

Con estos resultados, por cada 100 pacientes tratados con ESL 14 pacientes lograrán una reducción del 50% o más en la frecuencia de crisis, solo 3 quedarán libres de crisis y 8 pacientes suspenderán el tratamiento por efectos adversos.

Por todo lo expuesto, es de suma utilidad el uso y cálculo del NNT/NND para una interpretación correcta de los resultados.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Chang XC, Yuan H, Wang Y, Xu HQ, Zheng RY. Eslicarbazepine acetate add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011:CD008907.

2. Krummenauer F. III: «Relative risk» and «NNT»—descriptive measures for binary data. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2002;219:749-51.

Marina Sánchez Abraham

Grupo de Neurología Basada en la Evidencia, Servicio de Neurología, Hospital Privado de Comunidad, Mar del Plata, Argentina

Correo electrónico: [sanchez.maru@hotmail.com](mailto:sanchez.maru@hotmail.com)

1853-0028/\$ – see front matter

<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuarg.2012.09.008>

## Donepecilo y memantina para la enfermedad de Alzheimer moderada a severa

### Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease

Howard R, McShane R, Lindesay J, Ritchie C, Baldwin A, Barber R, et al. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2012;366:893-903.

La mayoría de los estudios de evaluación de la eficacia de los inhibidores la acetilcolinesterasa (IACH) para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (EA) se han centrado en pacientes con enfermedad leve a moderada. Existe indicación de anticolinesterásicos en EA, aunque algunos recomiendan su interrupción cuando la enfermedad evoluciona a severa. La evidencia de la eficacia de memantina se ha demostrado principalmente en pacientes con EA moderada a severa. El resultado de un estudio que mostró que la terapia de combinación con memantina y un IACH fue más eficaz que el tratamiento con un anticolinesterásico solo no ha sido replicable<sup>1,2</sup>. Resultados de ensayos clínicos aleatorizados y controlados que incluyeron pacientes con EA moderada a severa sugieren que los IACH están asociados con modestas mejorías en cognición y funcionalidad, estando actualmente aprobados por la FDA para el tratamiento en esos estadios. Sin embargo, todos los ensayos que incluían a pacientes con EA severa involucraron a pacientes institucionalizados, y ninguno se centró en los efectos de continuar el tratamiento en estadios moderados a graves en pacientes que ya recibían esta medicación. Hay muy pocas pruebas para guiar la difícil decisión sobre la continuación o suspensión del tratamiento cuando la enfermedad progresa.

Donepecilo y memantina en la EA moderada a severa (por sus siglas en inglés: DOMINO) fue un ensayo clínico con un diseño factorial de 2 por 2, multicéntrico, doble ciego,

controlado con placebo. Se planteó 3 objetivos: primero, evaluar durante 52 semanas si la continuación de donepecilo, en comparación con su discontinuación, se asociaba con mejor cognición y funcionalidad; segundo, evaluar si el tratamiento con memantina, en comparación con placebo, estaría asociado con mejor cognición y funcionalidad; y tercero, evaluar si la combinación de donepecilo y memantina proporcionaría beneficios aditivos o sinérgicos. Se incluyó a pacientes residentes de la comunidad con cuidadores. Los participantes debían reunir criterios clínicos para EA moderada o severa probable o posible, haber recibido donepecilo durante al menos los últimos 3 meses, recibiendo una dosis de 10 mg durante las últimas 6 semanas o más, con una puntuación de entre 5 y 13 en la escala estandarizada de Mini-Mental State Examination (MMSE).

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a uno de los 4 tratamientos: a) continuación de donepecilo (en una dosis de 10 mg por día, con placebo de memantina a partir de la semana uno); b) interrupción de donepecilo (descenso gradual durante semanas uno a 4 y placebo desde la semana 5, con placebo de memantina a partir de la semana 1); c) interrupción de donepecilo e inicio de tratamiento con memantina (descenso gradual de donepecilo continuando con placebo e iniciación de memantina a una dosis de 5 mg con incremento progresivo hasta 20 mg en la semana 4); y d) continuación de donepecilo e inicio de memantina (continuación 10 mg de donepecilo e iniciación de memantina con incremento progresivo hasta 20 mg en la semana 4).

Se subclasificó a los participantes según la duración del tratamiento previo con donepecilo (3 a 6 meses o más de 6 meses), puntuación basal del MMSE (5 a 9, indicando enfermedad grave, y 10 a 13, moderada) y edad (menores de 60, 60 a 74,  $o \geq 75$  años).

Los resultados primarios fueron medidos con el MMSE (puntuación de 0 a 30, a menor puntuación mayor deterioro cognitivo) y la Escala de actividades de la vida diaria de Bristol ([BALDS] con puntuación de 0 a 60, a mayor puntuación mayor deterioro). Los resultados secundarios, con el Inventario neuropsiquiátrico ([NPI] con puntuaciones de 0 a 144, a mayor puntuación aumento de síntomas conductuales y psiquiátricos), la DEMQOL-Proxy20 (puntuaciones de 31 a 134, a mayores resultados mejor calidad de vida) y el estado clínico del cuidador, evaluado con el uso del Cuestionario de salud general 12 ([GHQ-12] puntuaciones de 0 a 12, a resultados más altos mayores síntomas psicológicos en los cuidadores).

Se tomó como valores mínimos clínicamente significativos diferencias de 1,4 puntos para el MMSE, 3,5 puntos para la BALDS y 8 puntos para el NPI.

Se incluyó a 295 pacientes.

El grupo de pacientes asignado a continuar donepecilo, en comparación con el asignado a interrumpirlo, tuvo un promedio de puntuaciones clínicamente significativo mayor (1,9 puntos más alto) en el MMSE, sin diferencias significativas en la BALDS.

El grupo asignado a recibir memantina, en comparación con el de placebo, no obtuvo variaciones clínicamente significativas en el MMSE ni en la BALDS.

No hubo beneficio significativo en la adición de memantina al donepecilo respecto a los resultados en el MMSE ni en la BALDS.

La gravedad de la demencia de inicio influyó en el efecto del donepecilo en el MMSE, con mayores beneficios en los pacientes con enfermedad moderada que en aquellos con enfermedad severa. La diferencia media en los resultados entre el grupo asignado a continuar donepecilo y el asignado a dejarlo fue de 2,6 puntos entre pacientes con enfermedad moderada, y 1,3 puntos entre pacientes con enfermedad severa.

Los pacientes que recibieron memantina, en comparación con aquellos que recibieron placebo, tuvieron puntuaciones en el NPI más bajas, pero no clínicamente significativas. Tampoco se observó diferencia significativa en el NPI con la continuación, en comparación con el cese del tratamiento con donepecilo.

La adición de memantina al donepecilo, en comparación con la adición de placebo, tampoco se asoció a variaciones significativas en el NPI. En contraste con los resultados sobre el MMSE y la BALDS, respecto a donepecilo y memantina, el beneficio en relación con la puntuación del NPI fue mayor en la presencia del otro agente, aunque sin hallarse diferencias significativas. Tanto la continuación del donepecilo, en comparación con su interrupción, y el tratamiento con memantina, en comparación con placebo, produjeron mayores diferencias en cuanto a calidad de vida. Sin embargo, estas diferencias no fueron clínicamente significativas.

Se reportaron 188 efectos adversos, 6 de ellos posiblemente relacionados con los fármacos estudiados, ninguno grave ni asociado a muerte. Los pacientes que abandonaron abruptamente el donepecilo no presentaron cuadros de abstinencia, pero la suspensión del fármaco fue más frecuente en los asignados a placebo.

## Comentario

Según la información provista por el ensayo, basada en las puntuaciones obtenidas en las escalas propuestas, se detectaron modestos beneficios con la continuación del tratamiento con donepecilo respecto al estado cognitivo, sin mejoras clínicamente significativas en la escala de funcionalidad ni en las restantes escalas (NPI, DEMQOL-Proxy20y GHQ-12). Además, el inicio de memantina no mostró beneficios significativos en cognición, funcionalidad, esfera neuropsiquiátrica, calidad de vida ni síntomas psicológicos del cuidador, y la combinación de donepecilo con memantina tampoco mostró mejoras adicionales.

Según las normativas de la *Food and Drug Administration* (FDA) y la *European Medicines Evaluation Agency* (EMA) los fármacos aprobados para la EA requieren una mejoría de 4 puntos en el *Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive* (ADAS-cog)<sup>3,4</sup>. El donepecilo ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de la EA severa en el año 2006.

En el presente estudio, cuando se evaluó eficacia en síntomas neuropsiquiátricos (NPI), calidad de vida (DEMQOL-Proxy20) y carga del cuidador (GHQ-12), tampoco se hallaron beneficios clínicamente significativos con la continuación de donepecilo, el inicio de memantina, ni con la combinación de ambos. Un interrogante posible es cuál habría sido el resultado si en las evaluaciones se hubiesen incluido otras como el Test del reloj, la escala de ADAS-cog, Fluencia semántica, Escalas de evaluación de las actividades de la vida diaria<sup>5</sup> y si se hubiesen analizado cualitativamente los resultados según los dominios afectados.

Las escalas de evaluación cognitiva y de funcionalidad tienen un uso limitado, con resultados cuestionables en cuanto a lo ecológico del método. Independientemente de los cuestionamientos sobre la información y utilidad que los test neurocognitivos brindan, por el momento continúan siendo la forma más sencilla y objetiva de evaluar tanto con fines diagnósticos, como de seguimiento a estos pacientes, encontrándose grandes dificultades a la hora de cuantificar funcionalidad y calidad de vida a través de información obtenida con cuidadores o familiares, lo que hace más difícil la valoración de la utilidad tanto del tratamiento farmacológico como no farmacológico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. 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;291:317-24.
2. Porsteinsson AP, Grossberg GT, Mintzer J, Olin JT. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease already receiving a cholinesterase inhibitor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Alzheimer Res*. 2008;5:83-9.

3. FDA. Disponible en: <http://www.fda.gov> [consultado 3 Ago 2012].
4. EMEA. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003562.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003562.pdf) [consultado 3 Ago 2012].
5. Allegri RF, Arizaga RL, Bavec CV, Colli LP, Demey I, Fernández MC, et al. Enfermedad de Alzheimer, guía de práctica clínica. Neurol Arg. 2011;3:120-37.

Florencia Deschle  
Sección de Neurología, Hospital C.G. Durand, Buenos Aires,  
Argentina  
Correo electrónico: [florenciadeschle@gmail.com](mailto:florenciadeschle@gmail.com)  
1853-0028/\$ – see front matter  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuarg.2012.09.009>