



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**Revisión de la terapia combinada con donepezilo
y memantina en el tratamiento de la enfermedad de
Alzheimer.**

Autor: Mario González Arce

D.N.I.: 05444769-W

Tutor: Esperanza Pacual Sánchez-Gijón

Convocatoria: JUNIO

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 tiene dos rasgos microscópicos característicos que son la existencia 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.

Abstract

“Neuronal destruction and subsequent retraction of the brain are the most conclusive diagnosis of the presence of Alzheimer's disease. As we know, the disease has two characteristic microscopic features that are the existence of extracellular deposits of β -amyloid protein and intraneuronal neurofibrillary tangles (known protein consisting Tau), both as misfolding. There currently prescribed treatments donepezil and memantine in combination. There have been many studies to discover the effectiveness, differences with monotherapy, security and tolerance. My work has been directed to review selected studies, seeking to clarify these points mentioned above, concluding that most trials there is a significant or modest benefit of combination therapy both cognitive, behavioral and the function and status overall patient”

Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) está asociada a una retracción del encéfalo y una pérdida localizada 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: las placas de amiloide extracelulares, formadas por depósitos extracelulares amorfos de proteína β -amiloide (conocida como $A\beta$) y los ovillos neurofibrilares intraneuronales, consistentes en filamentos de una forma fosforilada de una proteína asociada a los microtúbulos, conocida como proteína Tau. Estos dos tipos de depósitos son agregados de proteínas derivados de un plegamiento anómalo de las proteínas nativas. [10]

Aún no se conoce la etiología de la enfermedad de Alzheimer, pero se sabe que solo un pequeño porcentaje (5-10%) puede considerarse de origen genético, mientras que en los casos restantes se acepta que es el resultado de una combinación de factores de predisposición genética y desencadenantes ambientales. En lo que sí se ha avanzado es en el conocimiento de los factores patogénicos que ya hemos citado, que muy posiblemente interactúen entre sí formando la denominada cascada patogénica: alteraciones en la formación de la proteína precursora de la proteína beta-amiloide; formación de ovillos neurofibrilares por la fosforilación anormal de la proteína Tau, la degeneración sináptica y la muerte neuronal.

. Hoy se sabe que la clave de la patogenia de la EA reside en un procesamiento alterado de la proteína amiloide a partir de su precursor, la proteína precursora del amiloide o APP. [4]

Los estudios neuroquímicos sugieren que las sinapsis que contienen acetilcolina, glutamato o serotonina tanto en el neocórtex como en el hipocampo son las más afectadas por la enfermedad de Alzheimer. Además de la disminución de la acetilcolina en la enfermedad de Alzheimer hoy se sabe que hay otros sistemas de neurotransmisión disfuncionales (serotoninérgico, glutamérgico, etc.)

HIPÓTESIS COLINÉRGICA

Desde que a finales de los setenta se demostrara que unos déficit enzimáticos conducían a una disminución de la acetilcolina en la enfermedad de Alzheimer, la hipótesis colinérgica, se ha convertido en el principal paradigma y ha guiado la investigación dirigida a intervenir farmacológicamente sobre esta enfermedad. Los procesos patogénicos descritos no son homogéneos. La selectividad de la afectación cerebral es fundamental y, así, se ha visto que en la enfermedad de Alzheimer las lesiones destruyen las vías colinérgicas en la corteza cerebral y en el cerebro basal.

Partiendo de la hipótesis de que los déficit cognitivos se deben a una disminución de la actividad colinérgica en el SNC, se postula que si se consigue evitar la metabolización de la acetilcolina aumentará la disponibilidad de ésta en el espacio sináptico y funcionalmente mejorará el deterioro cognitivo.

Pero como hemos dicho previamente, el sistema colinérgico es solo uno de los que se ve afectado en la enfermedad de Alzheimer y que incluso en las fases tempranas de la enfermedad más que deficitario, este sistema de neurotransmisión está "estresado" por un proceso de regulación al alza.

La disponibilidad de acetilcolina en la sinapsis depende fundamentalmente de dos enzimas. La primera, la colina-acetiltransferasa, que permite la síntesis de acetilcolina a partir de colina. La acetilcolina sintetizada se almacena en vesículas en el terminal presináptico, desde donde es liberada al espacio sináptico cuando la neurona se despolariza. La acetilcolina se une a los receptores postsinápticos colinérgicos (muscarínicos y nicotínicos) y es posteriormente inactivada por la otra enzima que interviene: la acetilcolinesterasa (AChE) -de la cual hay dos subtipos, acetilcolinesterasa y butirilcolinesterasa-, liberándose colina que se reutiliza en la neurona presináptica. De acuerdo con lo visto, para reforzar la vía colinérgica el mecanismo actual que se utiliza es el de inhibir la AChE. Este grupo de fármacos se conoce como inhibidores de la acetilcolinesterasa. [2]

La indicación de este grupo de fármacos, en nuestro caso el donepezilo, es el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en estados iniciales, de intensidad leve o moderada.

El objetivo del tratamiento es conseguir el máximo de inhibición de la AChE sin producir efectos secundarios, ya que a mayor inhibición mayor mejoría potencial. En dosis

altas todos ellos presentan efectos secundarios colinérgicos centrales (insomnio, pesadillas, agitación y pánico) y periféricos (náuseas, vómitos, anorexia, diarrea, bradicardia, calambres musculares, debilidad muscular, enrojecimiento facial, rinorrea, etc.), que pueden minimizarse si se hace una escalada lenta de la dosis.

DONEPEZILO

El clorhidrato de donepezilo fue diseñado racionalmente para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Está comercializado en nuestro país desde 1997.

Su estructura química es 2,3-dihidro-5,6-dimetoxi-2-1 {[1-(fenilmetil)-4-piperidinil] metil} -1H-inden-1-hidroclorido. Es una piperidina, con efecto inhibidor reversible de la AChE, muy selectivo para la acetilcolinesterasa en comparación con la butirilcolinesterasa.

-Mecanismo de acción

-Farmacocinética: posee una biodisponibilidad del 100% mediante administración oral y su absorción no es afectada por las comidas. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan aproximadamente a las tres-cuatro horas tras la administración oral. Su perfil farmacocinético es lineal y predecible con el margen de dosis utilizado en terapéutica. Tiene una acción prolongada, con una semivida plasmática de 70-80 horas, lo que permite una administración única diaria. La fase estacionaria se alcanza en 14-21 días.

El donepezilo es metabolizado en el hígado por el citocromo P-430, por las isozimas CYP2D6 y CYP3A4 y se elimina fundamentalmente por vía urinaria. No se perciben cambios importantes en el perfil farmacocinético del donepezilo en pacientes con función renal o hepática afectada.

-Farmacodinamia: el mecanismo de acción principal es la inhibición reversible de la AChE y, secundariamente, de la butirilcolinesterasa. El donepezilo parece tener una actividad selectiva en el SNC y una pequeña actividad en la periferia. Este hecho puede explicar su perfil favorable de efectos secundarios, ya que no incrementa significativamente la acetilcolina en el aparato gastrointestinal. Logra un alto nivel de inhibición de la enzima diana, con una estabilización de la inhibición entre el 76,7 y el 83,5%. Existen correlaciones significativas entre el nivel plasmático de donepezilo y la inhibición de la AChE eritrocitaria y las mejorías de la función cognitiva.

Está aprobado para el tratamiento de la demencia leve a moderada del tipo Alzheimer. Por lo general mejora los rendimientos cognitivos, pero también los síntomas psicológicos y conductuales la situación funcional.

La dosis recomendada es de 10mg/día, iniciándose el tratamiento con 5 mg/día y tras cuatro-seis semanas de uso continuado se aumenta la dosis de 5 a 10 mg/día. [17]

El donepezilo tiene un efecto conductual evidente, y la relación coste/efectividad resulta neutra en la demencia leve a moderada. Este tratamiento puede abandonarse inmediatamente sin ningún tipo de efecto adverso, pero la ganancia obtenida se revierte, de tal forma que puede ser perjudicial este cese de su toma.

Como con los demás anticolinesterásicos, se recomienda suspenderlo en los siguientes casos:

- Si los efectos adversos no se toleran.
- Si empeoran la cognición de forma sostenida.
- Si empeoran los síntomas conductuales.
- Si las alteraciones conductuales se hacen extremas y dificultan o impiden su administración.

Efectos secundarios:

Los acontecimientos adversos derivados de su uso tienen un efecto colinomimético y consisten en náuseas, diarrea, insomnio, calambres musculares, vómitos y fatiga.

MEMANTINA

La memantina fue sintetizada en los laboratorios Lilly durante los años sesenta como un agente hipoglucemiante, mostrando un absoluto fracaso en esta función. Los estudios realizados posteriormente resultaron que su actividad se dirigía hacia el SNC y se observó su actuación en la enfermedad de Parkinson, la espasticidad y otros trastornos neurológicos como el coma, el ictus y trastornos geriátricos. Finalmente en la década de los 90, los ensayos clínicos se orientaron hacia el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. A partir de ese momento el único uso aprobado de la memantina es en el tratamiento de esta enfermedad.

La memantina es un análogo estructural de la amantadina. Su estructura química es 1-amino-3,5-dimetil-adamantano.

Mecanismo de acción:

-Farmacocinética: es rápidamente absorbida por vía oral, presentando una biodisponibilidad de prácticamente el 100%. Su $C_{m\acute{a}x}$ es alcanzada a las 3-8 horas de su administración. Se asocia pobremente a proteínas plasmáticas y se distribuye en tejidos de manera muy desigual como es en el cerebro, en el LCR, en el riñón y pulmones a altas concentraciones, mientras que en el hígado todo lo contrario. Su metabolismo es muy pequeño, siendo excretado por orina de manera inalterada en un 75-100% con una semivida de eliminación de 60-100 horas. La orina alcalinizada retrasa su excreción mientras que estando acidificada se acelera. El 10-25% restante se excreta por heces.

-Farmacodinamia: de acuerdo con la teoría glutamatérgica de la demencia, el deterioro cognitivo se debería, por un lado, a la neurodegeneración y, por otro lado, al desequilibrio de la neurotransmisión glutamatérgica causados por un daño escitotóxico debido al exceso de ácido glutámico en el SNC. Atendiendo a su mecanismo de acción la memantina se trata de un antagonista no competitivo del receptor NMDA (N-metil-D-aspartato). Presenta una acción doble: en un estado de déficit de liberación de glutamato, mejora la neurotransmisión; pero en una situación de liberación presináptica pobre de glutamato debido a una patología, la memantina inhibe la acción excitotóxica del glutamato al bloquear los receptores NMDA. Este bloqueo, evita la exposición de la neurona a una entrada masiva de calcio, hecho que se

deriva en mecanismos de muerte neuronal. Además, la memantina ejerce dicha acción sobre los receptores NMDA sin alterar la plasticidad neuronal en la que estos receptores intervienen. [3]

Actualmente su único uso es en la enfermedad de Alzheimer de moderadamente-grave a grave, aunque en diversos estudios se ha comprobado su eficacia en la etapa de leve a moderada de la enfermedad.

La dosis inicial es de 5 mg/día, que puede incrementarse otros 5 mg/día en intervalos semanales hasta un máximo de 20 mg/día

Efectos secundarios:

En los estudios realizados, a nivel del SNC los más frecuentes fueron depresión, insomnio, aumento o disminución de la actividad psicomotora y agitación. El mareo, vértigo, inquietud motora e hiperexcitabilidad son también frecuentes y dependientes de la dosis. Mucho menos frecuentes son crisis epilépticas, cuadros confusionales o síntomas psicóticos. Otras pueden ser taquicardia, sudoración, aumento o descenso de peso, estreñimiento.

Objetivo

Elegí hacer este trabajo sobre la terapia combinada con donepezilo y memantina para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer por dos razones.

La primera fue una razón familiar que me afecta directamente, ya que mi abuela actualmente sufre esta enfermedad en una etapa bien avanzada de la enfermedad.

La segunda razón y el objetivo, fue escoger estos dos medicamentos para conocer un poco más sobre ellos y su efectividad combinada como tratamiento de la EA, pues cada uno de ellos posee un mecanismo de acción totalmente distinto, uno inhibiendo a la acetilcolinesterasa y el otro actuando como antagonista no competitivo del receptor NMDA. He tomado como representante de los inhibidores de la acetilcolinesterasa al donepezilo porque es el que he visto que más se dispensaba en la oficina de farmacia y además, como posteriormente he visto en distintos artículos, porque es el que se usaba mayoritariamente en combinación con la memantina.

Materiales y métodos

Para la realización de este trabajo, como materiales, he utilizado portales en internet de bases de datos como Pubmed, Alzheimer's Association y ScienceDirect; y por otro lado la consulta de libros de texto en internet tanto de la Facultad de Farmacia como de la Facultad de Medicina, ambas de la Universidad Complutense de Madrid. Así mismo, durante mi estancia en las prácticas tuteladas de la oficina de farmacia, también consulté información de la base de datos del programa Unycop.

El método llevado a cabo ha sido una revisión bibliográfica de los más relevantes estudios clínicos publicados sobre la terapia combinada (donepezilo y memantina). Fueron hallados en la base de datos de los portales de ensayos clínicos que previamente he citado. Las claves de búsqueda de información en los portales informáticos han sido las siguientes: donepezilo, memantina, terapia combinada memantina donepezilo, enfermedad de Alzheimer, demencia, neurodegeneración.

Por otro lado la consulta en los libros de texto se basó en la búsqueda de temas sobre la enfermedad de Alzheimer. En algunos libros de texto no figuraba el capítulo de la enfermedad de Alzheimer como tal, por lo que mi búsqueda se dirigió hacia temas como farmacología del sistema nervioso central, neurodegeneración, neuropatologías, toxicidad neuronal, entre otros, pudiendo encontrar información muy interesante y útil sobre esta enfermedad.

Resultados y discusión

Los estudios clínicos sobre el tratamiento combinado de donepezilo y memantina, en los que he comprobado mayor relevancia son los siguientes:

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

Para empezar, el primer estudio clínico sobre tratamiento combinado fue desarrollado por **Hartmann et al** [1] en 2002 en Alemania. He considerado importante incluir esten estudio, puesto que es el primero que acomete este tema y por consiguiente como base para los posteriores trabajos también relacionados con dicho tema que llevaron a cabo distintos científicos. Volviendo al estudio de Hartmann et al., éste se realizó en Alemania, país en el que la memantina fue aprobada para su uso antes que en el resto de países. Se trata de un estudio de vigilancia poscomercialización y de tipo prospectivo. La recogida de información

se llevo a cabo por medio de cuestionarios a médicos de atención primaria, con información sobre datos demográficos, dosis, tolerancia, datos de laboratorio, cambios en la medicación administrada y escalas clínicas globales. La tolerancia al tratamiento se estableció según una escala de cuatro valores (muy buena, buena, regular y mala) y la impresión clínica global sobre eficacia en dos valores (cambios en demencia: si [mejoría o empeoramiento] y no)

Se incluyeron en el estudio pacientes con un período mínimo de 4 meses en tratamiento con dosis estables de ambos medicamentos. De 158 pacientes, un total de 132 pacientes recibió memantina y donepezilo de forma concomitante (23 memantina y rivastigmina y 1 memantina y tacrina).

La dosis diaria administrada de memantina variaba entre 5 y 60 mg, donde la mayoría de los pacientes, el 84%, usaba dosis de entre 10 y 20 mg, y el 46% tomaba 20 mg. Mientras que la dosis de donepezilo fue de 10 mg/día.

En este estudio, en el 50% de los casos el tratamiento inicial fue con inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACE); en el 42% fue con memantina y el 8% fue con memantina y IACE de forma simultánea.

De tal manera que se observó que la tolerabilidad del tratamiento de forma combinada fue:

- Muy buena: 56%
- Buena: 42%

Y del total de los tratados, 6 presentaron reacciones adversas. De los cuales 5 con donepezilo y 1 con rivastigmina. Todas ellas se resolvieron sin ningún tipo de secuela y sin necesidad de interrupción del tratamiento. Los médicos juzgaron el cambio en el estado de salud de los pacientes como mejoría en el 54%, sin cambios en el 39% y empeoramiento en el 6%.

En 2007 **Novell Alsina et al** [5] publicaron un estudio sobre el tratamiento combinado de donepezilo y memantina en la enfermedad de Alzheimer en pacientes con síndrome de Down. Fue un estudio abierto y prospectivo, donde se buscó la eficacia y seguridad del tratamiento combinado. Incluía 6 pacientes con síndrome de Down (confirmación cromosómica) y enfermedad de Alzheimer de ligera a grave. Tras 6 meses de tratamiento con donepezilo (5 mg/día el primer mes y 10 mg/día los restantes) se añadió al tratamiento memantina en titulación estándar hasta 20 mg/día. Los pacientes fueron evaluados a los 6

meses (tiempo en el que terminó la monoterapia con donepezilo) y a los 4 meses del tratamiento combinado.

No se alcanza significación estadística, puesto que el tamaño muestral era pequeño, pero se observa una tendencia a la mejoría en la función cognitiva, en el funcionamiento global y sobre todo en la conducta. Todo esto se comprueba por medio de escalas que evalúan el estado cognitivo de un paciente con EA, y que son utilizados constantemente para evaluar la eficacia del tratamiento en pacientes con esta enfermedad.

El trabajo de **Rob Jones et al** [9] está basado en el protocolo DOMINO – AD, donde el objetivo es determinar, en un diseño factorial 2 x 2, si hay un beneficio que valga la pena para los pacientes, para los cuales existe incertidumbre sobre la conveniencia o no de continuar con inhibidores de la colinesterasa. Ellos seleccionaron pacientes con EA que recibieron donepezilo 10 mg/día y con puntuaciones de entre 5 y 13 en la escala de medición del estado mental SMMSE (Standardized Mini-Mental State Examination). La duración del tratamiento fue de 52 semanas, donde cada paciente se asignó al azar a uno de los cuatro tratamientos:

- Continuación de donepezilo con placebo de memantina.
- Cambio a la memantina con placebo de donepezilo.
- Donepezilo y memantina juntos.
- Placebo de memantina con placebo de donepezilo juntos.

Se reclutaron en total 800 participantes. Los resultados de cognición se midieron con el SMMSE y las actividades de la vida diaria con el cuestionario Bristol. Por otro lado se midieron los síntomas no cognitivos de la demencia con el NPI [7] (Neuropsychiatric Inventory), la calidad de vida de estos pacientes con los cuestionarios EQ-5D y DEMQOL-proxy, la carga del cuidador con el Cuestionario de Salud General-12, la rentabilidad y la institucionalización.

DOMINO-AD busca proporcionar una evidencia clara sobre las mejores estrategias de tratamiento en un momento especialmente importante como es el punto de transición clínica de moderada a grave. Este diseño de estudio minimiza los problemas de selección, lo cual es una buena ventaja.

El estudio de **Howard et al** [11] fue un ensayo clínico realizado en 2012 en 295 pacientes con un diseño factorial de 2 por 2, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo. Los participantes debían reunir criterios clínicos para EA moderada o severa probable o posible, haber recibido donepezilo 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)[7]. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a uno de los 4 tratamientos: a) continuación de donepezilo; b) interrupción de donepezilo; c) interrupción de donepezilo e inicio de tratamiento con memantina; d) continuación de donepezilo e inicio de memantina. Se evaluó el tratamiento durante 52 semanas.

Las escalas utilizadas para la obtención de los resultados primarios fueron: MMSE [7] (puntuación de 0 a 30, a menor puntuación mayor deterioro cognitivo) y la Escala de actividades de la vida diaria de Bristol ([BALDS] [7], con puntuación de 0 a 60, a mayor puntuación mayor deterioro). Los resultados secundarios fueron medidos con el Inventario neuropsiquiátrico ([NPI] [7] con puntuación de 0 a 144, a mayor puntuación aumento de síntomas conductuales y psiquiátricos), la DEMQOL-Proxy20 [7] (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] [7] puntuaciones de 0 a 12, a resultados más altos mayores síntomas psicológicos en los cuidadores).

Los resultados de este estudio fueron que el tratamiento con memantina y donepezilo se asoció con beneficios cognitivos significativos, así como beneficios funcionales a partir de la semana 12. Pero se debe indicar que la terapia combinada con estos dos medicamentos no fue significativamente superior a los resultados obtenidos al tratamiento único con donepezilo. Por lo tanto esta investigación no mostró grandes resultados del tratamiento combinado, frente a la monoterapia en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Gauthier S y Molinuevo JL [12] en el año 2013 publicaron una revisión bibliográfica con el objetivo de comprobar los beneficios de la combinación de inhibidores de la acetilcolinesterasa y la memantina en el tratamiento de la EA moderada-severa.

Los pacientes tratados con donepezilo y memantina presentaron beneficios cognitivos, funcionales, de comportamiento, resultados globales y mejoras en la dependencia de estos

pacientes, todo esto frente a la monoterapia con donepezilo. Cabe destacar que estos beneficios se vieron incrementados en tratamiento prolongado. Además en estudios preclínicos se vió que los inhibidores de la acetilcolinesterasa y la memantina tienen una acción sinérgica.

En la Universidad de Camerino, en Italia, **Molino I et al** [13] desarrollaron un trabajo de revisión de ensayos clínicos con el objetivo de evidenciar la eficacia de la memantina, el donepezilo o los dos fármacos en asociación en la EA de moderada a severa. Los ensayos revisados fueron de doble ciego donde al grupo control se le administraba placebo y a un grupo experimental memantina, a otro donepezilo y finalmente ambos en asociación.

Como resultados y conclusión pudieron expresar que la memantina y el donepezilo conducen a mejoras en la EA de moderada a severa y la elección entre los compuestos debe basarse en sus contraindicaciones más que en la gravedad de la enfermedad.

No encontraron evidencia de las ventajas de la asociación de la memantina y donepezilo.

Atri A. et al 2013 [14]. Estudio realizado durante 24 semanas, aleatorizado, doble ciego, de memantina 20 mg/día frente a placebo, en pacientes con tratamiento de base con donepezilo 10 mg.

Tras 24 semanas de tratamiento, los pacientes que recibieron memantina junto con donepezilo mostraron mayor beneficio y eficacia significativa en todos los dominios examinados de la cognición, la función y el estado global frente al grupo control (los pacientes tratados con placebo y donepezilo). Además, el empeoramiento clínico de la enfermedad fue menor en el grupo experimental (memantina y donepezilo) que en el grupo control (placebo y donepezilo). Por último la incidencia de reacciones adversas tras las 24 semanas fue similar en ambos grupos y se resolvieron sin consecuencias.

El Okayama Memantine Study, realizado por **Matsuzono K. et al** [15] en 2015, se realizó para comparar los resultados clínicos de la terapia de combinación donepezilo más memantina (n = 61), con terapia combinada de galantamina más memantina (n = 53) en todos los pacientes con EA, y en los pacientes de más edad con EA por separado, con seis baterías

al inicio del estudio, a los 6 meses con inhibidores de la colinesterasa solamente en monoterapia, y a los 3, 6 y 12 meses después de la adición de memantina para el programa de tratamiento (18 meses en total) .

Se observó que la adición de memantina estabilizó las puntuaciones cognitivas durante 6 meses y los resultados afectivos durante 12 meses en el subgrupo del donepezilo, usando la prueba Mini-Mental State Examination (MMSE).

Boinpally R. et al [16] se plantearon que la combinación de dos medicamentos estándar para la EA en una unidad de dosificación una vez al día, puede mejorar la adherencia al tratamiento, facilitar su administración y reducir la carga del cuidador. Para ello utilizaron una nueva fixed-dose combination (FDC), es decir, una combinación de dosis fija contenida en una cápsula que contiene 28 mg de memantina de liberación prolongada y 10 mg de donepezilo, y se evaluó la bioequivalencia en la coadministración de memantina de liberación prolongada y donepezilo que se comercializan actualmente. También se evaluó la biodisponibilidad de esta FDC con respecto a la ingesta de alimentos. Se llevaron a cabo estudios abiertos, cruzados, aleatorios y de dosis única.

Los resultados demostraron que la cápsula FDC fue bioequivalente a la coadministración de memantina de liberación prolongada y donepezilo. De hecho tampoco hubo un efecto significativo de los alimentos en la biodisponibilidad, así como tampoco en el tiempo en llegar a la concentración máxima plasmática. Presentó un buen perfil de seguridad.

Podemos observar que la combinación de estos dos medicamentos en una misma forma farmacéutica resulta tolerable e incluso podríamos añadir que la adherencia al tratamiento se ve facilitada.

CONCLUSIÓN

Tenía y tengo constancia de que a día de hoy no existe ningún tipo de cura de la EA, pero si existen tratamientos que pueden mejorar e incluso retrasar el avance de esta enfermedad.

Como he intentado reflejar en este estudio, el donepezilo y la memantina son principios activos de distinto mecanismo de acción, los cuales son usados muy frecuentemente de forma combinada en la EA de moderada a grave, con resultados positivos en la mayoría de los casos y que ambos presentan beneficios significativos tanto a nivel de cognición, comportamiento y de función y estado global del paciente.

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

De hecho la adherencia al tratamiento no es complicada porque las pautas de dosificación son de un comprimido al día. Pero el problema reside cuando la enfermedad es ya avanzada donde el propio paciente se ve totalmente incapaz de seguir el tratamiento de forma voluntaria. Es en este caso donde el régimen terapéutico recae en familiares o en cuidadores.

Muchos de los estudios revisados reflejan estos beneficios, en unos casos de manera significativa y en otros de forma más modesta.

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.

Bibliografía

1. Hartmann S, Möbius HJ. Tolerability of memantine in combination with cholinesterase inhibitors in dementia therapy. *Int Clin Pshychopharmacol.* 2003; 18:81-5.
2. M. Salazar, C. Peralta, J. Pastor. Inhibidores de la acetilcolinesterasa. M. Salazar, C. Peralta, J. Pastor. *Tratado de Psicofarmacología: bases y aplicación clínica.* 1ª ed. Madrid: Panamericana; 2005. p. 216-233.
3. M. Salazar, C. Peralta, J. Pastor. Agonistas y antagonistas glutamatérgicos. M. Salazar, C. Peralta, J. Pastor. *Tratado de Psicofarmacología: bases y aplicación clínica.* 1ª ed. Madrid: Panamericana; 2005. p. 449-453.
4. Beatriz Bosch C., Lorena Rami G., José Luis Molinuevo G.. Demencias degenerativas. Julio Pascual Gómez. *Tratado de Neurología.* 1ª ed. Madrid: Almirall; 2012 p. 851-858.
5. Novell Alsina R, Esteba-Castillo S, Ribas Vidal N, Chaler Baulés R, Baró Dilmé M, Panisello Gómez N, et al. Utilización conjunta de fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa y antagonistas NMDA en la enfermedad de Alzheimer en personas con síndrome de Down. *Alzheimer Real Invest Demenc.* 2007;36:5-15.
6. J. J. Ruiz Ezquerro. Memantina asociada a anticolinesterásicos en la enfermedad de Alzheimer. *Alzheimer. Real Invest Demenc.* 2007;37:13-24.
7. F. Bermejo Pareja, J. Porta-Etessam, J. Díaz Guzmán, P. Martínez-Martín. Más de CIEN ESCALAS en NEUROLOGÍA. 2ª ed. Madrid: Series Manuales; 2008.
8. Chara Kani, Katerina Papanikolau, Artemios Pehlivanidis, Stefanos Bonovas, Zeta Papadopoulou-Daifoti. Inhibidores de la colinesterasa y memantina en la enfermedad de Alzheimer: revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados. *Alzheimer. Real Real Invest Demenc.* 2009;42:32-40.
9. 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.

10. 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.
11. 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.
12. Gauthier S, Molinuevo JL. Benefits if combined cholinesterase inhibitor and memantine treatment in moderate-severe Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2013 May 9;(3):326-31.
13. Molino I, Colucci L, Fasanaro AM, Traini E, Amenta F. Efficacy of memantine, donepezil, or their association in moderate-severe Alzheimer's disease: a review of clinical trials. *ScientificWorldJournal* 2013 Oct 29;2013:925702.
14. Atri A, Molinuevo JL, Lemming O, Wirth Y, Pulte I, Wilkinson D. Memantine in patients with Alzheimer's disease receiving donepezil: new analyses of efficacy and safety for combination therapy. *Alzheimers Res Ther*. 2013 Jan 21;5(1):6.
15. 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.
16. Boinpally R, Chen L, Zukin SR, McClure N, Hofbauer RK, Periclou A. A Novel Once-Daily Fixed-Dose Combination of Memantine Extended Release and Donepezil for the Treatment of Moderate to Severe Alzheimer's Disease: Two phase I Studies in Healthy Volunteers. *Clin Drug Investig*. 2015 May 28.
17. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales y e Igualdad. AEMPS. CIMA (Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS). www.aemps.gob.es/cima