

# INFORME DE EVALUACIÓN

## COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS

Principio activo:	<b>MEMANTINA</b>
Nombre Comercial y presentación:	AXURA® (lab. Andromaco), EBIXA® (lab. Lundbeck) 10 mg 112 comprimidos (214,98 €)
Excipientes de declaración obligatoria:	Lactosa en AXURA® (lab. Andromaco)
Condiciones de dispensación:	Con receta médica. Diagnóstico Hospitalario. Visado inspección
Fecha evaluación:	Abril 2003
Fecha de comercialización:	Marzo 2003

### INDICACIONES APROBADAS (1)

Tratamiento de pacientes *adultos* con **enfermedad de Alzheimer de moderadamente severa a severa.**

### MECANISMO DE ACCIÓN (1-2)

El glutamato es el principal neurotransmisor rápido del cerebro. Existen evidencias de que la liberación excesiva de glutamato se asocia con alteraciones neurodegenerativas agudas y crónicas tales como la hipoxia, la isquemia y quizás la enfermedad de Alzheimer. Memantina es un antagonista no competitivo de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), de afinidad moderada. Bloquea los efectos de los niveles de glutamato elevados patológicamente que pueden ocasionar disfunción neuronal. Memantina es selectiva frente a los receptores NMDA de cerebro y retina.

### FARMACOCINÉTICA (1-3)

Memantina presenta una buena absorción por vía oral, con una biodisponibilidad absoluta próxima al 100%. La absorción no se ve influenciada por los alimentos. Memantina presenta un elevado volumen de distribución (10 l/kg) que indica una amplia distribución a tejidos, con una unión a proteínas plasmáticas de alrededor del 45% aunque presenta una gran variabilidad interindividual.

Se metaboliza en una proporción muy baja y los principales metabolitos en humanos no tienen actividad farmacológica. Memantina se elimina principalmente por la vía renal (75-90%) mediante filtración y secreción tubular aunque una pequeña cantidad se excreta en bilis y heces (10-25%). Es preciso modificar la posología en caso de insuficiencia renal moderada (Clcr 40-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). La semivida terminal de eliminación es de 60-100 h, por lo que tarda en alcanzar concentraciones estables aproximadamente 12 días. El inicio de la respuesta farmacológica es a los 14 días. El pH urinario es el factor principal que determina el aclaramiento de memantina, de forma que la excreción urinaria es de 7 a 9 veces menor en orina alcalina.

### POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN (1)

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la demencia de Alzheimer, y sólo iniciarse si se dispone de un cuidador que monitorice regularmente la toma del fármaco. Con el objeto de disminuir el riesgo de sufrir efectos adversos, la dosis de mantenimiento se consigue aumentando 5 mg por semana durante las tres primeras semanas. El tratamiento se inicia con 5 mg diarios por la mañana durante la primera semana. En la segunda semana se recomienda 5 mg dos veces al día y en la tercera 10 mg por la mañana y 5 mg por la tarde. A partir de la cuarta semana se puede continuar el tratamiento a dosis de mantenimiento recomendada de 10 mg dos veces al día. La dosis diaria máxima es de 20 mg al día. En pacientes con insuficiencia renal moderada (Clcr 40-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), la dosis diaria se debe reducir a 10 mg al día. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal grave. Los comprimidos se pueden tomar con o sin alimentos.

## EFICACIA CLÍNICA.

Existen 4 ensayos clínicos en fase III (4-7) que son los que se detallan en la tabla 1. Uno de ellos se ha realizado en pacientes con enfermedad de Alzheimer moderadamente severa a severa siguiendo las recomendaciones del CPMP y es en el que se basa el registro en la EMEA (4). Otro de ellos está realizado en pacientes con demencia primaria moderadamente severa a severa (5) y otros 2 en pacientes con demencia vascular leve a moderada (6-7).

En los 2 ensayos clínicos realizados en pacientes con la enfermedad de Alzheimer (4-5), memantina mejoró significativamente la puntuación de la escala funcional ADCS-ADLsev y FAST así como la escala cognitiva SIB. La diferencia encontrada con memantina, en el análisis por intención de tratar, en la escala global CIBIC-plus no fue estadísticamente significativa. En el ensayo de Winbland y col. se observó un efecto positivo sobre actividades diarias como moverse, vestirse... **Sin embargo, queda por establecer el significado clínico que tienen esas pequeñas diferencias en las puntuaciones de las escalas (0,25 puntos sobre 7 en la escala CIBIC-plus).** A pesar de que la EMEA considera adecuada la duración de los ensayos, a juicio de la Colaboración Cochrane un periodo de 6 meses es insuficiente para valorar la eficacia en una enfermedad como el Alzheimer.

En cuanto a los 2 ensayos realizados en pacientes con demencia vascular leve a moderada (6-7), no se observaron diferencias significativas entre los pacientes tratados con memantina y placebo en las escalas globales (CIBIC-plus y CGI-C). Se observaron mejoras significativas de 1,75-2 puntos en la escala cognitiva ADAS-cog (escala de 70 puntos); sin embargo se desconoce el significado clínico de esta mejora de 2 puntos en la escala ADAS-cog. **La EMEA ha considerado insuficientes estos 2 ensayos para aprobar la indicación de demencia vascular leve a moderada para memantina.**

Recientemente se ha publicado una revisión Cochrane sobre memantina en el tratamiento de la demencia vascular, enfermedad de Alzheimer y demencia mixta. Los autores de dicha revisión concluyen que aunque en los ensayos clínicos analizados se observa un posible beneficio a nivel cognitivo y de comportamiento, no son suficientes para detectar beneficios clínicamente importantes debido al reducido número de pacientes incluidos en los ensayos y la corta duración de los mismos(8)

## SEGURIDAD

### Reacciones adversas (RAM) (1,2).

En los ensayos clínicos en pacientes con demencia moderadamente severa a severa, la incidencia global de efectos adversos no difirió del tratamiento con placebo (65,2% vs 65,6%) y los efectos adversos fueron normalmente leves a moderados en gravedad.

Con independencia de si la RAM era debida o no al fármaco, los efectos adversos más frecuentes con memantina en esta población de pacientes fueron: agitación (9%), daño producido (6,7%), incontinencia urinaria (5,7%), diarrea (5,4%), insomnio (5,4%), vértigos (5%), dolor de cabeza (5%) y alucinaciones (5%). También se produjeron caídas, estreñimiento, tos, vómitos, somnolencia, anorexia, confusión y fatiga entre otros.

Si nos centramos en el patrón de RAM catalogadas como “posiblemente” relacionadas con la medicación de los estudios, la frecuencia total de efectos adversos atribuible a memantina es de 24% frente al 25% del placebo. De acuerdo con la ficha técnica las RAM frecuentes (1-10% y más frecuentes que con placebo) para memantina y placebo fueron respectivamente: **alucinaciones (2 vs 0,7%), confusión (1,3 vs 0,3%), vértigo (1,7 vs 1%), dolor de cabeza (1,7 vs 1,4%) y fatiga (1 vs 0,3%).** Las reacciones adversas poco frecuentes (0,1-1% y más frecuentes que con placebo) fueron: ansiedad, cistitis, hipertensión (aumento del tono muscular), vómitos y aumento de la líbido.

La agitación se produjo con menor frecuencia con memantina (4%) que con placebo (8%).

Algunos de los efectos adversos de memantina parecen ser dosis dependientes como el vértigo, fatiga, dolor de cabeza, náuseas, acatisia y ataxia.

La tasa de abandonos, considerando los datos de 32 estudios en varias indicaciones, fue de 11% con memantina y 10% con placebo. La principal razón para el abandono con memantina fue la aparición de vértigos (2 vs 1% con placebo).

A pesar de la ausencia de estudios específicos al respecto, no hay descritos signos o síntomas de dependencia o síndrome de abstinencia al abandonar el tratamiento, lo cual puede estar en línea con la elevada semivida de eliminación que presenta. La mayoría de los efectos adversos aparecen al inicio del tratamiento (9% de los pacientes experimentan al menos un efecto adverso el primer día de tratamiento). En los ensayos clínicos no hay diferencias clínicamente relevantes en los parámetros bioquímicos y hematológicos.

En cuanto a los efectos adversos considerados como graves y posiblemente relacionados con la medicación administrada, aparecen en un 2% con memantina vs 1% con placebo.

Aunque memantina lleva en el mercado alemán más de 20 años sin aparentes problemas de seguridad en su uso, se van a llevar a cabo ensayos clínicos de seguridad a largo plazo (la duración máxima de los ensayos clínicos en demencia de Alzheimer ha sido de 28 semanas) sobre los efectos secundarios a nivel ocular, neurológico y pulmonar.

### **Advertencias y precauciones (1):**

- No se recomienda el tratamiento en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor de 9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), al no disponerse de datos.
- Basándose en consideraciones farmacológicas (a altas dosis in vivo en animales tiene propiedades proconvulsivantes) y en casos clínicos aislados, se recomienda precaución en pacientes con epilepsia.
- Se debe evitar la administración concomitante de medicamentos que actúan en los receptores NMDA como amantadina, ketamina y dextrometorfano, ya que las reacciones adversas pueden ser más frecuentes o más intensas.
- Todos aquellos factores que aumenten el pH urinario pueden requerir un control riguroso del paciente, ya que pueden suponer una acumulación de fármaco y por consiguiente un incremento de los efectos adversos. Por lo tanto, deben vigilarse en caso de cambios drásticos en la dieta (p.ej. de carnívora a vegetariana) o una ingesta importante de alcalinizantes. También puede elevarse el pH de la orina en estados de acidosis tubular renal o infecciones del tracto urinario por bacterias del género *Proteus*.
- Se dispone de datos limitados del empleo de memantina en pacientes con historia de infarto de miocardio reciente, enfermedad cardíaca congestiva e hipertensión no controlada, por lo que se debe supervisar atentamente a estos pacientes.
- El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la demencia de Alzheimer. El tratamiento debe iniciarse únicamente si se dispone de un cuidador que monitorice regularmente la toma del fármaco por parte del paciente.
- No se dispone de datos del uso de memantina en pacientes con insuficiencia hepática pero no son de prever cambios clínicos relevantes.

### **Interacciones (1-2)**

- Los efectos de la L-dopa, agonistas dopaminérgicos y los anticolinérgicos pueden aumentar por el tratamiento concomitante con memantina. Se pueden reducir los efectos de los barbitúricos y neurolépticos. La administración de memantina y agentes antiespasmódicos (dantroleno o baclofeno) puede modificar sus efectos y requerir un ajuste de la dosis.
- Se debe evitar el uso concomitante de memantina y amantadina por el riesgo de psicosis farmacotóxica. Esto mismo podría aplicarse para ketamina y dextrometorfano. Hay un caso publicado sobre el posible riesgo de la combinación de memantina y fenitoína.
- Fármacos que utilizan el mismo mecanismo de transporte catiónico renal que la amantadina (cimetidina, ranitidina, procainamida, quinidina, quinina y nicotina) podrían interactuar con memantina y producir un riesgo potencial de niveles plasmáticos aumentados.
- Memantina podría reducir la excreción de hidroclorotiazida.
- Los alcalinizantes de la orina podrían disminuir la excreción renal de memantina, aumentar su acumulación e incrementar los efectos adversos.
- Memantina no inhibió in vitro enzimas habitualmente implicados en el metabolismo hepático (citocromo P450, flavin monooxigenasa y epóxido hidrolasa), lo que indica un bajo potencial de interacciones metabólicas.
- Estudios in vitro indican que memantina no interactúa con los inhibidores de la acetilcolinesterasa (donepezilo, tacrina, galantamina) a concentraciones terapéuticas.

### **CONCLUSIÓN.**

Memantina es el primer medicamento comercializado para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Alzheimer de moderadamente severa a severa. Memantina es un antagonista no competitivo de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) y bloquea los efectos de los niveles de glutamato elevados patológicamente que pueden ocasionar disfunción neuronal.

En los 2 ensayos clínicos realizados en pacientes con la enfermedad de Alzheimer, memantina mejoró significativamente la puntuación de la escala funcional ADCS-ADLsev y FAST así como la escala cognitiva SIB. Las diferencias encontradas con memantina con respecto a placebo, en el análisis por intención de tratar, en la escala global CIBIC-plus no fueron estadísticamente significativas. Por otra parte, en uno de los ensayos se observó un efecto positivo sobre actividades diarias como moverse, vestirse... **Sin embargo, queda por establecer el significado clínico que tienen esas pequeñas diferencias en las puntuaciones de las escalas (0,25 puntos sobre 7 en la escala CIBIC-plus).** Además, la duración máxima de los ensayos fue de 6 meses, tiempo insuficiente para valorar la enfermedad de Alzheimer según la Colaboración Cochrane.

En los ensayos clínicos los efectos adversos más frecuentemente notificados atribuidos a memantina han sido: alucinaciones (2%), vértigos (1,7%), dolores de cabeza (1,7%), confusión (1,3%) y fatiga (1%). La agitación fue menos frecuente con memantina (4%) que con placebo (8%).

A pesar de que memantina viene a cubrir un vacío terapéutico en la enfermedad de Alzheimer y los ensayos clínicos han demostrado pequeñas mejoras estadísticamente significativas en diversas escalas funcionales, globales cognitivas, se desconoce el significado clínico de estas mejoras.

**FRASE RESUMEN: "LA INFORMACIÓN DISPONIBLE RESPECTO AL NUEVO MEDICAMENTO NO PERMITE PRONUNCIARSE SOBRE SU APORTACIÓN TERAPÉUTICA ACTUAL"**

**CALIFICACIÓN: "EXPERIENCIA CLÍNICA INSUFICIENTE"**

### **BIBLIOGRAFÍA.**

1. Ficha Técnica AXURA® Laboratorio Andromaco.
2. Discusión Científica EMEA. <http://www.eudra.org/humandocs/Humans/EPAR/axura/axura.htm>
3. Gelman CR, Rumack Bh, Hess AJ, Editores. DRUGDEX System. Micromedex Inc. Englewood, Colorado; 2003.
4. Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ. Memantina in moderate-to-severe Alzheimer's Disease. N Engl J Med 2003;348:1333-41.
5. Winblad B, Poritis N. Memantine in severe dementia: results of the M-best Study (benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). Int J Geriatr Psychiatry 1999;14:135-46.
6. Orgogozo JM, Rigaud AS, Stöfler A, Mobius HJ, Forette F. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia. A randomized placebo-controlled trial (MMM 300). Stroke 2002;33:1834-9.
7. Wilcock G. Cognitive improvement by memantine in a placebo controlled trial in mild to moderate vascular dementia (MMM 500 trial). Abstract presented at the 6<sup>th</sup> International Springfield Symposium on Advances in Alzheimer Therapy. Stockholm, 2000.
8. Areosa A, Sherriff F. Memantina for dementia (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software.

**ANEXO 1.  
ESTUDIOS SOBRE ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

REFERENCIA	DISEÑO Y OBJETIVO	TRATAMIENTO	RESULTADOS	COMENTARIOS
<p>MRZ-9605 (Discusión científica de la EMEA)</p> <p>(4) Reisberg B et al. N Engl J Med 2003;348:1333-41.</p> <p>Escala Jadad=5 pts</p>	<p>EC multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado frente a placebo.</p> <p>OBJETIVO: confirmar los resultados del estudio MRZ-9403 en pacientes con enfermedad de Alzheimer. Se realizó siguiendo las recomendaciones del CPMP.</p> <p>END POINTS PRINCIPALES:</p> <p>Escala global CIBIC-plus (Clinician's Interview Based Impression of Change) que valora globalmente cuatro áreas: general, cognitiva, comportamiento y funcional o actividades cotidianas.</p> <p>Escala funcional ADCS-ADLsev (Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living Inventory modificada para demencia severa): para medir la capacidad de realización de actividades cotidianas</p> <p>END POINTS SECUNDARIOS: SIB (Severe Impairment Battery) escala cognitiva, MMSE (escala cognitiva), FAST(Funtional Assessment Staging Scale), GDS (Global Deterioration Scale) escala cognitiva y funcional, NPI (neuropsychiatric Inventory), RUD (Resource Utilization in Dementia)</p> <p>CRITERIOS DE INCLUSIÓN: pacientes no institucionalizados, edad&gt;50 años con diagnóstico probable de enfermedad de Alzheimer con puntuación en el MMSE entre 3-14 puntos, estadios GDS de 5 o 6, por lo menos estadio 6ª FAST, lo que supone la presencia de déficits relacionados con demencia en la capacidad de realizar una o más actividades básicas cotidianas.</p> <p>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN: otros tipos de demencia (incluida la demencia vascular), trastornos depresivos mayores, pacientes con condiciones médicas coexistentes o alteraciones de laboratorio clínicamente significativas; tratamiento con medicamentos activos sobre el SNC podían participar tras un periodo adecuado de lavado</p>	<p>N= 252</p> <p>Edad media aprox= 76 años</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Placebo (n=126)</li> <li>- Memantine 20 mg/día (n=126)</li> </ul> <p>Duración: 28 semanas. Posteriormente se ofrece la posibilidad de continuar ensayo abierto 24 semanas adicionales.</p> <p>Abandonos: 29 pacientes en el grupo memantina y 42 en el placebo</p> <p>Completaron la fase ciega 181 pacientes.</p>	<p><u>CIBIC-plus</u>: una diferencia de 0,25 puntos con respecto a placebo. La diferencia no fue estadísticamente significativa (p=0,06) en el análisis por intención de tratar. Sin embargo, a la semana 28 en el análisis "por tratamiento" de los pacientes que terminaron el estudio, las diferencias fueron estadísticamente significativas (p=0.025, n=181).</p> <p><u>Escala ADCS-ADLsev</u>: diferencias significativas que favorecen a memantina , 2,1 puntos (p=0,02). En el análisis por intención de tratar y 3,4 pts (p=0,003) en el análisis por tratamiento.</p> <p><u>Tasa de respuesta 1 (a las 28 semanas)</u>: cumpliendo los tres requisitos siguientes:          -Puntuación CIBIC-plus ≤4 (indica mejora o no cambio).          -Puntuación ADCS-ADL: ≥0 (indica mejora o no cambio).          -Puntuación SIB: ≥0 (indica mejora o no cambio).          No hubo diferencias significativas en cuanto a la tasa de respondedores a memantina y placebo.</p> <p><u>Tasa de respuesta 2(a las 28 semanas)</u> aquellos que cumplían las condiciones en la escala CIBIC-plus y en alguna de las otras 2 (ADCS-ADL o SIB)          Hubo diferencias en el análisis por intención de tratar, 29% respondedores a memantina y 10% a placebo.</p> <p><u>END-POINTS SECUNDARIOS</u>: únicamente se observaron diferencias significativas en las puntuaciones de las escalas SIB y FAST.</p> <p><u>Escala RUD (Resource Utilization Dementia)</u>: El tiempo mensual empleado por el cuidador fue menor en los tratados con memantina que con placebo, diferencia media de 45,8 h IC(10,37-81,27h) P=0.01; supone una diferencia de 1,4 horas al día.</p> <p>ENSAYO ABIERTO: de los 181 pacientes que completaron el estudio, 175 recibieron tratamiento con memantina durante un periodo de hasta 6 meses adicionales. Se les permitía usar concomitantemente donepezilo. Se observó una aparente mejora (en las 2 variables primarias y escala SIB) en aquellos que pasaron de placebo a memantina. Con todas las reservas, parece que el efecto de la memantina se prolongó durante otros 6 meses.</p> <p>REACCIONES ADVERSAS: La mayoría de los pacientes experimentaron algún efecto adverso 84% (memantina) y 87% (placebo) sin dif significativas. Se observó menor agitación con memantina (18%) que con placebo (32%).</p>	<p>ENSAYO ABIERTO: da una posible idea de si memantina podría ser eficaz durante 12 meses, pero no es una información concluyente.</p> <p>Los mismos autores <b>dudan de la significación clínica de los resultados observados en las escalas</b></p> <p>Las diferencias en los resultados de la escala CIBIC-Plus únicamente fueron significativas en el análisis por tratamiento.</p> <p>Las pérdidas han sido de un 23% con memantina y un 33,3% con placebo.</p>

REFERENCIA	DISEÑO Y OBJETIVO	TRATAMIENTO	RESULTADOS	COMENTARIOS
<p>(5)- Winblad B et al. Int J Geriat Psychiatry 1999;14:135-46.</p> <p>Escala Jadad:3-4 puntos</p> <p>MRZ-9403 (Discusión científica EMEA)</p>	<p>EC multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado frente a placebo.</p> <p><b>OBJETIVO:</b> evaluar la eficacia y seguridad de memantina en pacientes con demencia primaria moderadamente severa a severa (49% pacientes con enfermedad de Alzheimer y 51% con demencia vascular).</p> <p><b>END-POINTS PRINCIPALES:</b> CGI-C "Clinical Global Impression of Change" Escala 7 puntos en la que el clínico observa los cambios del paciente. BGP "Behavioural Rating Scale for Geriatric Patients": la enfermera evalúa trastornos del comportamiento de los pacientes geriátricos. Se consideró respuesta del tratamiento cuando la mejora en la escala era &gt;15%.</p> <p><b>END-POINTS SECUNDARIOS:</b> D-SCALE: mide 16 variables funcionales.</p> <p><b>CRITERIOS DE INCLUSIÓN:</b> pacientes institucionalizados, dependientes de cuidados, edad 60-80 años con demencia moderadamente severa a severa, GDS "Global Deterioration Scale" estadios 5-7, Minimental State Examination (MMSE) &lt; 10 puntos, con una duración de la demencia &gt; 12 meses y sin Tto con fármacos estimulantes en los 14 días previos al inicio del ensayo.</p>	<p>N=167 (1 murió)</p> <p>-Memantina (n=82)</p> <p>- Placebo (n=84)</p> <p>1ª semana: 5mg/día.</p> <p>Semanas 2-12: 10mg/día.</p> <p>Duración: 12 semanas.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Escala CGI-C:</u> % pacientes con respuesta (mejora en la puntuación de la escala) fueron 73% con memantina y 45% con placebo (<math>p&lt;0.001</math>) <i>Análisis por intención de tratar.</i></li> <li>- <u>Escala BGP (subescala dependencia de cuidados):</u> Diferencias significativas a favor de memantina 65,3% frente a 39,5% (<math>p=0,0008</math>) <i>Análisis por tratamiento.</i></li> <li>- <u>Efectos adversos:</u> no hubo diferencias significativas en cuanto al % de pacientes que habían sufrido R.A, (22% memantina y 21% placebo) ni en las R.A. serias (6% y 5% respectivamente).</li> <li>- <u>Coincidencia de respuesta en las escalas CGI-C y BGP</u> se observó en el 61,3% de los pacientes con memantina y en el 31,6% del placebo.</li> <li>- <u>End-Points secundarios:</u> Diferencias significativas en la escala BGP total score.</li> <li>- D-Scale, memantina obtuvo diferencias significativas con respecto a placebo en los siguientes ítems: capacidad para estar de pie, moverse, lavar, bañarse o ducharse, vestirse, utilizar el baño, actividades de grupo, hobbies e intereses.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ¿Tienen algún significado clínico estas mejoras en las escalas BGP y CGI-C para los pacientes con demencia moderada a severa?</li> <li>- Duración del ensayo muy corta: 3 meses.</li> <li>- Dosis baja (10 mg/día)</li> <li>- Debido a que la indicación aprobada fue únicamente la enfermedad de Alzheimer moderada a severa, se evaluaron separadamente los resultados de 79 pacientes con enfermedad de Alzheimer, en los que se demostró eficacia estadísticamente significativa en BGP-cognitivo, CGI-C, BGP-funcional.</li> </ul>

## ESTUDIOS SOBRE DEMENCIA DE ORIGEN VASCULAR

REFERENCIA	DISEÑO Y OBJETIVO	TRATAMIENTO	RESULTADOS	COMENTARIOS
<p>(6) Orgogozo JM et al. Stroke 2002;33:1834-9. Escala Jadad: 3 puntos</p> <p>MRZ-9408 (Discusión científica EMEA)</p>	<p>EC multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado frente a placebo.</p> <p>OBJETIVO: evaluar la eficacia y seguridad de memantina en el Tto de la demencia vascular leve a moderada.</p> <p>END-POINTS PRINCIPALES:</p> <p>-ESCALA ADAS-cog (Alzheimer Disease Assessment Cognitive Scale) (70 puntos)</p> <p>-ESCALA CIBIC-plus (Clinician's Interview Based Impression of Change)</p> <p>END POINTS SECUNDARIOS:MMSE y otras escalas.</p> <p>CRITERIOS DE INCLUSIÓN: pacientes &gt;60años con demencia vascular sintomática leve a moderada de al menos 6 meses de duración. Valores de MMSE:12-20 y confirmación de lesiones CT o MRI.</p> <p>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN: enfermedad de Alzheimer y tipos secundarios de demencia, pacientes esquizofrénicos, alcohólicos, con historia de abuso de drogas, psicóticos</p>	<p>- Placebo (n=156)</p> <p>- Memantina (n=165)</p> <p>Semana 1: 5mg/día.</p> <p>Semana 2: 10mg/día</p> <p>Semana 3: 15mg/día</p> <p>Posteriormente: 20mg/día.</p> <p>Duración: 28 semanas.</p>	<p>- <u>Escala ADAS-cog</u>: a las 28 semanas, mejora significativa de 2 puntos en los pacientes con memantina con respecto a placebo (análisis por intención de tratar).</p> <p>- <u>Escala CIBIC-plus</u>: a la semana 28 no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (análisis por intención de tratar).</p> <p>- <u>Otras escalas</u>: (análisis por tratamiento) mejora significativa de 1,8 puntos en la MMSE y también mejora significativa en la subescala cognitiva (no en las demás subescalas) escala GBS (Gottsfries-Brane-Steen).</p> <p>- <u>SEGURIDAD</u>: No hubo diferencias significativas en cuanto a R.A, 76% con memantina y 74% con placebo sufrieron alguna RA. En cuanto a las RA severas, 23% con memantina y 26% con placebo. Las RA serias observadas más frecuentemente fueron eventos cerebrovasculares (probablemente relacionados con la patología).</p>	<p><u>ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS</u>: en el ITT análisis se incluyeron 288 pacientes en lugar de los 321 aleatorizados, únicamente se incluyeron aquellos que tenían alguna medida de eficacia.</p> <p>¿Qué significado clínico tiene una mejora de 2 puntos en la escala ADAS-cog? No hubo diferencias significativas en la escala CIBIC-plus. La memantina no está aprobada para su utilización en la demencia vascular.</p> <p>La escala ADAS-cog es específica para valorar pacientes con enfermedad de Alzheimer.</p>
<p>MRZ-9202 (Discusión científica de la EMEA)</p> <p>(7) Wilcock G.. 6<sup>th</sup> International Springfield Symposium on Advances in Alzheimer Therapy,2000.</p>	<p>EC multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado frente a placebo.</p> <p>OBJETIVO: evaluar la eficacia y seguridad de memantina en el Tto de la demencia vascular leve a moderada.</p> <p>CRITERIOS DE INCLUSIÓN: pacientes no institucionalizados con edad <math>\geq</math> 50 años con diagnóstico probable de demencia vascular leve a moderada.</p> <p>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN: pseudodemencia depresiva, así como otras formas de demencia.</p> <p>END-POINTS PRINCIPALES: Escalas ADAS-cog y CGI-C.</p> <p>END-POINTS SECUNDARIOS: escalas GBS, NOSGER(Nurses's Observation Scale for Geriatric Patients), MMSE (Mini Mental State Examination).</p>	<p>N=579 aleatorizados, 464 completaron la fase doble ciego y 396 la fase abierta</p> <p>- Placebo</p> <p>- Memantina</p> <p>Semana 1: 5mg/día.</p> <p>Semana 2: 10mg/día</p> <p>Semana 3: 15mg/día</p> <p>Posteriormente: 20mg/día.</p> <p>Duración: 28 semanas</p> <p>Duración de la fase abierta: 24 semanas.</p>	<p><u>Escala ADAS-cog</u>: mejora de 1,75-2 puntos estadísticamente significativas a favor de memantina. La mejora cognitiva fue mayor en aquellos pacientes con bajas puntuaciones en el MMSE&lt;15 puntos y en aquellos sin macrolesiones en los TC/MRI.</p> <p><u>Escala CGI-C</u>: no se observaron diferencias estadísticamente significativas.</p> <p><u>END-POINTS SECUNDARIOS</u>: hubo diferencias significativas para la dimensión de memoria de la escala NOSGER.</p>	

## Resumen de las escalas empleadas para la valoración de la eficacia en los distintos ensayos clínicos

Resultado medido	Nombre de la escala	Interpretación de la Escala	Puntuación de la escala
<b>Test Cognitivos</b>			
ADAS-Cog	Alzheimer's Disease Assessment Scale	11 test individuales: habilidad en lenguaje hablado, comprensión lenguaje hablado, recordar instrucciones, dificultad para encontrar palabras, seguimiento de ordenes, nombrar objetos, dibujar, "ideational praxis", orientación, recordar palabras, reconocer palabras.	Entre 0-70 puntos. A más puntuación indica un mayor deterioro..
SIB	Severe Impairment Battery	Valora 51 "items": integración social, memoria, lenguaje, habilidad visual-espacial, atención, praxis y construcción.	Entre 0-100 puntos.. A menor puntuación mayor mejoría.
MMSE	Mini-Mental State Examination		Entre 0-30 puntos. Mayor puntuación indica una mejor función.
<b>Test Funcionales</b>			
ADCS-ADL	Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living	Cada "item" consiste en una serie de cuestiones que valoran la habilidad de llevar a cabo actividades diarias, va desde la total independencia a la imposibilidad total.	
ADCS-ADLsev	Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living modificada para demencia severa	Subgrupo de la anterior que valora 19 "items".	Entre 0-54 puntos. 54 representa el resultado óptimo.
FAST	Functional Assessment Staging scale	Mide la magnitud del deterioro progresivo funcional identificando incapacidades progresivas.	Se clasifican 7 estadios. Normal (estadio 1), demencia severa (estadio 7). Tiene 5 subestadios en el 6 correspondientes a la incapacidad individual de vestirse, bañarse, manipular mecanismos, higiene personal en el baño, de contener orina y heces. El estadio 7 tiene 6 subestadios (pérdida del habla, deambulación, y otras capacidades motoras)
BGP	Behavioural Rating Scale for Geriatric Patients	La enfermera evalúa trastornos del comportamiento de los pacientes geriátricos. Es un instrumento para medir capacidades funcionales y trastornos de comportamiento. Contiene 4 subescalas y consiste en 35 items. Se utiliza la subescala más amplia "care dependence" para valorar la capacidad de realizar actividades cotidianas.	
NOSGER	Nurse's Observational Scale for Geriatric Patients	Contiene 30 "items" de comportamiento cada uno se mide hasta 5 puntos según la frecuencia con que se dan. Se resumen en 6 clases: memoria, actividades instrumentales de la vida diaria, autocuidados, humor, comportamiento social y alteraciones del comportamiento).	
D-Scale		Evalúa descriptivamente actividades de comportamiento y funcionamiento en pacientes geriátricos dementes. Miden la dependencia de los pacientes en 16 variables funcionales (habilidad para permanecer de pie, habilidad para moverse, para lavarse, para darse una ducha, para vestirse etc..)	La enfermera valora el deterioro del paciente en una escala de 1 a 6.
<b>Medidas de Comportamiento</b>			
NOSIE	Nurses Observation Scale for Inpatient Evaluation	Mide comportamiento de pacientes psiquiátricos. 30 "items" de comportamiento y frecuencia de su presencia. Hay subescalas para competencia social, interés social, irritabilidad etc.	Un aumento de los valores indica una mejoría
<b>Medidas Globales</b>			
CIBIC-Plus	Clinician's Interview-Based Impression of Change.	Mide los cambios globales totales con relación al basal. Valora globalmente 4 áreas: general, cognitiva (valorada por entrevista con el paciente), comportamiento (valorada separadamente por entrevista con paciente y cuidadores) funcional o actividades cotidianas (valorada con entrevista con los cuidadores).	Todos los pacientes se valoran con 4 puntos al inicio. Escala 1-7: 1="mucho mejor", 4="sin cambios", 7="mucho peor".
GDS	Global Deterioration Scale	Contiene 7 posibles estadios. Mide la capacidad total cognitiva y	Mayor estadio significa un mayor empeoramiento.



		funcional en base a la observación del paciente y datos de los cuidadores.	
CGI-C	Clinical Global Impression of Change.	Escala global que valora todos los dominios del paciente comparándolo con el estado basal. Es conducido por el mismo clínico que observa los cambios del paciente.	Escala de 7 puntos. 1= very much improved; 4=no change, 7=very much worse.
<b>Medidas de alteraciones neuropsiquiatras</b>			
NPI	Neuropsychiatric Inventory	Tiene 12 "items" y se basa en información del cuidador en relación al comportamiento del paciente y el "distress" asociado que presenta el propio cuidador.	Escala de 0-144 para la medida del paciente y de 0-60 puntos para el "distress" del cuidador. El valor 0 indica el caso óptimo.
<b>Medida del empleo de recursos</b>			
RUD	Resource Utilization in Dementia	Mide la carga sobre el cuidador y datos económico-sanitarios	