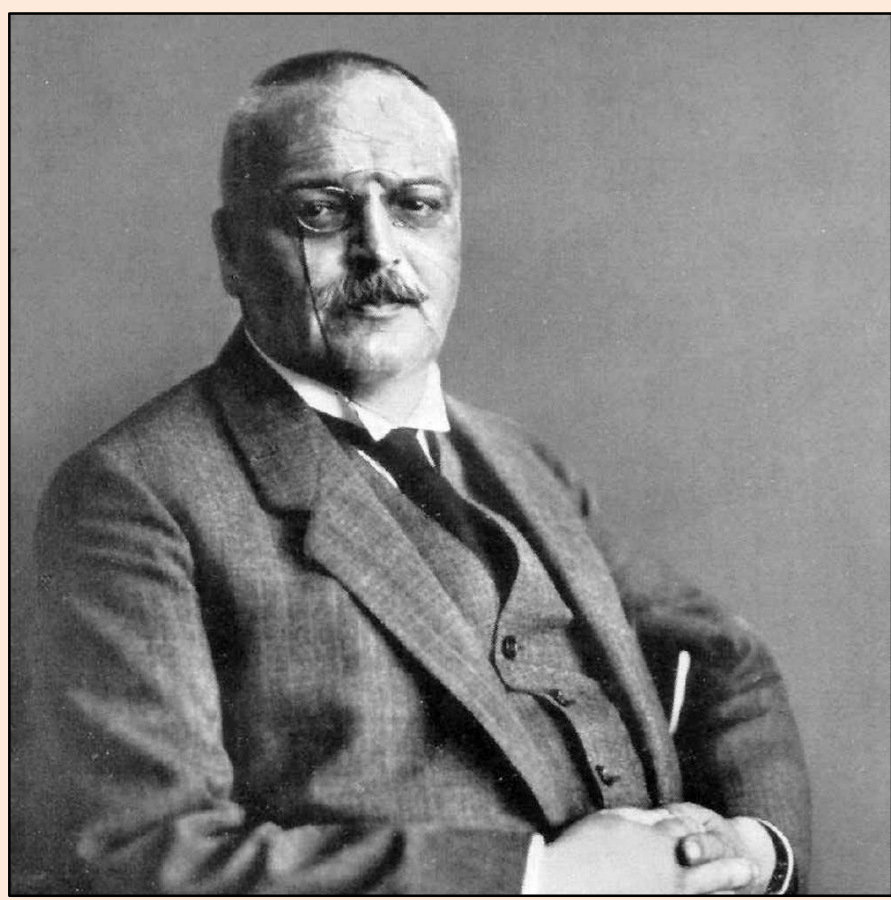


REVISIÓN DE LA TERAPIA COMBINADA CON DONEPEZILO Y MEMANTINA EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER



Alois Alzheimer (1864 - 1915) fue un psiquiatra y neurólogo alemán que identificó por primera vez los síntomas de lo que luego se conocería como enfermedad de Alzheimer. Los observó en una paciente que vio en 1901, y publicó en 1906 los descubrimientos que hizo al examinar post-mortem su cerebro.

1. RESUMEN

La destrucción neuronal y posterior retracción del encéfalo son el diagnóstico más concluyente de la presencia de la enfermedad de **Alzheimer**. Como ya conocemos, la enfermedad se caracteriza por la presencia de depósitos extracelulares de **proteína β -amiloide** y los **ovillos neurofibrilares intraneuronales** (constituido por la conocida proteína Tau), ambos en forma de plegamiento anómalo. Actualmente existe prescripción de tratamientos con **donepezilo** y **memantina** de forma combinada. Se han hecho muchos estudios para descubrir la efectividad, las diferencias con la monoterapia, la seguridad y tolerancia. Mi trabajo se ha dirigido a revisar estudios seleccionados, buscando esclarecer estos puntos citados anteriormente, pudiendo concluir que en la mayoría de los ensayos realizados existe un beneficio significativo o modesto de la terapia combinada tanto a nivel cognitivo, de comportamiento y en la función y estado global del paciente.

2. INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer (EA) está asociada a una retracción del encéfalo y una pérdida localiza de neuronas que afecta en su mayoría al hipocampo y la porción basal del prosencéfalo. Es característico la pérdida de neuronas colinérgicas del hipocampo y la corteza frontal y se considera el factor desencadenante de la deficiencia cognitiva y la pérdida de la memoria a corto plazo. La enfermedad tiene dos rasgos microscópicos característicos, derivados de un plegamiento anómalo de las proteínas nativas:

- **Depósitos extracelulares amorfos de proteína β -amiloide**
- **Ovillo neurofibrilares intraneuronales**

HIPÓTESIS COLINÉRGICA

DONEPEZILO

Inhibidor reversible de la Acetilcolinesterasa



HIPÓTESIS GLUTAMATÉRGICA

MEMANTINA

Antagonista no competitivo de el receptor NMDA



3. OBJETIVO

Conocer si existe beneficio en la terapia combinada con donepezilo y memantina.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

Materiales

Portales de internet: Pubmed, Alzheimer's Association, ScienceDirect

Libros de texto

Métodos

Revisión bibliográfica de los más relevantes estudios clínicos publicados sobre la terapia combinada con donepezilo y memantina

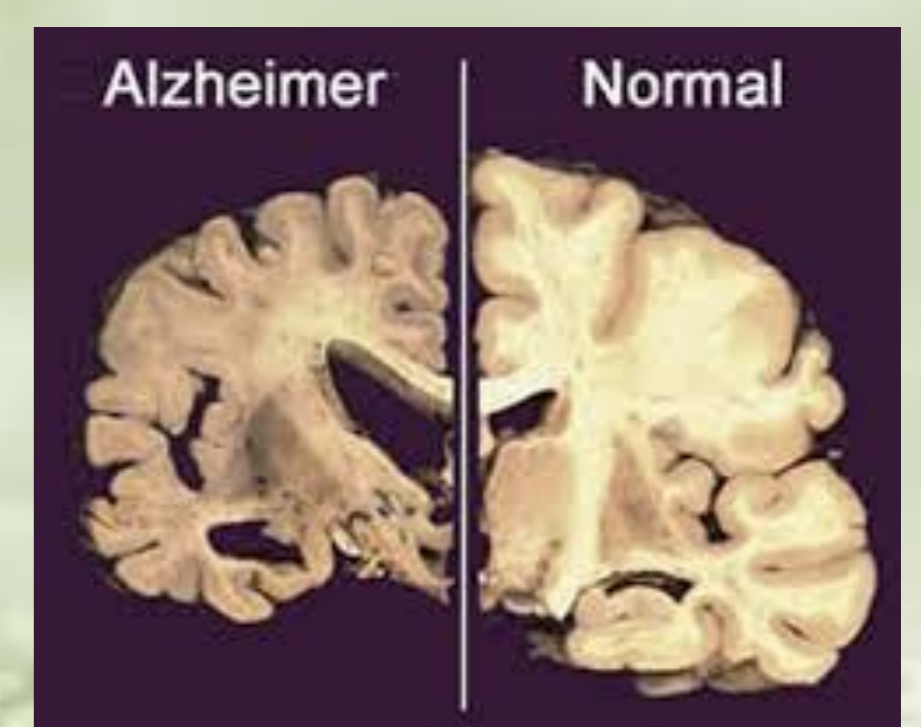
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Autor	Año	Referencia bibliográfica
Hartmann et al.	2002	1
Novell Alsina et al.	2007	5
Rob Jones et al.	2009	9
Howard et al.	2012	11
Gauthier S y Molinuevo JL.	2013	12
Molino I et al.	2013	13
Atri A. et al .	2013	14
Matsuzono K. et al.	2015	15
Boinpally R et al.	2015	16

- **Hartman et al** : tolerabilidad del tratamiento muy buena en un elevado porcentaje de los pacientes. Mínimos efectos secundarios y sin secuelas. Mejoría en el estado de salud de los pacientes en un 54%.
- **Novell Alsina et al** : no se alcanza significación estadística (tamaño muestral pequeño), pero se observa una tendencia a la mejoría en la función cognitiva en el funcionamiento global y sobre todo en la conducta.
- **Rob Jones et al** : estudio basado en la puesta en práctica del protocolo DOMINO-AD, donde se busca proporcionar una evidencia clara sobre las mejores estrategias de tratamiento en el punto de transición clínica de moderada a grave.
- **Howard et al** : beneficios modestos de la terapia combinada, pero sin llegar a ser significativamente superior a la monoterapia con donepezilo.
- **Gauthier S y Molinuevo JL** : la terapia combinada mostró beneficios significativos frente al tratamiento individual con donepezilo. Estos beneficios se incrementaron con tratamiento prolongado.
- **Molino I et al** : obtuvieron resultados positivos con la memantina y el donepezilo, pero no pudieron establecer una evidencia clara de ventajas de la asociación de estos principios activos.
- **Atri et al** : mayor beneficio del grupo experimental (memantina y donepezilo) frente al grupo control (donepezilo y placebo), menor empeoramiento clínico en el primer grupo e incidencias de reacciones adversas similares en ambos grupos y resueltas sin consecuencias.
- **Matsuzono K et al** : estabilización de las puntuaciones cognitivas durante 6 meses y los resultados afectivos durante meses con la terapia combinada.
- **Boinpally R et al** : uso de la cápsula FDC (Fixed-Dose Combination). Misma bioequivalencia y biodisponibilidad, buen perfil de seguridad.

6. CONCLUSIÓN

Es posible concluir que la asociación de donepezilo y memantina es segura y bien tolerada por los pacientes, con resultados positivos en la mayoría de los casos, sin que la incidencia de efectos adversos asociados a la medicación sea mayor con respecto a la monoterapia con cualquiera de estos dos fármacos.



Actualmente, hasta que dispongamos de posibilidades terapéuticas que actúen a niveles más precoces en la secuencia fisiopatológica de la enfermedad de Alzheimer interrumpiéndola o, en el mejor de los casos, evitando su inicio, parece razonable desde un punto de vista teórico y práctico la necesidad de un tratamiento combinado.

7. BIBLIOGRAFÍA

- Hartmann S, Möbius HJ. Tolerability of memantine in combination with cholinesterase inhibitors in dementia therapy. *Int Clin Pshychopharmacol.* 2003; 18:81-5.
- Jones R, Sheehan B, Phillips P, Juszczak E, Adams J, Baldwin A, et al. DOMINO-AD protocol: donepezil and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease - a multicentre RCT. *Trials.* 2009 Jul 24;10:57.
- H. P. Rang, M. M. Dale, J. M. Ritter, R. J. Flower, G. Henderson. Enfermedades neurodegenerativas. H. P. Rang, M. M. Dale, J. M. Ritter, R. J. Flower, G. Henderson. *Rang y Dale Farmacología.* 7ª ed. Barcelona: Elsevier; 2012. p. 476-491.
- 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 Mar 8;366(10):893-903.
- Matsuzono K, Hishikawa N, Ohta Y, Yamashita T, Deguchi K, Nakano Y, et al. Combination Therapy of Cholinesterase Inhibitor (Donepezil or Galantamine) plus Memantine in the Okayama Memantine Study. *J Alzheimers Dis.* 2015 Jan 1;45(3):771-80.

Autor: MARIO GONZALEZ ARCE