

Inhibidores de la colinesterasa y memantina en la enfermedad de Alzheimer: revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados

Chara Kani¹, Katerina Papanikolaou², Artemios Pehlivanidis³, Stefanos Bonovas¹ y Zeta Papadopoulou-Daifoti¹

¹Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad de Atenas. Grecia.

²Departamento de Psiquiatría Infantil. Universidad de Atenas «Agia Sophia» Hospital Infantil. Atenas. Grecia.

³1.º Departamento de Psiquiatría. Universidad de Atenas. Hospital Eginition. Atenas. Grecia.

Resumen

Contexto y objetivo: en esta revisión se evalúan los efectos de los inhibidores de la colinesterasa y de la memantina en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (EA), después de un período de administración de al menos 6 meses. **Material y métodos:** se utilizaron tres bases de datos (PubMed, Cochrane Collaboration, EMBASE) y cuatro registros para la búsqueda de ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo, de al menos 24 meses de duración, con inhibidores de la colinesterasa y memantina para el tratamiento de la EA. Se utilizó la escala de Jadad para evaluar la calidad declarada de los ensayos, y un modelo de efectos aleatorios para obtener un resumen de los efectos de los fármacos. **Resultados:** se encontraron 22 ensayos clínicos que reunían los criterios de inclusión. Según la escala Alzheimer's Disease Assessment se observaron efectos cognitivos con todos los fármacos (diferencia media ponderada [DMP] $-2,56$, intervalo de confianza (IC) del 95% $-3,12, -2,01$). Se observaron además beneficios en la función global, y los datos disponibles sugieren que la memantina puede tener también un efecto positivo sobre el comportamiento. En el grupo tratado con inhibidores de la colinesterasa tanto los abandonos como los efectos adversos totales fueron más elevados, pero en el grupo tratado con memantina no alcanzaron significación estadística. En un subgrupo con demencia severa (MMSE ≤ 12) tratado con donepezilo y memantina, se observaron beneficios cognitivos discretos, así como de la función global, de las actividades de la vida diaria y del comportamiento. **Conclusiones:** el uso de inhibidores de la colinesterasa y de memantina en pacientes con EA se asoció a beneficios cognitivos y funcionales globales en dichos pacientes; los abandonos y los

Abstract

Background and objective: this review assessed the effects of ChEIs and memantine in the treatment of Alzheimer's Disease (AD), as evaluated after an at least 6 months administration period. **Material and methods:** three databases (PubMed, Cochrane Collaboration, EMBASE) and four registries were searched for randomized, placebo-controlled trials, 24 weeks duration at least, on ChEIs and memantine in AD. The reporting quality was assessed by Jadad scale and a random effects model was used to obtain summaries of drugs effects. **Results:** 22 trials met the inclusion criteria. Cognitive effects on the Alzheimer's Disease Assessment scale were observed for all drugs (Weighted Mean Difference (WMD) -2.56 , 95% CI $-3.12, -2.01$). Benefits have also been observed in global function, while available data suggest that memantine may also have a positive effect on behavior. Dropouts and total adverse events were higher in the treatment group for the ChEIs and not statistically significant for memantine, while a subgroup analysis for severe dementia (MMSE ≤ 12) revealed modest benefits of donepezil and memantine in cognition, global function, activities of daily living and behavior. **Conclusions:** the use of ChEIs and memantine were associated with benefits in cognition and global function in patients with AD, while dropouts and total adverse events were higher in the treatment group of ChEIs.

(Alzheimer. Real Invest Demenc. 2009;42:32-40)

Keywords: Alzheimer's disease, cholinesterase inhibitors, memantine, randomized controlled trials, review, meta-analysis.

Kani C et al. Inhibidores de la colinesterasa y memantina en la enfermedad de Alzheimer: revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados

efectos adversos totales fueron más elevados en el grupo tratado con inhibidores de la colinesterasa.

(Alzheimer. Real Invest Demenc. 2009;42:32-40)

Palabras clave: enfermedad de Alzheimer, inhibidores de la colinesterasa, memantina, ensayos clínicos controlados aleatorizados, revisión, metaanálisis.

Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno irreversible, neurodegenerativo, progresivo y, finalmente, fatal¹. Hasta la fecha, sólo está autorizado el tratamiento sintomático de la EA, y los únicos agentes con autorización regulada para ello son los inhibidores de la colinesterasa y la memantina.

El fundamento del uso de los inhibidores de la colinesterasa para el tratamiento sintomático de la EA es la pérdida de neuronas colinérgicas en el prosencéfalo basal², y el de la memantina, un antagonista no competitivo y de afinidad moderada del N-metil-D-aspartato (NMDA), es el aumento del glutamato extracelular, que se traduce en una acumulación del calcio intracelular que a su vez induce la muerte neuronal por necrosis o por apoptosis.

Dos revisiones sistemáticas, una de ellas con sólo los tres inhibidores de la colinesterasa (donepezilo, galantamina, rivastigmina) para el tratamiento de la enfermedad de ligera a moderada^{3,4}, y la otra con inhibidores de la colinesterasa combinados con memantina para tratar la EA de ligera a severa⁵, revelaron efectos positivos consistentes, tanto en aspectos cognitivos como en la evaluación global. Otras dos revisiones sistemáticas sólo mostraron ligeros efectos sobre la funcionalidad y los aspectos neuropsiquiátricos de la enfermedad^{6,7}. En esas revisiones no se cumplía el criterio

de al menos 6 meses de duración del ensayo, a pesar de que la guía de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMEA, European Medicines Evaluation Agency) recuerda que, si hablamos de un tratamiento a corto plazo, habría que definir al paciente que responde al tratamiento como aquel que experimenta una mejoría después de 6 meses de tratamiento, respecto a unas variables previamente definidas⁸.

Como los inhibidores de la colinesterasa y la memantina se utilizan para el tratamiento de una misma patología de fondo (la EA), esta revisión sistemática tiene como objetivo responder a la pregunta de si el uso de los inhibidores de la colinesterasa y de la memantina puede aportar beneficios clínicos en el tratamiento de la EA, evaluados después de un período de administración del mismo de al menos 6 meses.

Material y métodos

Se elaboraron unas estrategias de búsqueda para la base de datos MEDLINE y para el Cochrane Central Register of Controlled Trials, incluido en la base de datos Cochrane Collaboration, hasta diciembre de 2007, sin limitar la búsqueda a un año. Con objeto de identificar la literatura relevante, se utilizaron las siguientes páginas web: EU-Psi PsiTri, EMBASE, IFPMA y Clinical Trials Gov. Se realizaron manualmente referencias cruzadas de las revisiones recientes y de los informes publicados de ensayos clínicos, y lo mismo se hizo con todas las referencias de los artículos recuperados. Sólo se tuvieron en cuenta los informes originales (no las publicaciones secundarias de datos previamente difundidos).

Recibido para su publicación: 16 de diciembre de 2008.

Aceptado para su publicación: 16 de enero de 2009.

Correspondencia: C. Kani.

E-mail: chkani@med.uoa.gr

Kani C et al. Inhibidores de la colinesterasa y memantina en la enfermedad de Alzheimer: revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados

Los criterios de elegibilidad para que un estudio fuese incluido en la presente revisión fueron: a) que los ensayos para donepezilo, rivastigmina, galantamina o memantina fueran controlados con placebo, aleatorizados, doble ciego, y con grupos paralelos; b) que los participantes fueran pacientes diagnosticados de EA mediante criterios establecidos y adecuados; c) que los resultados cognitivos, globales y funcionales fuesen medidos en una escala validada; d) que los fármacos estudiados fuesen administrados a dosis incluidas en los rangos autorizados por las Autoridades Sanitarias y que tuvieran un control placebo paralelo, y e) que la duración del tratamiento doble ciego fuese de al menos 24 semanas.

Dos revisores independientes evaluaron cada estudio para establecer su elegibilidad, extrajeron los datos mediante un impreso de extracción estandarizada de datos y valoraron la calidad de los estudios incluidos. La evaluación del diseño/difusión del estudio se realizó mediante la escala de Jadad de 5 puntos⁹. Cualquier diferencia de criterio se resolvió mediante consenso.

El metaanálisis se llevó a cabo utilizando la diferencia media ponderada (DMP) para las variables continuas, y para las variables dicotómicas se utilizó la diferencia de riesgos (DR) con su correspondiente número necesario a tratar (NNT, *number-needed-to treat*)¹⁰ o número necesario a dañar (NNH, *number needed to harm*). Si los intervalos de confianza (IC) podían pasar de cero se utilizaba el método descrito por Altman¹¹. En todos los metaanálisis, y con objeto de adoptar un enfoque más conservador, se utilizó el modelo de efectos aleatorios.

Los test para la heterogeneidad estadística se basaron en el estadístico I^2 y en la prueba de ji al cuadrado. El sesgo de publicación se evaluó primeramente mediante visualización del gráfico del embudo (*funnel plot*).

Cuando en un ensayo clínico se habían utilizado diferentes dosis, se extrajeron los datos de la dosis más alta autorizada en el caso de las variables continuas, y para las variables binarias se hizo un resumen de todas las dosis terapéuticas, según las características registradas en la actualidad.

El protocolo incluía además subgrupos de análisis previamente especificados tanto para los fármacos en estudio como por la gravedad de la enfermedad (una puntuación ≤ 12 en el Mini Mental State Examination (MMSE) se consideró como EA severa, y una puntuación entre 12-24 se consideró como EA de ligera a moderada¹²).

Resultados

De los 416 registros recuperados en una primera búsqueda de las bases de datos, y una vez excluidos los registros idénticos, 277 se descartaron por ser claramente irrelevantes, se realizó una valoración más exhaustiva de 139, y 28 fueron identificados como ensayos clínicos aleatorizados potencialmente adecuados para ser incluidos en el presente metaanálisis. Se excluyeron 4 estudios por tener un diseño inadecuado y 2 más por no proporcionar datos elegibles. Finalmente, se incluyeron en la presente revisión sistemática 22 ensayos clínicos¹³⁻³⁵: 10 para donepezilo, 3 para galantamina, 4 para rivastigmina y 5 para memantina. Las características de los ensayos incluidos se presentan en la tabla 1.

En todos los ensayos se apreciaba una mejoría cognitiva de los pacientes, valorada mediante la ADAS-cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive) (fig. 1) y el MMSE. Las DMP agrupadas fueron de $-2,63$ (IC 95% $-3,26, -1,99$; Cochran $Q=27,34$, $p=0,001$; $I^2=67\%$) y $0,88$ (IC 95% $0,59, 1,18$; $I^2=0\%$), respectivamente. La significativa heterogeneidad estadística entre estudios observada en la ADAS-cog, podría atribuirse a dos de los ensayos con rivastigmina^{32,35}, que presentaron valores más extremos. Su exclusión eliminó la heterogeneidad (DMP $-2,56$, IC 95% $-3,12, -2,01$, $I^2=41\%$). Un subgrupo de análisis por fármaco reveló resultados cognitivos positivos similares para todos los fármacos estudiados (las DMP para donepezilo, galantamina, rivastigmina, memantina con la ADAS-cog fueron: $-2,69$ ($-3,65, -1,75$), $-3,16$ ($-3,83, -2,50$), $-2,31$ ($-3,70, -0,92$; Cochran $Q=19,5$, $p<0,001$), $-1,9$ ($-3,45, -0,35$), respectivamente; y con el MMSE para donepezilo, rivastigmina, memantina fue-

Kani C et al. Inhibidores de la colinesterasa y memantina en la enfermedad de Alzheimer: revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados

Primer autor, Año de publicación	Fármaco, dosis, duración	Participantes asignados aleatoriamente (tratamiento/placebo), abandonos (tratamiento/placebo)	Escalas utilizadas para evaluar la eficacia	Puntuación escala Jaded de calidad
Black, 2007 ^{15*}	Donepezilo, 10 mg/d, 24 sem	176/167	SIB, CIBIC-Plus, MMSE, ADCS-ADLseV, NPI, CBQ, RUSP	5
Winblad, 2006 ^{19 *}	Donepezilo, 10 mg/d, 24 sem	128/120	SIB, ADCS-ADLseV, MMSE, NPI, CGI-I	5
Mazza, 2006 ¹⁴	Donepezilo, 5 mg/d, Ginkgo Biloba 160 mg/d, 24 sem	25/25/26	CGI-2, MMSE, SKT	4
Seltzer, 2004 ¹⁷	Donepezilo, 10 mg/d, 24 sem	96/57	ADAS-cog, MMSE, CMBT, CDR-SB, Patient Global Assessment Scale, Apathy Scale	3
Feldman, 2001 ^{13*}	Donepezilo, 10 mg/d, 24 sem	144/146	CIBIC-Plus, MMSE, SIB, DAD, IADL, PSMS, NPI, FRS, CSS, SF-36, CAUST	5
Tariot, 2001 ¹⁸	Donepezilo, 10 mg/d, 24 sem	103/105	NPI-NH, CDR-nursing home version; CDR-SB, MMSE, PSMS	4
Winblad, 2001 ²⁰	Donepezilo, 10 mg/d, 52 sem	142/144	GBS, MMSE, PDS, NPI, GDS	4
Homma, 2000 ²²	Donepezilo, 5 mg/d, 24 sem	136/132	ADAS-J cog, J-CGIC, CIBIC-Plus, ADCS-CGI, CDR-SB, MENFIS, CMCS	2
Burns, 1999 ¹⁶	Donepezilo, 5, 10 mg/d, 24 sem	271/273/274	ADAS-cog, CIBIC-Plus, CDR-SB, IDDD, QoL	3
Rogers, 1998 ²¹	Donepezilo, 5, 10 mg/d, 24 sem	154/157/162	ADAS-cog, CIBIC-Plus, CDR-SB, MMSE, QoL	3
Brodsky, 2005 ²³	Galantamina 16-24 mg/d, 24 sem	327/320/324	ADAS-cog, CIBIC-Plus, ADCS-ADL, NPI, ADCS-cog/13	5
Wilcock, 2000 ²⁵	Galantamina 24, 32 mg/d, 24 sem	220/218/215	ADAS-cog, CIBIC-Plus, ADCS-cog/13, DAD	5
Raskind, 2000 ²⁴	Galantamina 24, 32 mg/d, 24 sem	212/211/213	ADAS-cog, CIBIC-Plus, ADCS-cog/13, DAD	5
Feldman, 2007 ³³	Rivastigmina 12 mg/d bid, tid, 26 sem	229/227/222	ADAS-cog, CIBIC-Plus, ADCS-cogA, PDS, GDS, MMSE	5
Winblad, 2007 ³⁵	Rivastigmina 10, 20 cm ² , 10 mg/d, 24 sem	293/303/297/302	ADAS-cog, ADCS-CGI, ADCS-ADL, NPI, MMSE, Ten Point Clock-drawing test, Trial Making Test Part A	4
Rosler, 1999 ³⁴	Rivastigmina 1-4, 6-12 mg/d, 26 sem	243/243/239	ADAS-cog, CIBIC-Plus, PDS, GDS, MMSE	5
Corey, 1998 ³²	Rivastigmina 1-4, 6-12 mg/d, 26 sem	233/231/235	ADAS-cog, CIBIC-Plus, PDS, GDS, MMSE	4
Bakchine, 2007 ²⁷	Memantina 20 mg/d, 24 sem	318/152	ADAS-cog, CIBIC-Plus, NPI, ADCS-ADL23	4
Peskind, 2007 ²⁸	Memantina 20 mg/d, 24 sem	201/202	ADAS-cog, CIBIC-Plus, NPI, ADCS-ADL23	5
Tariot, 2004 ^{30*}	Memantina 20 mg/d, 24 sem	203/201	SIB, ADCS-ADL19, CIBIC-Plus, NPI, BGP	5
Reisberg, 2003 ^{29*}	Memantina 20 mg/d, 28 sem	126/126	CIBIC-Plus, ADCS-ADLseV, SIB, MMSE, GDS, NPI, FAST, Resource Utilization in Dementia Instrument	5
van Dyck, 2007 ^{31*}	Memantina 20 mg/d, 24 sem	178/172	SIB, ADCS-ADLseV, CIBIC-Plus, NPI, BGP, FAST, Resource Utilization in Dementia Instrument	3

Tabla 1. Características de los 22 ensayos clínicos controlados, aleatorizados, doble ciego con inhibidores de la colinesterasa y memantina para la enfermedad de Alzheimer de ligera a moderada*

* Estos ensayos se refieren a EA severa (MMSE <12).

† Para ambos tratamientos y placebo.

ADCS-ADL: Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Inventory; ADCS-CGIC: Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinical Global Impression of Change; ADAS-cog: Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive; ADAS-J cog: Japanese version of ADAS-cog; ADCS-ADLseV: Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Inventory-Severity; BGP: Behaviour Rating Scale for Geriatric Patients; bid: 2 veces al día; CAUST: Canadian Utilization of Services Tracking; CBQ: Caregiver Burden Questionnaire; CDR: Clinical Dementia Rating; CDR-SB: Clinical Dementia Rating sum of box; CIBIC-Plus: Clinician's Interview-Based Impression of Change-plus version; CGI-I: Clinical Global Impression of Improvement; CGI-2: Clinical Global Impression item 2; CMBT: Computerized Memory Battery test; CMCS: Caregiver-rated modified Crichton scale; CSS: Caregiver Stress Scale; DAD: Disability Assessment for Dementia; FAST: Functional Assessment Staging; FRS: Functional Rating Scale; GDS: Gottfries-Brane-Steen; GDS: Global Deterioration Scale; IADL: Instrumental Activities of Daily Living; IDDD: Interview for Deterioration in Daily living activities in Dementia; J-CGIC: Japanese version of Clinical Global Impression of Change; MENFIS: Mental Function Impairment Scale; MMSE: Mini Mental State Examination; NPI: Neuropsychiatric Inventory; NPI-NH: Neuropsychiatric Inventory-Nursing Home Version; PDS: Progressive Deterioration Scale; PSMS: Physical Self-Maintenance Scale; QoL: Quality of Life; RUSP: Resource Utilization for Severe Alzheimer Disease Patients; SF-36: Health Related Quality of Life Caregivers questionnaire; SIB: Severe Impairment Battery; SKT: Syndrom Kurz test; tid: 3 veces al día.

Kani C et al. Inhibidores de la colinesterasa y memantina en la enfermedad de Alzheimer: revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados

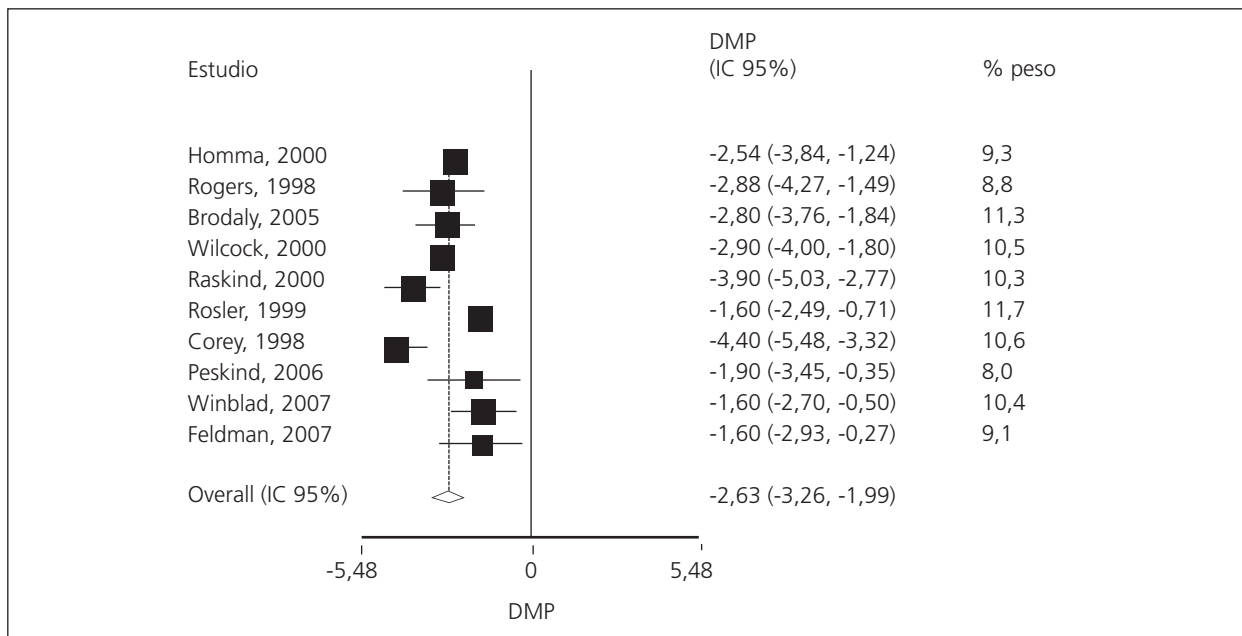


Figura 1. Resultados de cognición en la escala ADAS-cog (cambio de la línea de base).

DMP: diferencia media ponderada.

ron: 1,09 (0,59-1,58), 0,8 (0,37-1,23) y 0,7 (0,02-1,38), respectivamente. En 5 de los ensayos^{15,19,29-31} los resultados cognitivos para la EA severa se obtuvieron mediante la escala SIB (Severe Impairment Battery) y los efectos observados fueron estadísticamente significativos (DMP 3,92, IC 95% 1,84-6,01, Cochran Q=11,91, p = 0,02). En un análisis de sensibilidad realizado, la exclusión de uno de los ensayos con memantina³¹ se tradujo en una DMP agrupada de 4,54, IC 95% 3,22-5,87. El análisis de un subgrupo para EA severa, medida con el MMSE^{15,19,29}, produjo un resultado casi igual al realizado para la EA de ligera a moderada^{21,33,35} (DMP 0,26, IC 95% 0,12-0,41 frente a 0,27, IC 95% 0,16-0,38).

La valoración del estado general, expresado por la estabilización de los pacientes o por una mejoría reflejada en la escala CIBIC-Plus (Clinician's Interview-Based Impression of Change-plus version) resultó ser más favorable para los inhibidores de la colinesterasa y para la memantina (fig. 2). La diferencia de riesgos (DR) agrupada de los pacientes que respondieron al tratamiento con inhibidores de la colinesterasa y

con memantina por encima del tratamiento con placebo fue del 13% (IC 95% 9-17%; Cochran Q = 6,93, p = 0,33; I² = 13%). El test de la línea de regresión de Egger reveló la existencia de un posible sesgo de publicación (p = 0,019). Un ajuste del sesgo de publicación realizado con el método *Trim and Fill* [de ajuste y agregación] dio como resultado una DR del 10% (IC 95% 6-14%) y un NNT de 10 (IC 95% 6-11). Al realizar un análisis por subgrupo de fármaco las DR respectivas para donepezilo, galantamina y memantina fueron de 17%, 11% y 14%. El análisis de un subgrupo por severidad de la EA en la escala CIBIC-Plus mostró mejores resultados en la EA severa^{13,15,30} que en la ligera a moderada^{23-25,28} (1,81, IC 95% 1,39-2,35 frente a 1,67, IC 95% 1,32-2,11). Los datos procedentes de 2 estudios^{32,33} en los que se utilizó la GDS (Global Deterioration Scale) sugieren un efecto positivo de la rivastigmina sobre el estado general (DMP 0,14, IC 95% 0,05-0,24). De 5 ensayos clínicos^{15,19,29-31} se extrajeron datos sobre la funcionalidad, sólo en EA severa (con la escala ADCS-ADLsev, Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living-

Kani C et al. Inhibidores de la colinesterasa y memantina en la enfermedad de Alzheimer: revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados

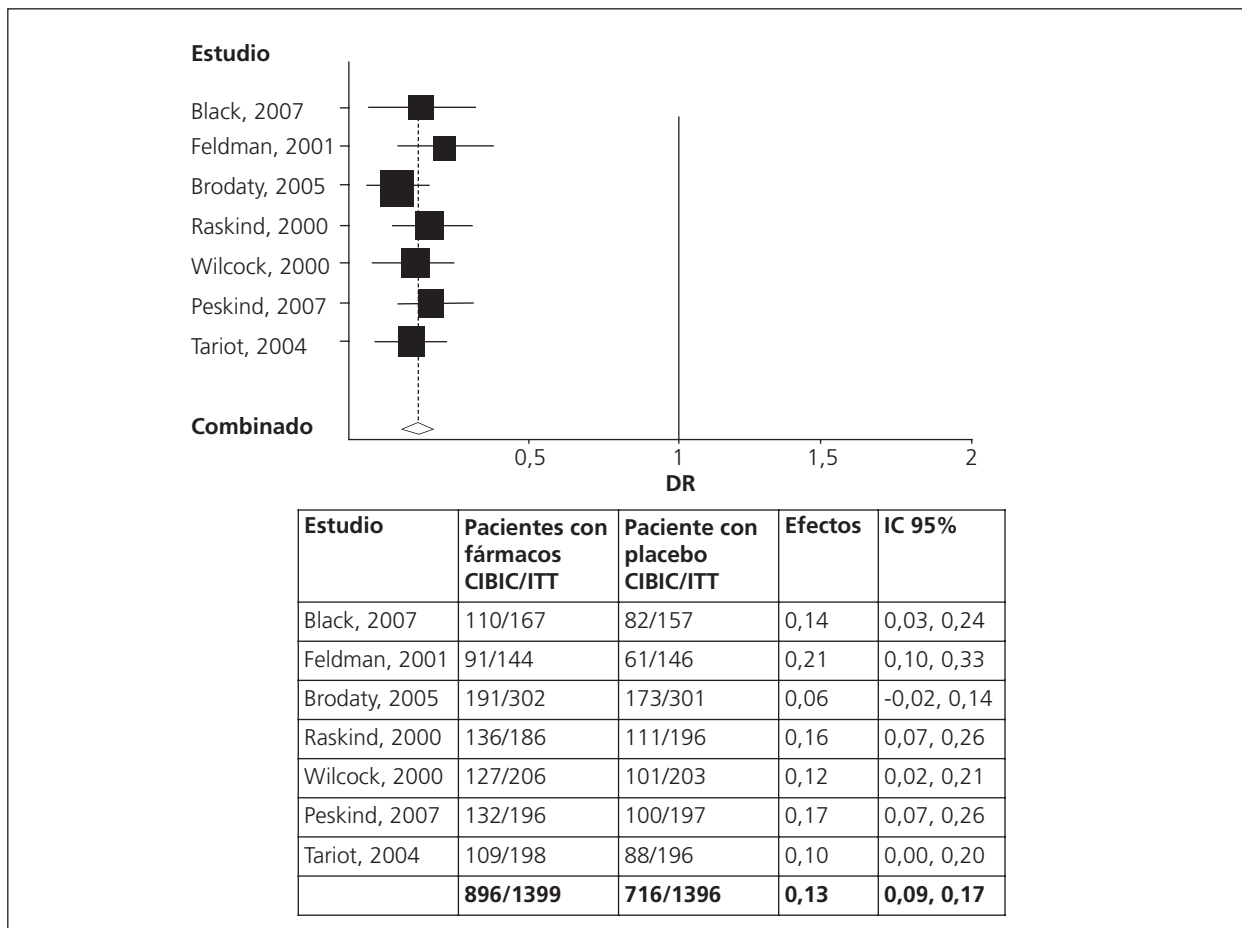


Figura 2. Resultados de la evaluación global en CIBIC-Plus (cambio de la línea de base), pacientes que han mejorado o se han estabilizado frente a pacientes que han empeorado.

CIBIC: impresiones de cambio basadas en la entrevista realizada por el médico; DR: diferencia de riesgo; IC: intervalo de confianza; ITT: intención de tratar a la población.

severe) que revelaron un efecto favorable (DMP 1,29, IC 95% 0,59-2,00; $I^2 = 0\%$). El análisis de un subgrupo por fármaco reveló un efecto positivo del donepezilo y de la memantina.

En 7 ensayos^{15,19,28-31,35} había datos disponibles sobre síntomas neuropsiquiátricos (NPI- Neuropsychiatric Inventory), que revelaron un efecto positivo (DMP -1,64, IC 95% -3,09, -0,19; $I^2 = 29\%$). El análisis de un subgrupo mostró efectos estadísticamente significativos sólo en los ensayos con memantina (DMP -2,90; IC 95% -4,57, -1,22, $I^2 = 0\%$). Sin embargo, el análisis del subgrupo de EA severa^{15,19,28,29,31} frente a ligera a moderada^{28,35} reveló una gran mejoría, aunque no estadísticamente significativa, para la EA severa.

Se pudieron extraer datos sobre abandonos debidos a efectos adversos de todos los ensayos incluidos en la presente revisión, que resultaron en una DR del tratamiento con fármaco respecto al tratamiento con placebo de un 5% (2-8%). Datos por abandonos por todas las causas y por efectos adversos totales se extrajeron de 21 y 19 ensayos respectivamente, resultando una DR del 5% (2-8%) y del 7% (4-10%). Los NNH correspondientes fueron 20 (13-50), 20 (13-50) y 14 (10-25), respectivamente. Se observó una heterogeneidad entre estudios significativa en los tres análisis, que podría ser atribuida a las diferencias entre protocolos, a los esquemas de medicación y a la duración del tratamiento, o sencillamente a variaciones aleatorias. Las DR respecto

Kani C et al. Inhibidores de la colinesterasa y memantina en la enfermedad de Alzheimer: revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados

a los abandonos por cualquier causa y a los efectos adversos totales fueron estadísticamente significativas para todos los inhibidores de la colinesterasa (DR = 4%, 8% y 14%, abandonos por cualquier causa, y 5%, 8%, 17%, efectos adversos totales para donepezilo, galantamina y rivastigmina, respectivamente), pero no fueron significativas en los ensayos con memantina. Los abandonos por efectos adversos sólo alcanzaron significación estadística en el caso de la galantamina y la rivastigmina (DR = 8%, 12%, respectivamente).

Discusión

La presente revisión sistemática, que incluye a 4.590 pacientes tratados con fármacos y a 3.935 pacientes tratados con placebo, todos ellos con EA, confirma que los inhibidores de la colinesterasa y la memantina proporcionan beneficios clínicos y son bien tolerados para el tratamiento de la EA. Al incluir ensayos clínicos de una duración de al menos 6 meses, esta revisión cumple con los requisitos de la EMEA⁸, de la FDA (Food and Drug Administration) y de la BAP (British Association for Psychopharmacology), que indican que los ensayos de una duración ≤ 6 meses no tienen significación clínica y han de ser ignorados²⁶. Por otro lado, el análisis del subgrupo de ensayos disponibles con donepezilo y memantina en la EA severa demuestra la eficacia de estos compuestos para esa etapa de la enfermedad. El agrupar todos los ensayos clínicos con inhibidores de la colinesterasa y con memantina puede carecer de sentido clínico, pero da respuesta a una cuestión más general sobre la eficacia y seguridad de los fármacos para la EA que compensan los déficits colinérgicos o que bloquean la actividad excitatoria del glutamato.

Después de 24 semanas de tratamiento, se han observado beneficios cognitivos estadísticamente significativos, aunque modestos (ADAS-cog, MMSE), en los pacientes que recibieron tratamiento frente a los que recibieron placebo, resultados similares a los publicados previamente en una revisión Cochrane. También se ha observado un efecto estadísticamente significativo en cuanto al estado general (CIBIC-Plus, GDS). Se han estimado NNH más elevados para los abando-

nos por cualquier causa o por efectos adversos, comparados con los obtenidos en otra revisión sistemática³ (20 frente a 13, 20 frente a 16, respectivamente), lo que podría ser debido a los ensayos con memantina, en los que no se observó ninguna diferencia entre tratamiento y placebo.

El análisis del subgrupo con EA severa reveló efectos favorables en aspectos cognitivos, funcionales, de comportamiento y de las actividades de la vida diaria con memantina y donepezilo. Sin embargo, como el número de ensayos incluidos no es muy grande los resultados no pueden ser concluyentes.

El análisis de subgrupo muestra una eficacia similar de los inhibidores de la colinesterasa y de la memantina en la EA, y un perfil algo mejor para el donepezilo respecto al estado general y los aspectos cognitivos. En el NPI se observaron efectos más pronunciados con la memantina. Por el contrario, se han visto distintos perfiles respecto a la seguridad, siendo la rivastigmina la que presenta un mayor porcentaje de abandonos y efectos adversos; en el grupo de la memantina no se alcanza la significación estadística. Sin embargo, estos resultados tienen que ser interpretados con cautela, ya que se han extraído de ensayos controlados con placebo, sin una comparación directa de los tratamientos.

Esta revisión tiene algunas limitaciones. Las variables utilizadas en los ensayos para la EA son creadas artificialmente y no incluyen variables de la vida real. Las poblaciones de los ensayos clínicos difieren de manera sustancial de la población general, ya que incluyen pacientes sin comorbilidad importante, generalmente sin síntomas neuropsiquiátricos y con una administración concomitante de tratamientos estable o limitada, lo que conduce a un sesgo de selección y, por tanto, a extrapolar las conclusiones con cautela.

Esta revisión indica que en la EA los inhibidores de la colinesterasa y la memantina están asociados a beneficios clínicos modestos en aspectos cognitivos y de función global, mientras que los abandonos y los efectos adversos totales son más elevados en el grupo tratado con inhibidores de la colinesterasa. Asimismo, el donepezilo y la memantina aportan también beneficios clínicos modestos en la EA severa. No obstante, hay que tener en cuenta que incluso los pequeños

Kani C et al. Inhibidores de la colinesterasa y memantina en la enfermedad de Alzheimer: revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados

beneficios clínicos son importantes para los pacientes y las familias que se enfrentan a enfermedades neurodegenerativas de larga duración.

Bibliografía

- Burns A, Byrne EJ, Maurer K. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2002 Jul 13;360(9327):163-5.
- Vicioso BA. Dementia: when is it not Alzheimer disease? *Am J Med Sci*. 2002 Aug;324(2):84-95.
- Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(1):CD005593.
- Lancot KL, Herrmann N, Yau KK, Khan LR, Liu BA, LouLou MM, et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a meta-analysis. *CMAJ*. 2003;169(6):557-64.
- Raina P, Santaguida P, Ismaila A, Patterson C, Cowan D, Levine M, et al. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2008;148(5):379-97.
- Hansen RA, Gartlehner G, Lohr KN, Kaufer DI. Functional outcomes of drug treatment in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Drugs Aging*. 2007;24(2):155-67.
- Trinh H, Hoblyn J, Mohanty S, Yaffe K. Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer's disease: a meta-analysis. *JAMA*. 2003;289(2):210-6.
- EMA. Guideline on medicinal products for the treatment of Alzheimer's disease and other dementias. EMA-Human Medicines Evaluation Unit. 2008.
- Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
- Cook RJ, Sackett DL. The number needed to treat: a clinically useful measure of treatment effect. *BMJ*. 1995;310(6977):452-4.
- Altman DG. Confidence intervals for the number needed to treat. *BMJ*. 1998;317(7168):1309-12.
- Schmitt FA, Wichems CH. A systematic review of assessment and treatment of moderate to severe Alzheimer's disease. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2006;8(3):158-9.
- Feldman H, Gauthier S, Hecker J, Vellas B, Subbiah P, Whalen E. A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurology*. 2001;57(4):613-20.
- Mazza M, Capuano A, Bria P, Mazza S. Ginkgo biloba and donepezil: a comparison in the treatment of Alzheimer's dementia in a randomized placebo-controlled double-blind study. *Eur J Neurol*. 2006;13(9):981-5.
- Black SE. Donepezil preserves cognition and global function in patients with severe Alzheimer disease. *Neurology*. 2007;69(5):459-69.
- Burns A, Rossor M, Hecker J, Gauthier S, Petit H, Möller HJ, et al. The effects of donepezil in Alzheimer's disease - results from a multinational trial. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1999;10:237-44.
- Seltzer B, Zolnouri P, Nunez M, Goldman R, Kumar D, Ieni J, et al.; Donepezil "402" Study Group. Efficacy of donepezil in early-stage Alzheimer disease: a randomized placebo-controlled trial. *Arch Neurol*. 2004;61(12):1852-6.
- Tariot PN, Cummings JL, Katz IR, Mintzer J, Perdomo CA, Schwam EM, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease in the nursing home setting. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49(12):1590-9.
- Winblad B, Kilander L, Eriksson S, Minthon L, Batsman S, Wetterholm AL, et al. Donepezil in patients with severe Alzheimer's disease: double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Lancet*. 2006;367(9516):1057-65.
- Winblad B, Engedal K, Soininen H, Verhey F, Waldemar G, Wimo A, et al. A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. *Neurology*. 2001;57(3):489-95.
- Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, Mohs R, Friedhoff LT. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. Donepezil Study Group. *Neurology*. 1998;50(1):136-45.
- Homma A, Takeda M, Imai Y, Udaka F, Hasegawa K, Kameyama M, et al. Clinical efficacy and safety of donepezil on cognitive and global function in patients with Alzheimer's disease: a 24-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled study in Japan. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2000;11(6):299-313.
- Brodsky H, Corey BJ, Potocnik FC, Truyen L, Gold M, Damaraju CR. Galantamine prolonged-release formulation in the dement. *Geriatr Cogn Disord*. 2005;20(2-3):120-32.
- Raskind MA, Peskind ER, Wessel T, Yuan W, Allen FH, Aronson SM, et al. Galantamine in AD: a 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. *Neurology*. 2000;54(12):2261-8.
- Wilcock GK, Lilienfeld S, Gaens E. Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: multicentre randomised controlled trial. *BMJ*. 2000;321(7274):1445-9.
- Burns A, O'Brien J, Auriacombe S, Ballard C, Broich K, Bullock R, et al. Clinical practice with anti-dementia drugs: a consensus statement from British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2006;20(6):732-55.

Kani C et al. Inhibidores de la colinesterasa y memantina en la enfermedad de Alzheimer: revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados

27. Bakchine S, Loft H. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled 6-month study. *J Alzheimers Dis.* 2007;11(4):471-9.
28. Peskind ER, Potkin SG, Pomara N, Ott BR, Graham SM, Olin JT, et al. Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer disease: a 24-week randomized, controlled trial. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2006;14(8):704-15.
29. Reisberg B, Doody R, Stoffler A, Schmitt F, Ferris S, Mobius HJ, et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *NEJM.* 2003;348:1333-41.
30. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;291(3):317-24.
31. Van Dyck CH, Tariot PN, Meyers B, Malca RE. A 24-week randomized, controlled trial of memantine in patients with moderate-to-severe Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2007;21(2):136-43.
32. Corey B Jr, Anand JV, Veach J; Study Group. A randomized trial evaluating the efficacy and safety of ENA 713 (rivastigmine tartrate), a new acetylcholinesterase inhibitor, in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychopharmacol.* 1998;1:55-65.
33. Feldman HH, Lane R. Rivastigmine: a placebo controlled trial of twice daily and three times daily regimens in patients with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78(10):1056-63.
34. Rosler M, Anand R, Cicin-Sain A, Gauthier S, Agid Y, Dal-Bianco P, et al. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial. *BMJ.* 1999;318(7184):633-8.
35. Winblad B, Cummings J, Andreasen N, Grossberg G, Onofrj M, Sadowsky C, et al. A six-month double-blind, randomized, placebo-controlled study of a transdermal patch in Alzheimer's disease—rivastigmine patch versus capsule. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2007;22(5):456-67.