheimer’s Disease Management, 2008
R	El médico debe elegir el medicamento considerando la tolerabilidad, efectos adversos, preferencias del paciente y costos.	Débil ACP Clinical Practice, 2008
R	El tratamiento debe de iniciarse tan pronto como se diagnostique la enfermedad. El uso de los inhibidores de acetilcolinesterasa está recomendado para el manejo de las demencias en grados leves a moderados	I Practice Guideline for the Treatment of Patients with Alzheimer’s Disease and Other Dementia, 2007 A [E: Shekelle] Birks J, 2006
R	En la práctica la decisión de continuar el manejo por tiempo indefinido se deberá individualizar sobre todo cuando se observe la estabilización o enlentecimiento de la declinación funcional. Hasta el momento se ha establecido un beneficio terapéutico de 1 a 3 años	I Practice Guideline for the Treatment of Patients with Alzheimer’s Disease and Other Dementia, 2007
R	Los estudios sugieren que no hay evidencia suficiente para recomendar el uso de la vitamina E y Ginkgo Biloba	III Practice Guideline for the Treatment of Patients with Alzheimer’s Disease and Other Dementia, 2007

E: Evidencia. R: Recomendaciones

La guía de práctica clínica del Ministerio de sanidad de España (2010)¹³ sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias, realiza las siguientes recomendaciones en respuesta a las preguntas planteadas:

¿Qué tratamiento farmacológico específico es eficaz en la enfermedad de Alzheimer de grado leve, moderado y grave?

¹³ Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d’Informació, Avaluació i Qualitat en Salut de Catalunya; 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AIAQS Núm. 2009/07



Recomendaciones

A	Se recomienda el tratamiento con IACE (donepezilo 5-10 mg/día, galantamina 16-24 mg/día o rivastigmina 6-12 mg/día oral/4,6-9,5 mg/día transdérmica) en pacientes con EA leve o moderada.
B	Puede utilizarse un IACE (donepezilo o galantamina) en la EA grave, aunque la evidencia de su beneficio es menor.
A	Se recomienda tratamiento con memantina a dosis de 20 mg/día en pacientes con EA de moderada a grave.

¿Qué tratamiento farmacológico específico es eficaz en las manifestaciones cognitivas, conductuales, funcionales y/o calidad de vida de la EA?

El tratamiento farmacológico específico (IACE y memantina), en la EA, tiene un efecto diferente, según la etapa de la enfermedad (leve, moderada o grave) y según las manifestaciones de la EA (cognitivas, conductuales, funcionales y/o calidad de vida) según consta en varias GPC^{5,25,140,42,235} y RS.^{239,240,241}

Recomendaciones

A	Se recomienda el tratamiento con IACE en pacientes con EA de leve a moderada para el manejo de síntomas cognitivos y funcionales.
A	Se recomienda el tratamiento con IACE en pacientes con EA de leve a moderada para el manejo de las manifestaciones conductuales (apatía, ansiedad y depresión) a pesar de que el beneficio es modesto.
A	Se recomienda el tratamiento con memantina en pacientes con EA de moderada a grave para el manejo de los síntomas cognitivos y funcionales.
B	No se dispone de evidencia para recomendar el tratamiento con IACE para mejorar la calidad de vida de los pacientes con EA.

¿Cuáles son los efectos adversos y contraindicaciones del tratamiento farmacológico específico en la enfermedad de Alzheimer?

Recomendaciones

✓	Se recomienda seguir indicaciones de la ficha técnica del fármaco para evaluar los efectos adversos y contraindicaciones de los IACE y la memantina.
D	Se recomienda para evitar o minimizar los efectos adversos de los IACE administrar una dosis progresiva del fármaco, iniciando el tratamiento a dosis bajas, hasta alcanzar la dosis óptima terapéutica tolerada.
D	Los IACE deben utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de epilepsia, asma o enfermedad pulmonar obstructiva, arritmias, síncope, hipotensión, presencia de bradicardia o QT prolongado, ulcus péptico activo, retención urinaria, insuficiencia renal o hepática. Memantina debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de epilepsia, insuficiencia renal y retención urinaria.
D	Puede utilizarse domperidona para tratar los efectos gastrointestinales leves secundarios a IACE.

¿Cuál es la eficacia y seguridad de combinar dos o más fármacos específicos en la enfermedad de Alzheimer de grado leve, moderado y grave?



Recomendaciones

B	Se recomienda la adición de memantina en pacientes con EA de moderada a grave, tratados con donepezilo a dosis estables en terapia combinada.
B	No se recomienda la adición de memantina a donepezilo para el tratamiento de pacientes con EA de leve a moderada.

La guía de la Federación Europea de Sociedades Neurológicas (sus siglas en inglés EFNS) para el diagnóstico y manejo de la enfermedad de Alzheimer y otros trastornos asociados con la demencia¹⁴ recomienda lo siguiente

En los pacientes con EA, el tratamiento con Inhibidores de la colinesterasa (donepezilo, galantamina o rivastigmina) debe ser considerado en el momento del diagnóstico, teniendo en cuenta los beneficios terapéuticos y los posibles problemas de seguridad (Nivel A). Se han demostrado beneficios en los síntomas cognitivos y no cognitivos en aquellos con enfermedad leve, moderada y grave (Nivel A). Las expectativas realistas de los efectos del tratamiento y los efectos secundarios potenciales deben ser discutidos con el paciente y los cuidadores

En los pacientes con EA moderada a grave, el tratamiento con memantina debe ser considerado teniendo en cuenta los beneficios terapéuticos esperados y los problemas potenciales de seguridad (Nivel A). Los beneficios sobre los síntomas cognitivos y no cognitivos son evidentes, algunos síntomas no cognitivos (agitación, delirios) pueden responder mejor que otros (Nivel B). Las expectativas realistas para los efectos del tratamiento y los efectos secundarios potenciales deben ser discutidas con el paciente y los cuidadores.

El seguimiento regular del paciente, que debe incluir escalas como el MMSE para monitorizar la respuesta al tratamiento y la progresión de la enfermedad, debe ser parte integral de la gestión.

Información de los Medicamentos

MEMANTINA^{15,16}

Memantina es un antagonista no competitivo de los receptores N-Metil-D-Aspartato (NMDA), de afinidad moderada y voltaje dependiente. Modula los efectos de los niveles tónicos de glutamato elevados patológicamente que pueden ocasionar disfunción neuronal.

Farmacocinética

Absorción:

Memantina tiene una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente el 100%. El $t_{máx}$ está entre 3 y 8 horas. No hay indicios de la influencia de alimentos en la absorción de memantina.

¹⁴ Hort J, O'Brien JT, Gainotti G, Pirttila T, Popescu BO, Rektorova I, Sorbi S, Scheltens P (2010) EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* **17**, 1236-1248.

¹⁵ Food and Drug Administration (FDA). NAMENDA® (Memantine) [En línea]. [Fecha de consulta: Diciembre 2016]. URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>

¹⁶ European Medicines Agency (EMA). EBIXA® (Memantine) [En línea]. [Fecha de consulta: Diciembre 2016]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>

**Distribución:**

Las dosis diarias de 20 mg producen concentraciones plasmáticas constantes de memantina que oscilan entre 70 y 150 ng/ml (0,5 - 1 µmol) con importantes variaciones interindividuales. Cuando se administraron dosis diarias de 5 a 30 mg, se obtuvo un índice medio de líquido cefalorraquídeo (LCR)/suero de 0,52. El volumen de distribución es de aproximadamente 10 l/kg. Alrededor del 45% de memantina se une a proteínas plasmáticas.

Biotransformación:

En el hombre, aproximadamente el 80% del material circulante relacionado con memantina está presente como compuesto inalterado. Los principales metabolitos en humanos son N-3,5-dimetilgludantano, la mezcla isomérica de 4- y 6-hidroxi-memantina y 1-nitroso-3,5-dimetil-adamantano.

Ninguno de estos metabolitos muestra actividad antagonista NMDA. No se ha detectado *in vitro* metabolismo catalizado por citocromo P 450.

En un estudio con ¹⁴C-memantina administrado vía oral, se recuperó una media del 84% de la dosis dentro de los 20 días, excretándose más del 99% por vía renal.

Eliminación:

Memantina se elimina de manera monoexponencial con una t_{1/2} terminal de 60 a 100 horas. En voluntarios con función renal normal, el aclaramiento total (Cl_{tot}) asciende a 170 ml/min/1,73 m² y parte del aclaramiento total renal se logra por secreción tubular.

Dosis y administración:

La dosis inicial es 5mg una vez al día.

Se incrementa por 5mg cada semana hasta 20mg/día

DONEPEZILO^{17,18}

Donepezilo es un inhibidor reversible de la enzima acetilcolinesterasa. Se postula que el clorhidrato de donepezilo ejerce su efecto terapéutico potenciando la función colinérgica. Esto se logra aumentando la concentración de acetilcolina a través de la inhibición reversible de su hidrólisis por acetilcolinesterasa.

Farmacocinética**Absorción:**

Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan aproximadamente a las 3 - 4 horas tras la administración oral. Las concentraciones plasmáticas y el área bajo la curva se incrementan proporcionalmente con la dosis. La semivida de eliminación es aproximadamente de 70 horas, por lo tanto, la administración de dosis únicas diarias múltiples da lugar a una aproximación gradual al estado estacionario. La aproximación al estado estable se alcanza en el intervalo de las 3 semanas posteriores al inicio del tratamiento. Una vez que alcanza el estado estacionario, las concentraciones plasmáticas de hidrocloreto de donepezilo y la actividad farmacodinámica relacionada muestran poca variabilidad a lo largo del curso del día. Los alimentos no afectan la absorción de hidrocloreto de donepezilo.

Distribución:

Aproximadamente el 95% del hidrocloreto de donepezilo está unido a las proteínas plasmáticas humanas. No se conoce la unión a las proteínas plasmáticas del metabolito

¹⁷ Food and Drug Administration (FDA). ARICEPT® (Donepezilo) [En línea]. [Fecha de consulta: Diciembre 2016]. URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>

¹⁸ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). ARICEPT® (Donepezilo) [En línea]. [Fecha de consulta: Diciembre 2016]. URL disponible en: <http://www.aemps.es>



activo 6-O-desmetildonepezilo. La distribución de hidroclicloruro de donepezilo en diferentes tejidos corporales no ha sido estudiada definitivamente. Sin embargo, en un estudio de equilibrio de masas llevado a cabo en varones voluntarios sanos, a las 240 horas tras la administración de una dosis única de 5mg de hidroclicloruro de donepezilo¹⁴C-radiomarcado, aproximadamente el 28% de la dosis permanecía sin recuperar. Esto indica que hidroclicloruro de donepezilo y/o sus metabolitos pueden persistir en el organismo durante más de 10 días.

Metabolismo/Excreción:

Hidroclicloruro de donepezilo se excreta en la orina inalterado y se metaboliza por el sistema citocromo P450 dando lugar a múltiples metabolitos, no todos ellos identificados. Tras la administración de una dosis única de 5mg de hidroclicloruro de donepezilo¹⁴C-radiomarcado, la radioactividad en plasma, expresada como porcentaje de la dosis administrada, estuvo presente principalmente como hidroclicloruro de donepezilo inalterado (30%), como 6-O-desmetil donepezilo (11% - único metabolito que muestra una actividad similar a la de hidroclicloruro de donepezilo), como donepezilo-cis-N-óxido (9%), como 5-O-desmetil donepezilo (7%) y como el conjugado glucurónido del 5-O-desmetil donepezilo (3%). Aproximadamente el 57% de la radioactividad total administrada fue recuperada en la orina (17% como donepezilo inalterado) y un 14.5% fue recuperada en las heces, indicando que la biotransformación y la excreción urinaria son las vías principales de eliminación. No hay evidencia que sugiera una recirculación enterohepática de hidroclicloruro de donepezilo y/o de cualquiera de sus otros metabolitos.

Dosis y administración:

- *Dosificación en la enfermedad de Alzheimer de leve a moderada:*
Dosis inicial: 5mg administrada una vez al día por la noche, antes de acostarse.
Dosis máxima: 10 mg al día. No debe administrarse una dosis de 10 mg hasta que los pacientes hayan estado en una dosis diaria de 5 mg durante 4 a 6 semanas.

- *Dosificación en la enfermedad de Alzheimer de moderada a severa:*
Dosis inicial: 5mg administrada una vez al día por la noche, antes de acostarse.
Dosis máxima: 23 mg al día. No debe administrarse una dosis de 10 mg hasta que los pacientes hayan estado en una dosis diaria de 5 mg durante 4 a 6 semanas. No debe administrarse una dosis de 23 mg por día hasta que los pacientes hayan tomado una dosis diaria de 10 mg durante al menos 3 meses.

VI. Resumen de la evidencia comparativa en eficacia/efectividad

Health Technology Assessment (HTA) (2012)¹⁹ Realizaron la actualización de una revisión sistemática, publicada en noviembre de 2006 (corregido en septiembre de 2007 y agosto de 2009), de efectividad clínica en la que se agregaron cuatro revisiones sistemáticas y 17 ECAs que coincidían con los criterios de inclusión. Hubo 12 comparaciones de pares con placebo (donepezilo 5, n = 234, galantamina 3, n = 1386, rivastigmina 3, n = 1995; y memantina 1, n = 350); Cuatro estudios de cabeza a cabeza y un estudio de terapia combinada (memantina añadida a los inhibidores de la ACE); En su conjunto, los ensayos fueron de baja calidad metodológica.

Donepezilo vs placebo: la revisión sistemática encontró cinco ECA adicionales para agregar a los 14 previamente encontrados por Loveman y colegas, ninguno de los nuevos estudios fue de buena calidad o tuvo un seguimiento de más de 6 meses.

¹⁹ Bond M, Rogers G, Peters J, Anderson R, Hoyle M. The effectiveness and cost-effectiveness of donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (review of TA111): a systematic review and economic model. Health Technol Assess 2012;16(21)



- Los resultados cognitivos combinados mostraron un beneficio significativo del donepezilo medido por el ADAS-cog y MMSE con mayor beneficio mostrado a las 24 semanas [ADAS-cog: DMP = -2.90 (IC95%: -3.61 a -2.18), $p < 0.001$; MMSE: Diferencia de Medias Ponderada (DMP) = 1,21 (IC95%: 0,84 a 1,57), $p < 0,001$]. Las estimaciones agrupadas de todos los resultados cognitivos también mostraron un beneficio de donepezilo a las 24-26 semanas de seguimiento.
- Sólo un nuevo estudio analizó los resultados funcionales para esta comparación; A las 12 semanas esto mostró una mejora significativa para los que tomaron donepezilo. ADLs (Activities of Daily Living Scale) [diferencia de medias: Donepezilo = 40,5 (Desviación estándar (DE) 7,6), placebo = 49,5 (DE 6,3), $p < 0,01$]. A las 24 semanas sólo se obtuvieron datos de los ensayos de evaluación de 2004 y se agruparon los resultados de todos los estudios que informaron los resultados funcionales; Este análisis mostró una vez más un beneficio significativo de tomar donepezilo.
- Ninguno de los nuevos estudios midió resultados conductuales; Las estimaciones agrupadas de la evaluación anterior, utilizando el inventario neuropsiquiátrico (sus siglas en inglés, NPI), no mostraron una mejora significativa en los resultados de comportamiento a las 12 o 24 semanas.
- Sólo un nuevo estudio examinó los resultados globales; Esto mostró un beneficio de tomar donepezilo en la escala Clinical Dementia Rating (CDR) [Donepezilo = 1,2 (DE 0,2), placebo = 2,0 (DE 0,2), $p < 0,01$]. Los resultados agrupados para la escala CIBIC-plus fueron sólo del reporte de evaluación de tecnología anterior y mostraron una ventaja significativa del donepezilo a las 12 y 24 semanas de seguimiento [24 semanas: DMP = -0,43 (IC95%: -0,55 a -0,31), $P < 0,001$]. Cuando ambas medidas de resultado fueron agrupadas a las 24-26 semanas, los resultados mostraron nuevamente un beneficio significativo de donepezilo.
- Ninguno de los nuevos estudios proporcionó datos adicionales sobre la calidad de vida o la seguridad en condiciones aleatorias.
- Los nuevos estudios encontrados han añadido al cuerpo de la evidencia que muestra un beneficio de donepezilo comparado con placebo para los resultados cognitivos, funcionales y globales. Sin embargo, no hay evidencia nueva o agrupada que demuestre un beneficio conductual del donepezilo versus placebo en personas con EA leve a moderada. Todos, excepto dos, de los estudios incluidos en estos metanálisis calcularon sus datos faltantes utilizando métodos Last Observation carried Forward (LOCF) o Observed Casos (OC), con lo que potencialmente sesgaban sus resultados a favor del donepezilo.

Memantina vs placebo: encontraron un nuevo estudio de moderada a mala calidad que no mostró ningún beneficio de la memantina en ninguna medida de resultado. Cuando se reunieron los datos con la evidencia anterior, se encontró un beneficio significativo de la memantina a partir de los resultados globales. Cabe señalar que estos resultados se basan en dos ensayos de moderada a mala calidad y pueden no ser dignos de confianza.

- Los resultados agrupados de las capacidades cognitivas medidas por el Severe Impairment Battery (SIB) mostraron un beneficio significativo de la memantina a las 12 semanas de seguimiento [DMP = 4,15 (IC95%: 0,52 a 7,78), $p = 0,025$]. Sin embargo, a las 24 semanas los datos combinados con los de la revisión anterior no mostraron ningún beneficio significativo.
- Al igual que en la revisión anterior, el nuevo estudio encontró un beneficio significativo de la memantina a partir del resultado funcional Functioning Assessment Staging Tool (FAST), aunque no con AD Cooperative Study-Activities of Daily Living Index (ADCS-ADL) a las 12 semanas. Cuando se agruparon los datos FAST de los estudios nuevos y existentes, se encontró una relación significativa entre la memantina y una mejora en las puntuaciones [DMP = -0,34 (IC del 95%: -0,55 a -0,13), $p = 0,002$]. Un beneficio marginalmente significativo se



observó a partir de memantina cuando los datos de ADCS-ADL agrupados se midieron a las 24-28 semanas [DMP = 1,41 (IC del 95%: 0,04 a 2,78) p = 0,044].

- Los resultados conductuales en el nuevo estudio, similares a la revisión anterior, no mostraron un beneficio significativo de la memantina, ya sea individualmente o cuando los datos fueron agrupados.
- Aunque los resultados del Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input (CIBIC-plus) no mostraron una mejora significativa con la memantina, cuando se combinaron estos datos con los de la revisión anterior, se encontró un efecto significativo [DMP = -3,00 (IC95%: -0,471 a -0,129), p <0,001].
- Ningún estudio informó los resultados de QoL. Los eventos adversos principales fueron agitación e hipertensión.
- El metaanálisis de los estudios con memantina versus placebo mostró beneficio de la memantina a las 12 semanas de seguimiento del SIB. Sin embargo, el aumento del tratamiento, medido por el resultado funcional, dependía del tipo de instrumento utilizado, y no se observó ningún beneficio en los resultados del comportamiento. Sin embargo, las estimaciones agrupadas de los resultados globales mostraron un beneficio de tomar memantina a las 24-28 semanas. En general, los resultados agrupados de estos estudios de moderada a mala calidad mostraron resultados no concluyentes para los resultados cognitivos y de comportamiento. Los resultados funcionales dependían de la medida utilizada, pero los resultados agrupados de la nueva y existente evidencia para los resultados globales mostraron un beneficio significativo del uso de memantina.

Galantamina vs placebo: encontraron otros tres ECA de calidad variable de galantamina versus placebo para agregar a la base de evidencia de seis estudios incluidos en 2004. Los estudios incluidos en la revisión encontraron beneficios significativos en los resultados cognitivos; Los resultados para los resultados funcionales y globales no fueron concluyentes, y no se encontró ganancia significativamente positiva para los resultados conductuales. Sin embargo, cuando los resultados de estos estudios se combinaron con la evidencia de 2004, se encontraron ganancias significativas para las personas que tomaban galantamina para los resultados cognitivos, funcionales y globales.

Rivastigmina vs placebo: la revisión actualizada encontró tres nuevos estudios; Uno de ellos fue de tamaño y calidad razonables. Los beneficios positivos de rivastigmina se encontraron en los resultados cognitivos, funcionales y globales, pero, al igual que en 2004, no en los de comportamiento. Se demostró que el parche transdérmico de dosis más baja (9,5 mg / día) fue tan eficaz como la cápsula (12 mg / día), pero con menos efectos secundarios.

Se encontraron tres nuevas comparaciones cabeza a cabeza. Sólo uno de los nuevos estudios fue grande y de calidad razonable; Esto comparó el donepezilo con la rivastigmina. Midió los resultados cognitivos, funcionales, conductuales y globales, pero encontró diferencias estadísticamente significativas sólo en los resultados funcionales y globales, ambos favoreciendo a la rivastigmina. Un nuevo estudio y un estudio previo compararon donepezilo con galantamina; ninguno fue de buena calidad. El nuevo estudio sólo analizó resultados globales y no encontró diferencias entre los tratamientos. Finalmente, un estudio de muy mala calidad, que analizó los resultados conductuales, comparó los tres inhibidores de ACE; Encontró que la rivastigmina fue significativamente mejor que donepezilo o galantamina.

También encontraron un nuevo estudio, razonablemente bueno, que comparaba la memantina combinada con un inhibidor ACE contra inhibidor ACE y placebo. Esto no mostró ninguna ventaja significativa para combinar estos tratamientos. Esto contrasta con los resultados de la revisión anterior, que encontró beneficios significativos de la terapia



de combinación en los resultados cognitivos, funcionales, conductuales y globales. La razón de esta diferencia en los resultados puede ser una interacción farmacológica subyacente entre la galantamina y la memantina - que neutraliza sus efectos - en el nuevo ensayo, que utilizó los tres IACEs, mientras que el ensayo existente sólo combinaba memantina con donepezilo. La otra diferencia entre estos estudios es la falta de ITT en el anterior, que puede haber conducido a resultados más favorables para la terapia de combinación.

Fortalezas y limitaciones de la revisión sistemática de estudios de efectividad

Las fortalezas de esta revisión sistemática son que se llevó a cabo por un equipo de investigación independiente utilizando la evidencia más reciente.

Hay una serie de limitaciones:

- La duración del seguimiento de los ensayos fue de un máximo de 6 meses, lo que hace muy difícil extrapolar con fiabilidad los hallazgos de años venideros.
- Existe poca evidencia de los ensayos sobre los resultados clave, como la mortalidad, la institucionalización, el impacto en el tiempo del cuidador y la prescripción de antipsicóticos.
- Ninguno de los ensayos realizó análisis de subgrupos basados en la gravedad de la enfermedad, lo que no nos permitió comentar sobre la efectividad de los tratamientos para la EA leve, moderada o grave por separado.
- En general, la calidad de los ensayos fue moderada a deficiente, con una falta de informes de las medidas clave de la calidad del ensayo, lo que aumenta la incertidumbre de los resultados.
- El uso de métodos LOCF y OC para contabilizar los datos faltantes puede haber sobrestimado el beneficio del tratamiento de los fármacos.
- Algunas de las medidas utilizadas en los ensayos son insensibles al cambio en la EA (Escala de Evaluación de la EA - Subescala Cognitiva, MMSE). Por lo tanto, los efectos del tratamiento pueden haber sido subestimados en algunos casos.
- Las búsquedas se limitaron a la lengua inglesa debido a las limitaciones de recursos, lo cual puede haber llevado a excluir estudios importantes.

Los autores concluyeron que la evidencia de efectividad clínica adicional identificada en esta revisión sistemática actualizada continúa sugiriendo beneficios clínicos de los inhibidores de la ACE en el alivio de los síntomas de la EA, aunque hay un debate considerable sobre la magnitud del efecto. También hay alguna evidencia de que los inhibidores de la ACE tienen un impacto en el control de la progresión de la enfermedad. Sin embargo, sólo hay evidencia aleatoria para este seguimiento de hasta 6 meses y la calidad de estos nuevos estudios sigue siendo moderada en el mejor de los casos.

Aunque también hay nueva evidencia sobre la efectividad de la memantina, este sigue siendo menos favorable para el uso de esta droga que la evidencia para inhibidores de ACE.

McShane (2006)²⁰ Basado en una revisión sistemática Cochrane de 12 ensayos aleatorios placebo-controlado con pérdida diferencial para el seguimiento cuyo objetivo fue determinar la eficacia y seguridad clínica de la memantina en personas con enfermedad de Alzheimer (EA), demencia vascular (DV) o demencia mixta.

- En enfermedad de Alzheimer moderada a grave los resultados fueron:
 - Dos de cada tres estudios de seis meses muestran un efecto beneficioso pequeño de la memantina.

²⁰ McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art. No.: CD003154. DOI: 10.1002/14651858.CD003154.pub5



- La tasa de abandonos fue significativamente menor en los pacientes que recibieron memantina (20,3% vs. 27,9%, odds ratio 0,66 [IC95%: 0,49-0,88], $p = 0,005$).
- Los datos agrupados sugieren un efecto beneficioso a los 6 meses en 3 ensayos con heterogeneidad significativa
 - ✓ Cognición (2,97 puntos en la escala SIB de 100 puntos) (IC95%: 1,68 a 4,26, $p < 0,0001$) en el análisis de 3 ensayos con 966 pacientes.
 - ✓ Conducta (2,76 puntos en la escala NPI de 144 puntos) (IC95%: 0,88 a 4,63; $p = 0,004$) en el análisis de 3 ensayos con 936 pacientes.
 - ✓ Actividades de la vida diaria (1,27 puntos en la escala ADCS-ADLsev de 54 puntos) (IC95%: 0,44 a 2,09; $p = 0,003$) en el análisis de 3 ensayos con 978 pacientes
 - ✓ impresión clínica de cambio (0,28 puntos en la escala CIBIC-Plus de 7 puntos) (IC95%: 0,15 a 0,41, $p < 0,0001$) en el análisis de 3 ensayos con 963 pacientes
- En enfermedad de Alzheimer leve a moderada los resultados fueron
 - Efecto beneficioso marginal (apenas detectable clínicamente) en la cognición a los 6 meses en el análisis combinado de 3 estudios no publicados (0,99 puntos en el ADAS-Cog de 70 puntos; IC95%: 0,21 a 1,78; $P = 0,01$).
 - Ningún efecto sobre la conducta o las actividades de la vida diaria.

ADCS-ADLsev: AD Cooperative Study-Activities of Daily Living Inventory, modificada para demencia grave

SIB: Severe Impairment Battery

CIBIC-Plus: Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input.

NPI: Neuropsychiatric Inventory

ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS CONTROLADOS

Howard et al (2012) Donepezil and Memantine in Moderate to Severe Alzheimer's Disease (DOMINO Trial)²¹ Realizaron un ensayo aleatorizado, placebo controlado, 2x 2 factorial con alta tasa de abandono y análisis limitado en las puntuaciones promedio. Se incluyeron 295 pacientes con enfermedad de alzheimer de moderada a grave que ya estaban tomando donepezilo (puntuación MMSE de 5-13 puntos) aleatorizado a 1 de 4 grupos por 52 semanas.

- Ningún tratamiento (discontinuación de donepezilo)
- Continuación de donepezilo solo
- Continuación de donepezilo con la adición de memantina.
- Memantina sola.

Todos los pacientes fueron tratados con donepezilo durante ≥ 3 meses antes de la asignación al azar. Los autores definieron la "diferencia mínima clínicamente importante" como una diferencia de "0.4 DS del cambio desde el estado basal"

Resultados

- La Escala de Actividades de la Vida Diaria de Bristol (BADLS) oscilan entre 0-60 con puntuaciones más altas que indican un mayor deterioro.
- Las diferencias mínimas clínicamente importantes fueron 1,4 puntos en Mini-Mental State Examination (MMSE) estandarizado y 3,5 puntos en BADLS.
- 74% concluyeron el ensayo y el 83% fueron incluidos en los análisis de intención de tratar.

²¹ Ensayo DOMINO (N Engl J Med 2012 Mar 8; 366 (10): 893), editorial se puede encontrar en N Engl J Med 2012 Mar 8; 366 (10): 957



- La continuación de donepezilo fue asociado con diferencias por encima de las diferencias mínimas clínicamente importantes (vs discontinuación de donepezilo):
 - 1.9 puntos (IC95% 1.3 -2.5), promedio alto en la MMSE estandarizado ($p < 0.001$)
 - 3 puntos (IC95% 1.8-4.3), promedio bajo en la BADLS ($p < 0.001$) indicando menos deterioro
- Memantina fue asociada con diferencias por debajo de las diferencias mínimas clínicamente importantes (vs. placebo)
 - 1,2 puntos (IC95% 0.6 -1.8) promedio alto en la puntuación de la MMSE ($p < 0,001$)
 - 1,5 puntos (IC95% 0.3-0.8) promedio bajo en la puntuación de la BADLS ($p = 0,02$)
- No hubo beneficios significativos de la combinación de donepezilo y memantina sobre donepezilo solo.

El estudio de Howard y sus colegas concluyó que en pacientes con enfermedad de Alzheimer de moderada a grave, el donepezilo o la memantina durante 12 meses fue beneficioso, y la terapia de combinación no aportó ningún beneficio adicional.

Sin embargo, sólo 1 de 4 grupos (el grupo donepezilo) alcanzó o superó la diferencia mínima clínica pre especificada (DMCE) para el MMSE (1,4 puntos). La DMCE para el BADLS (3,5 puntos) no se cumplió ni se superó en ningún grupo.

Esto podría haber estado en parte relacionado con el poder del estudio, calculado sobre un tamaño de muestra que fue 30% mayor que el número de participantes reclutados, y a las tasas de abandono en todos los grupos.

¿Es clínicamente significativo un cambio en el MMSE de 1,4 puntos durante 12 meses? Los pequeños cambios en el MMSE (< 2 puntos sobre 1,5 al año) deben ser interpretados con extrema precaución y probablemente no son clínicamente significativos; el modelo matemático de los cambios en las puntuaciones MMSE en pacientes con enfermedad de Alzheimer ha demostrado mayores tasas de cambio para las puntuaciones en cada extremo del rango MMSE.

OTROS ESTUDIOS (impacto en los cuidadores y calidad de vida)

Sevilla et al (2009)²² Realizaron un estudio transversal y multicéntrico con el objetivo de evaluar desde el punto de vista de los cuidadores, el nivel de satisfacción del paciente con el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y comparar el grado de satisfacción entre los diferentes tratamientos (donepezilo, galantamina, rivastigmina o memantina). El estudio se llevó a cabo entre septiembre y diciembre de 2007, y los pacientes y cuidadores fueron observados en una visita. Se incluyeron 829 pacientes (63,3% mujeres, edad 78,2 años +/- 6,8 años): 546 (67,3%) en el grupo donepezilo, 106 (13,1%) en el grupo rivastigmina, 99 (12,2%) en galantamina y 60 (7,4%) en memantina.

La satisfacción con el tratamiento se midió por autoadministración del cuestionario genérico de *satisfacción del tratamiento con medicación* (SATMED-Q) por el cuidador [rango: 0 (no satisfecho) a 100 (totalmente satisfecho)], en general y en 6 dominios: tolerabilidad, eficacia, atención médica, facilidad y conveniencia, impacto en las actividades diarias y satisfacción general. Los valores p de las puntuaciones SATMED-Q fueron ajustados por MMSE y la duración del tratamiento.

Resultados: Los cuidadores de pacientes que recibieron donepezilo mostraron un puntaje mayor en el SATMED-Q (71,8 +/-12,3; $p = 0,05$) y en el dominio de satisfacción global (81,6 +/-18,4; $p = 0,01$) que los de pacientes con otros fármacos, así mismo el puntaje fue mayor en el dominio facilidad y conveniencia de uso (81,5 +/- 17,4; $p < 0,01$) y el dominio

²² Sevilla, et al. Current Treatments of Alzheimer Disease: Are Main Caregivers Satisfied with the Drug Treatments Received by Their Patients? Dement Geriatr Cogn Disord 2009; 28:196-205.



de los efectos no deseados (96,0 +/- 12,9; $p < 0,05$) que los pacientes tratados con rivastigmina y galantamina. De los cuidadores de pacientes tratados con donepezilo 76,7% estaban satisfechos con el tratamiento versus 68,7, 61,4 y 46,7% de los cuidadores cuyos pacientes fueron tratados con galantamina, rivastigmina y memantina, respectivamente ($p = 0,0002$).

Lamentablemente el estudio no compara los diferentes tratamientos con placebo que nos permita determinar si estos resultados obtenidos de la satisfacción del cuidador son similares o diferentes que el placebo.

Table 2. Caregiver satisfaction with treatment as assessed by SATMED-Q questionnaire total score and by domain

	Total	Memantine	Rivastigmine	Galantamine	Donepezil	p value
Efficacy	49.5 ± 23.0	36.7 ± 23.6	45.5 ± 23.7	47.6 ± 23.4	51.7 ± 22.3 ^c	0.0015
Ease and convenience	78.1 ± 19.4	77.0 ± 20.0 ^a	64.9 ± 21.5	73.0 ± 21.0 ^a	81.5 ± 17.4 ^{a,b}	<0.0001
Impact on daily activities	43.8 ± 25.5	28.5 ± 26.9	40.5 ± 25.1	44.5 ± 26.7 ^c	45.9 ± 24.8 ^c	0.0037
Satisfaction with medical care	77.3 ± 20.8	78.9 ± 18.6	77.0 ± 21.2	78.6 ± 20.2	76.9 ± 21.1	0.7214
Undesirable effects	94.3 ± 16.2	95.6 ± 18.4 ^a	87.6 ± 22.1	90.8 ± 21.7	96.0 ± 12.9 ^{a,b}	<0.0001
Overall satisfaction	78.3 ± 21.0	65.9 ± 26.8	71.4 ± 22.8	73.5 ± 24.2	81.6 ± 18.4 ^{a-c}	<0.0001
Total	69.7 ± 13.2	63.4 ± 14.5	63.9 ± 13.3	67.3 ± 14.3	71.8 ± 12.3 ^{a-c}	<0.0001

Values expressed as mean ± SD (raw data) and p values adjusted by MMSE and time of treatment.

^a Mean value significantly higher compared to rivastigmine.

^b Mean value significantly higher compared to galantamine.

^c Mean value significantly higher compared to memantine.

Resumen de la evidencia comparativa en seguridad

McShane (2006). En esta revisión sistemática Memantina fue asociada con una menor probabilidad de desarrollar agitación (8% vs. 12%, NNT 25) en el análisis de 2.308 pacientes. Mmemantina fue bien tolerado.

La **Therapeutic Guideline:** Refiere que los inhibidores de la colinesterasa están asociados con importantes efectos adversos gastrointestinales, particularmente anorexia, náuseas y vómitos. Otros efectos adversos incluyen diarrea, insomnio, sueños vívidos, calambres, mareos, depresión, letargo, fatiga, somnolencia, temblor, pérdida de peso, incontinencia urinaria y sudoración. La mayoría de los efectos adversos están relacionados con las dosis y se pueden minimizar por la titulación lenta de la dosis.

Precauciones: en pacientes con asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, anomalías de la conducción cardíaca (particularmente bloqueo aurícula ventricular) o úlcera péptica y al administrar relajantes musculares a pacientes que ya están tomando un inhibidor de la colinesterasa

Los efectos adversos de memantina pueden incluir confusión, mareos, somnolencia, dolor de cabeza, insomnio, agitación y alucinaciones, pero el fármaco suele ser bien tolerado. Si el insomnio es un problema, la memantina se puede tomar más temprano en el día.²³

VII. Resumen de la evidencia comparativa en costo

En el siguiente cuadro se muestran los costos de adquisición y operación publicados²⁴ por la DIGEMID en base a la información de las DISAS y DIREAS hasta Diciembre del 2017

²³ Therapeutic Guidelines Ltd (eTG November 2016 edition). Published July 2013. Amended October 2015. https://tgldcdp.tg.org.au/viewTopic?topicfile=dementia#toc_d1e195

²⁴ Publicación de precios de Adquisición y Operación de PF, DM y PS. DIGEMID. [En línea]. [Fecha de consulta: Enero 2017]. URL disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/Main.asp?Seccion=705>



FECHA	ESTABLECIMIENTO	MEDICAMENTO	PRECIO ADJUDICACION	PRECIO OPERACION
201611	HOSPITAL REGIONAL CAJAMARCA	MEMANTINA 10 Mg TABLETA	1.70	1.70
201612	HOSPITAL REGIONAL DE LORETO "FELIPE SANTIAGO ARRIOLA IGLESIAS"	MEMANTINA 10 Mg TABLETA	3.75	4.69
201612	INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS NEUROLOGICAS	MEMANTINA 10 Mg TABLETA	1.00	1.25
201612	HOSPITAL SAN JOSE	MEMANTINA 10 Mg TABLETA	0.85	1.00

FECHA	ESTABLECIMIENTO	MEDICAMENTO	PRECIO ADJUDICACION	PRECIO OPERACION
201611	INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS NEUROLOGICAS	DONEPEZILO - - 10 mg - TABLET	5.29	6.61
201611	ESPECIALIZADO DE SALUD MENTAL HONORIO DELGADO-HIDEYO NOGUCHI	DONEPEZILO 10 mg TAB	5.31	6.63

En el siguiente cuadro se realiza el análisis de costos en base a los precios de adquisición informados por el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas:

Medicamento	Dosis	Coste/unidad (S/)	Coste/tratamiento mensual (S/)
Memantina 10mg tableta	1era semana 5mg/día 2da semana 10mg/día 3ra semana 15mg/día 4ta semana 20mg/día, luego 20mg/día	1.00	1er mes: 35.00 A partir del 2do mes: 60.00
Donepezilo 10mg tableta	5mg/día durante 4 semanas, luego 5-10mg una vez al día	5.29	1er mes: 79.35 A partir del 2do mes: 79.35 - 158.70

VIII. Resumen del estatus regulatorio

Indicaciones aprobadas

Medicamento	Food and Drug Administration (FDA) ²⁵	European Medicines Agency (EMA) ²⁶	Agencia de Evaluación de Medicamentos y productos Sanitarios (AEMPS) ²⁷
Memantina 10mg tableta	Indicado para el tratamiento de la demencia moderada a grave del tipo Alzheimer.	Tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Alzheimer de moderada a grave.	Tratamiento de pacientes con enfermedad de Alzheimer de moderada a grave.
Donepezilo 10mg tableta	Indicado para el tratamiento de la demencia del tipo Alzheimer. Se ha demostrado la eficacia en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve, moderada y grave	-----	tratamiento sintomático de la enfermedad de Alzheimer de leve a moderadamente grave

²⁵ U.S. Food and Drug Administration (FDA). Center for Drug Evaluation and Research. [En línea]. [Fecha de consulta: Diciembre 2016]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>

²⁶ European Medicines Agency (EMA). [Internet]. Fecha de consulta Diciembre 2016 a través de: <http://www.ema.europa.eu/ema/>

²⁷ Agencia de Evaluación de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). [En línea]. [Fecha de consulta: Diciembre 2016]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/index.html>



Lista de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la salud (OMS) adultos²⁸ En la 19° Lista modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS para adultos, no se encuentran incluidos

En el Petitorio Nacional único de Medicamentos Esenciales (PNUME)²⁹ no se encuentran incluidos ninguno de los medicamentos solicitados.

IX. Conclusiones

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica respecto a los medicamentos Donepezilo clorhidrato 10mg tableta para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer de leve a moderada y Memantina clorhidrato 10mg tableta para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer de moderada a grave, el Equipo Técnico acuerda no incluirlos a la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neurológicas al PNUME debido al beneficio clínico marginal y a la ausencia de evaluaciones del impacto económico de estos medicamentos a nivel local.

²⁸ WHO- World Health Organization 2015. WHO Model Lists of Essential Medicines for adults [Internet]. 19th. April 2015.

²⁹ Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: “Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud” Perú 2015. Fecha de acceso: Enero 2017