

## Sumario:

## Pág.

1. Terapia antiagregante dual en prevención secundaria de acontecimientos aterotrombóticos e ictus..... 1
2. Tratamiento combinado con inhibidores de la Colinesterasa y Memantina para la enfermedad de alzheimer ..... 5

## TERAPIA ANTIAGREGANTE DUAL EN PREVENCIÓN SECUNDARIA DE ACONTECIMIENTOS ATEROTROMBÓTICOS E ICTUS

**Almansa Martín MJ\*, Carvajal Vogtschmidt N\*, Gómez de Nova AI\*\*, Torromé Llistó M\*\***  
**\*Médico de Medicina Familiar y Comunitaria. \*\*Farmacéutica de Atención Primaria.**  
**Gerencia de Atención Integrada de Ciudad Real.**

*La duración óptima de la doble antiagregación plaquetaria, que combina ácido acetilsalicílico y un inhibidor del receptor de adenosina bifosfato (ADP), en prevención secundaria tras un síndrome coronario agudo está todavía por definir. Las guías de práctica clínica no establecen límites concisos tras una intervención coronaria percutánea con implantación de un stent. Estudios publicados recientemente y ensayos clínicos que se encuentran en marcha, evalúan diferentes pautas de duración de la doble terapia antiagregante y pretenden determinar si la duración prolongada de este tratamiento tiene beneficios clínicos. Por otra parte, otros estudios evalúan la adecuación de la terapia antiagregante dual en pacientes con ictus.*

### INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte en la población española de más de 30 años; entre ellas la enfermedad arterial coronaria es la manifestación más prevalente, y se asocia a alta morbi-mortalidad. Por este motivo, es prioritario para las administraciones y profesionales sanitarios llevar a cabo actividades encaminadas a la prevención de las mismas<sup>1,2,3</sup>.

El objetivo de la prevención secundaria es evitar la aparición de nuevos eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad coronaria establecida u otra enfermedad arteriosclerótica (cerebrovascular o arteriopatía periférica), que ya han sufrido un evento previo<sup>3</sup>.

Los antiagregantes plaquetarios son uno de los pilares

fundamentales del tratamiento farmacológico de estos pacientes<sup>4</sup>.

En los primeros meses tras un síndrome coronario agudo (SCA), la terapia combinada ácido acetilsalicílico (AAS) + inhibidor del receptor P2Y12 del ADP (clopidogrel, prasugrel y ticagrelor) ha demostrado reducir eventos isquémicos. La duración del tratamiento con esta asociación se debe establecer en función de diversos factores: riesgo de sangrado, tipo de SCA, tipo de stent implantado, etc. A largo plazo, el tratamiento de elección es el AAS a dosis bajas, de forma indefinida<sup>3</sup>.

En la práctica clínica se tiende a cronificar la prescripción del segundo fármaco antiagregante, a pesar de que la terapia antiagregante dual más de 12 meses no está avalada por la evidencia científica.

El empleo prolongado de doble antiagregación (**en SCA e ictus**) presenta varias limitaciones, entre las que destacan un aumento del riesgo de sangrado y la falta de adherencia al tratamiento por parte de los pacientes.

El objetivo de este boletín es revisar las recomendaciones actuales y recopilar la evidencia disponible sobre la duración óptima del doble tratamiento antiagregante en prevención secundaria de eventos aterotrombóticos y sobre el papel de la misma en la prevención de eventos cerebrovasculares.

## RECOMENDACIONES DE LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

### SÍNDROME CORONARIO AGUDO SIN ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST (SCASEST): Infarto de miocardio sin elevación del segmento ST / Angina inestable.

La última recomendación de la **Sociedad Europea de Cardiología** para el manejo del SCA en pacientes que no presentan elevación del segmento ST<sup>5</sup>, referente a la duración del tratamiento con fármacos antiplaquetarios orales, es la siguiente:

- Se debe añadir un inhibidor del receptor P2Y<sub>12</sub> al AAS lo antes posible y mantenerlo durante 12 meses, excepto cuando haya contraindicaciones, como riesgo excesivo de sangrado.

La Guía del **Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica (NICE)**, de Prevención Secundaria en Pacientes que han sufrido un infarto agudo de miocardio<sup>6</sup> (IAM) recomienda para pacientes sin elevación del segmento ST, las siguientes opciones de doble antiagregación por un periodo máximo de 12 meses:

- **AAS + clopidogrel**, independientemente del tratamiento.
- **AAS + ticagrelor** como otra opción de tratamiento en estos pacientes. También recomendado para pacientes con angina inestable (AI).

El **Colegio Americano de Cardiología (ACCF)** y la **Asociación Americana del Corazón (AHA)** recomiendan en la última actualización de su Guía<sup>7</sup> en pacientes con angina inestable o infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST):

- AAS indefinidamente y **clopidogrel** o **ticagrelor** como máximo 12 meses, en pacientes con tratamiento médico, sin implantación de stent.
- Pacientes a los que se les ha implantado un stent, AAS indefinidamente y **clopidogrel, prasugrel, o ticagrelor**:
  - o al menos 12 meses en pacientes con stent farmacológico.
  - o Hasta 12 meses en pacientes con stent metálico.

### SÍNDROME CORONARIO AGUDO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST (SCACEST): Infarto de miocardio con elevación del segmento ST.

En octubre de 2012 se publicó la guía de práctica clínica de la **Sociedad Europea de Cardiología** para el manejo de pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST)<sup>8</sup>. Sus recomendaciones en cuanto a duración de la doble antiagregación plaquetaria, que combina **AAS y un inhibidor del receptor de ADP** son:

- Pacientes que se someten a angioplastia primaria: hasta 12 meses.
- Pacientes que se someten a fibrinólisis: hasta 12 meses, aunque los datos disponibles corresponden sólo a 1 mes.

- Pacientes que no hayan recibido tratamiento de reperfusión: por lo menos 1 mes y hasta 12 meses.
- Pacientes portadores de un stent 9-12 meses, a la espera de tener resultados clínicos de los estudios en curso, con un mínimo estricto de:
  - o 1 mes para stent convencional,
  - o 6 meses para stent farmacológico.

El **NICE**<sup>6</sup>, recomienda en pacientes con IAMCEST, la doble antiagregación con:

- **AAS + clopidogrel** en:
  - o Pacientes a los que se les ha implantado un stent (metálico o recubierto), por un periodo máximo de 12 meses.
  - o Pacientes que han recibido exclusivamente tratamiento médico, con o sin reperfusión, con un agente fibrinolítico, durante al menos 1 mes (y hasta un máximo de 12).
- **AAS + ticagrelor** en:
  - o Pacientes sometidos a una intervención coronaria percutánea (ICP), por un periodo máximo de 12 meses, como otra opción de tratamiento.

La doble antiagregación **AAS + prasugrel** estaría indicada según el **NICE**<sup>9</sup> en pacientes con SCA a los que se les somete a una ICP cuando:

- o es necesaria una ICP urgente en un IAMCEST,
- o durante el tratamiento con clopidogrel ha tenido lugar una trombosis por stent,
- o en diabéticos,
- o pacientes con IAMSEST o AI.

Las principales recomendaciones del 2013 del **ACCF/AHA** para el tratamiento del IAMCEST<sup>10</sup>, son:

- En el caso de ICP primaria se recomienda el uso de AAS indefinidamente y **clopidogrel, prasugrel** (no en pacientes con historia de accidente vascular cerebral establecido o transitorio) o **ticagrelor**, 12 meses tanto cuando se hayan implantado stents recubiertos como no recubiertos.
- En pacientes que reciben fibrinólisis, el AAS debe continuarse indefinidamente y el **clopidogrel** durante al menos 14 días y hasta 12 meses.

## ACTUALIZACIÓN DE LA EVIDENCIA DISPONIBLE

Las últimas guías de práctica clínica recomiendan la ICP como método electivo de reperfusión (en pacientes con IAMCEST)<sup>1</sup> y destacan la preferencia de utilización de stents farmacológicos frente a metálicos. Es en estos pacientes portadores de stents farmacológicos en los que se plantean más dudas en cuanto a la duración de la doble terapia antiagregante.

Están en marcha varios estudios (DTAP, ISAR-SAFE, SCORE, OPERA) que analizan diferentes pautas de duración del tratamiento y cuyos resultados, una vez estén disponibles, aportarán más luz a este importante aspecto<sup>11</sup>.

También será necesario evaluar, ya que todavía no hay datos al respecto, cuál será la duración óptima del tratamiento con los nuevos inhibidores del receptor de ADP: prasugrel y ticagrelor<sup>11</sup>.

En la tabla 1 se resumen los últimos ensayos clínicos aleatorizados (ECA) publicados, que estudian la duración óptima de la doble terapia antiagregante oral en pacientes sometidos a una ICP.

**Tabla 1. Principales Estudios referentes a la duración de la doble antiagregación plaquetaria.**

ESTUDIO	CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO	RESULTADOS
EXCELLENT <sup>12</sup> 2012	ECA. <b>1443 pacientes.</b> Pacientes a los que se les implanta un SLF y doble terapia antiagregante (AAS + clopidogrel) durante <b>6 meses frente a 12 meses</b> , con una segunda aleatorización a stent liberador de everolimus vs sirolimus. <u>Variable principal:</u> Muerte cardiovascular, IAM o revascularización dirigida por isquemia del vaso principal.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>La pauta corta (6 meses) resultó no inferior a la estándar (12 meses)</b> en la variable principal del estudio a los 12 meses. Se evidenció una tendencia a más trombosis del stent con la pauta de 6 meses (0,9 frente a 0,1%; HR=6,02; IC95%, 0,72–49,96; p=0,10).</li> <li>• <b>La incidencia de efectos adversos fue similar con ambas pautas</b> de tratamiento entre los pacientes con stents con everolimus, lo que respalda la idea de que <b>la duración de la doble terapia antiagregante podría ser diferente según el tipo de SLF empleado.</b></li> </ul>
RESET <sup>13</sup> 2012	ECA. No inferioridad. <b>2117 pacientes.</b> Pacientes con enfermedad coronaria revascularizada percutáneamente aleatorizados a recibir: 1) implante de stent liberador de zotarolimus y doble antiagregación (AAS + clopidogrel) durante <b>3 meses</b> , 2) implante de un stent farmacoactivo (diferentes tipos) y doble antiagregación durante <b>12 meses.</b> <u>Variable principal:</u> muerte cardiovascular, IAM, trombosis del stent, revascularización del vaso tratado y sangrado a 1 año.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La incidencia del evento principal fue 4.7% en ambos grupos de tratamiento. Por tanto, <b>el régimen de 3 meses de doble antiagregación alcanzó el criterio de no inferioridad con respecto al tratamiento estándar</b> (diferencia 0.0%; IC95%: -2.5 a 2.5; p=0.84; p&lt;0.001 para la comparación de no-inferioridad).</li> <li>• Tampoco hubo diferencias significativas en otros eventos compuestos, tales como el combinado de muerte, infarto y trombosis del stent o el de muerte cardiovascular e infarto de miocardio, ni en los respectivos componentes individuales.</li> </ul>
PRODIGY <sup>14</sup> 2012	ECA abierto y multicéntrico. <b>2013 pacientes.</b> Pacientes tratados con stent metálico, stent liberador de paclitaxel, everolimus o zotarolimus y doble antiagregación (AAS + clopidogrel) en régimen de <b>24 meses frente a 6 meses.</b> <u>Variable principal:</u> Muerte por cualquier causa, IAM o ictus.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Existe un riesgo similar en las dos terapias en la variable compuesta HR=0.98; IC95% 0.74-1.29, mortalidad total (HR= 1.00, IC95% 0.72-1.40) o mortalidad más infarto (HR = 1.07; IC95% 0.80-1.43).</li> <li>• El riesgo de sangrado fue superior para el grupo tratado durante 24 meses. En resumen : <b>2 años de terapia antiagregante dual no fue más efectiva que 6 meses de tratamiento tras la colocación de stent</b> en la reducción de eventos isquémicos, <b>duplicando la tasa de sangrado mayor.</b></li> </ul>
OPTIMIZE <sup>15</sup> 2013	ECA abierto y multicéntrico. No inferioridad. <b>3119 pacientes.</b> Pacientes con enfermedad coronaria que se someten a ICP con stent liberador de zotarolimus, durante <b>3 meses frente a 12 meses.</b> Terapia antiagregante: AAS + clopidogrel. <u>Variable principal:</u> NACCE (muerte por cualquier causa, IAM, ictus y hemorragias mayores).	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sin diferencias significativas en el objetivo principal NACCE (HR = 1.03; IC95% 0.77-1.38), ni en los componentes de esta variable primaria (muerte, infarto) ni en los objetivos secundarios. El análisis por subgrupos no mostró diferencias según la duración de la terapia DAPT en los subgrupos de mayor riesgo: diabetes, antecedentes de SCA, enfermedad de múltiples vasos o lesiones en bifurcación. Por tanto en el tipo de pacientes estudiado y con stents de zotarolimus, <b>3 meses de terapia antiagregante dual no es inferior a 12 meses</b> para el objetivo principal NACCE, y no aumenta significativamente el riesgo de trombosis del stent.</li> </ul>
ARCTIC-INTERRUPTION <sup>16</sup> 2014 (continuación del ensayo ARCTIC - Monitoring)	ARCTIC: ECA prospectivo, abierto y multicéntrico, de brazos paralelos y doble aleatorización. 2440 pacientes con implantación de SLF aleatorizados a recibir tratamiento ajustado según función plaquetaria o tratamiento convencional. <b>1259 pacientes</b> , procedentes del ARCTIC en tratamiento con clopidogrel o prasugrel + AAS aleatorizados a interrumpir la DAPT (seguimiento de <b>1 año</b> ) o continuar <b>6-18 meses más.</b> <u>Variable principal:</u> Muerte, IAM, ictus, trombosis del stent y revascularización urgente.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La variable principal se produjo en un 4% de los pacientes tanto del grupo continuación como del grupo interrupción (HR= 1.17 IC95% 0.68-2.03).</li> <li>• Se produjo sangrado mayor (criterios STEEPLE) más frecuentemente en el grupo de continuación (1 %) que en el grupo de interrupción (&lt; 0,5%) ; HR= 0.15; IC95% 0.02-1.20, p=0.073. <b>No hay beneficio de la terapia dual más allá de un año después de la colocación del stent</b> en pacientes que no han experimentado un evento adverso en el primer año.</li> </ul>

SLF: Stent Liberador de Fármaco; DAPT: doble antiagregación plaquetaria; ICP: Intervención Coronaria Percutánea; NACCE: Eventos Clínicos y Cerebrales Adversos Netos.

Estos ensayos clínicos aportan evidencia en cuanto a la posibilidad de reducir el tiempo de doble antiagregación que actualmente recomiendan las guías de práctica clínica (12 meses) tras la implantación de un stent. Es necesario que las próximas actualizaciones de las guías reevalúen estos resultados.

## ¿ESTÁ INDICADA LA DOBLE ANTIAGREGACIÓN EN PREVENCIÓN DEL ICTUS ISQUÉMICO Y ACCIDENTE ISQUÉMICO TRANSITORIO?

A pesar de los resultados favorables en la cardiopatía isquémica, el uso de la doble antiagregación plaquetaria no es extrapolable al ictus isquémico.

### **AAS + Clopidogrel**

En ficha técnica<sup>17</sup>, clopidogrel en asociación con AAS, tiene indicación de prevención de eventos aterotrombóticos y tromboembólicos (incluyendo accidente cerebrovascular) en pacientes con fibrilación auricular y al menos un factor de riesgo para acontecimientos vasculares, que no sean candidatos a anticoagulación y presenten un índice hemorrágico bajo.

En personas con accidente isquémico transitorio (AIT) recurrente o ictus con diabetes u otros factores de riesgo, no se observaron diferencias significativas en la variable principal (ictus isquémico, IAM, muerte vascular y rehospitalización por isquemia aguda) ni en cada una de las variables por separado cuando se administró terapia combinada frente a monoterapia.

Sin embargo se detectó un aumento del riesgo de complicaciones hemorrágicas graves (gastrointestinal e intracraneal) en el grupo de terapia combinada<sup>18</sup>. (Estudios MATCH, CHARISMA, FASTER, SPS3).

Un reciente metanálisis<sup>19</sup> que analiza la eficacia y seguridad de diferentes tratamientos antiplaquetarios para prevenir ictus en pacientes de alto riesgo (pacientes con enfermedad cardiovascular), sugiere que la terapia dual, aspirina + clopidogrel, se debería investigar más, como estrategia para disminuir los ictus recurrentes.

**AAS + DPLR** (dipiridamol de liberación retardada: no disponible en España).

La guía NICE<sup>20</sup> de prevención de eventos vasculares oclusivos, en su última actualización, recomienda esta asociación como una opción en:

- Pacientes que han sufrido un AIT.
- Pacientes con ictus isquémico sólo si hay intolerancia o contraindicación al clopidogrel.

En esta nueva versión ya no se limita a 2 años la duración del tratamiento tras el último evento.

La guía SIGN<sup>21</sup> en su actualización de junio de 2013 propone las 2 alternativas: clopidogrel solo o AAS+DPLR tras un ictus isquémico/AIT sin límite de tiempo en la duración del tratamiento.

## BIBLIOGRAFÍA

1. F. Marín, O. Díaz-Castro, J. M Ruíz-Nodar, B. García de la Villa, A. Sionis, J. López, A. Fernández-Ortiz y M. Martínez-Sellés. Actualización en cardiopatía isquémica y cuidados críticos cardiológicos. Rev Esp Cardiol 2014; 67: 120-6.
2. Guía de Práctica Clínica de la ESC para el manejo del síndrome coronario agudo en pacientes sin elevación persistente del segmento ST. Rev Esp Cardiol. 2012; 65: 173.e1-e55.
3. Antiagregación en prevención primaria y secundaria. Sacylite 2007; 1.
4. Tratamiento antitrombótico combinado: controversias. INFAC 2007; 15.
5. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. European Heart Journal 2011; 32: 2999-3054.
6. Secondary prevention in primary and secondary care for patients following a myocardial infarction. NICE 2013. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/CG172>.
7. ACCF/AHA Focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update). Circulation 2012; 126: 875-910.
8. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. European Heart Journal(2012); 33: 2569-2619.
9. Prasugrel with percutaneous coronary intervention for treating acute coronary syndromes (review of technology appraisal guidance 182). NICE 2014. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta317>.
10. 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction. Circulation 2013; 127: 529-555.
11. J. L. Ferreira, G. Roura, J.A. Gómez-Hospital y A. Cequier. Antiagregación oral en intervencionismo coronario percutáneo: fármacos disponibles y duración de la terapia oral. Rev Esp Cardiol 2013; 13 Supl B: 16-23.
12. Gwon HC1, Hahn JY, et al. Six-month versus 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents: the Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study. Circulation 2012; 125: 505-13.
13. Kim BK, Hong MK, Shin DH, et al. A new strategy for discontinuation of dual antiplatelet therapy: the RESET Trial (REal Safety and Efficacy of 3-month dual antiplatelet Therapy following Endeavor zotarolimus-eluting stent implantation). J Am Coll Cardiol 2012; 60:1340-8.
14. Valgimigli M, Campo G, Monti M, et al. Short- versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial. Circulation 2012; 125: 2015-26.
15. Feres F, Costa RA, Abizaid A, et al. Three vs twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: the OPTIMIZE randomized trial. JAMA 2013; 310: 2510-12.
16. Collet JP, et al. Dual-antiplatelet treatment beyond 1 year after drug-eluting stent implantation (ARCTIC-Interruption): a randomised trial. The Lancet 2014. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60612-7.
17. Ficha técnica de clopidogrel. Iscoverl®. Sanofi Aventis. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000175/WC500036983.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000175/WC500036983.pdf).
18. Prevención primaria y secundaria del ictus. Bolcan 2013; 4.
19. Gouya G1, Arrich J, Wolzt M, Huber K, Verheugt FW, Gurbel PA, Pirker-Kees A, Siller-Matula JM. Antiplatelet treatment for prevention of cerebrovascular events in patients with vascular diseases: a systematic review and meta-analysis. Stroke 2014; 45: 492-503.
20. Clopidogrel and modified-release dipiridamol for the prevention of occlusive vascular events. NICE technology appraisals 210. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta210>.
21. Antithrombotics: indications and management. SIGN 2013. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN129.pdf>

# TRATAMIENTO COMBINADO CON INHIBIDORES DE LA COLINESTERASA Y MEMANTINA PARA LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Pérez Franco B, \*Turabián Fernández JL  
CS La Estación (Talavera de la Reina); \*CS El Polígono (Toledo)

Actualmente no está demostrado que se puedan alcanzar resultados clínicamente significativos con el tratamiento específico combinado de la Enfermedad de Alzheimer. Cabe plantear la retirada de cualquier fármaco específico para la EA si no se objetiva -a juicio del médico y la familia- una respuesta clínicamente satisfactoria al tratamiento en los primeros meses de su uso.

## INTRODUCCIÓN

Los antagonistas del ácido N-metil-D-aspartico (memantina) y los inhibidores de la acetil-colinesterasa (IACE) son las únicas clases de fármacos aprobadas para el tratamiento de la demencia. La figura 1 muestra la evolución de su consumo y la figura 2, el porcentaje de pacientes en monoterapia y en

evidencia para el uso del tratamiento combinado de IACE y memantina en la Enfermedad de Alzheimer (EA) en comparación con la monoterapia con memantina o con IACE.

## LO QUE DICEN LAS GUÍAS

En la guía del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, revisada en noviembre de 2013,<sup>1</sup> pero apoyada en bibliografía que no va más lejos del 2008, se recomienda la adición de memantina a donepezilo sólo en pacientes con EA **moderada-grave**, pero no en **leve-moderada** (grado B de SIGN en ambas recomendaciones).

Por el contrario, el comité de la guía NICE<sup>2</sup>, revisada en abril de 2014, concluye que no puede recomendarse el tratamiento combinado de memantina e IACE por falta de pruebas de eficacia clínica adicional a la monoterapia con memantina.

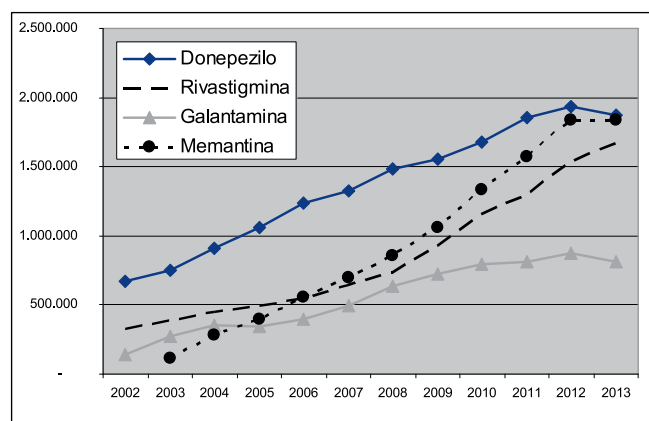
## PRINCIPALES ENSAYOS

- Los ensayos clínicos publicados, aunque han mostrado algunas contradicciones, no logran mostrar con firmeza un equilibrio eficacia/seguridad apropiado del tratamiento combinado. En 2004 se publicó un estudio de 6 meses de duración que mostró pequeños beneficios de la terapia combinada: A nivel cognitivo, 3 puntos menos en la *Severe Impairment Battery* (SIB), escala de 100 puntos, y a nivel funcional, 1-2 puntos menos en el grupo de intervención que en el placebo en la *Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Inventory* (ADCS-ADL19). No se encontró un aumento de efectos secundarios añadidos en el grupo de tratamiento continuado.<sup>3</sup>

- En un estudio posterior los pacientes en tratamiento con un IACE fueron aleatorizados para recibir de forma añadida memantina 20 mg/24 h o placebo. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. La terapia combinada no se asoció con un riesgo incremental de efectos adversos.<sup>4</sup>

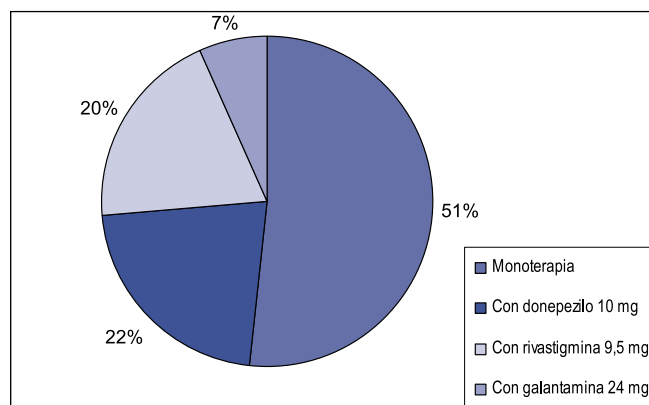
- En el estudio *Donepezil and Memantine in Moderate to Severe Alzheimer's Disease* (DOMINO), publicado en 2012<sup>5</sup>, el tratamiento combinado (donepezilo y memantina) no fue significativamente superior a donepezilo solo, con respecto a los objetivos primarios o secundarios. La adición de memantina a donepezilo, comparado con la adición de placebo de memantina a donepezilo, causó una disminución en la puntuación del *Neuropsychiatric Inventory* (NPI) mayor de 5.1 puntos (99 % CI, 0.3-9.8; p=0.006). En contraste con los resultados en el *Standardized Mini-Mental State Examination* (SMMSE) y la *Bristol Activities of Daily Living Scale* (BADLS), tanto para donepezilo como para memantina, las ventajas en lo que concierne al NPI parecieron ser más grandes en presencia del otro agente, pero estas diferencias no eran significativas (p=0.42). Según el editorial acompañante, estos resultados no apoyan la práctica habitual en Estados

Figura 1. Consumo de fármacos antialzheimer en Castilla-La Mancha 2002-2013 (en DDD)



Fuente: Digitalis.

Figura 2. Pacientes con monoterapia y tratamiento combinado



Fuente: Digitalis. Datos diciembre 2013-enero 2014.

tratamiento combinado.

Es de destacar el elevado consumo de tratamiento combinado, ya que el 49% de los pacientes tratados con memantina también lo están con IACE. Este boletín explora la

Unidos y el uso aprobado por la FDA de añadir memantina al tratamiento con donepezilo<sup>6</sup>. No obstante, para algunos analistas<sup>7,8</sup> este estudio puede presentar limitaciones metodológicas.

## REVISIONES Y META-ANÁLISIS

Las revisiones publicadas, aunque presentan visiones a veces contradictorias, tampoco logran mostrar con firmeza un equilibrio eficacia/seguridad apropiado del tratamiento combinado.

- En un meta-análisis realizado por Bond, referenciado en la guía NICE (TA217)<sup>2</sup>, se incluyeron los ensayos de Tariot<sup>3</sup> y de Porsteinsson,<sup>4</sup> y no se encontró ningún beneficio adicional con respecto a la monoterapia con memantina.<sup>9</sup>

Esto contrasta con las conclusiones de una revisión no sistemática<sup>10</sup> patrocinada por la industria que afirma que es “seguro y bien tolerado, y puede representar el actual estándar de oro para el tratamiento de la EA de moderada a grave y, posiblemente, de leve a moderada también” (pese a que memantina no está indicada en la EA leve y no existe evidencia de beneficio clínico en este grupo<sup>11</sup>).

También contrasta con un metanálisis llevado a cabo por Atri y Molinuevo<sup>12</sup> y con un estudio de cohorte del mismo autor principal<sup>13</sup>.

- Como parte de una revisión *Cochrane*, Farrimond y cols.<sup>14</sup> realizaron una revisión sistemática en la que incluyeron tres ECA en los que se comparaba la adición de memantina 28 mg diarios de liberación prolongada vs placebo en pacientes que recibían una dosis estable de cualquier IACE. Dos estudios incluyeron participantes con EA moderada-severa y el tercero, con EA leve-moderada, con datos de subgrupos para la enfermedad moderada. Los resultados evaluados a 6 meses indicaron que la adición de memantina a IACE en pacientes con EA moderada-grave tenía un efecto beneficioso pequeño aunque estadísticamente significativo en la puntuación clínica global y ningún efecto sobre la función.

Dos ensayos de tratamiento combinado de 12 meses, que reunieron los criterios de inclusión, fueron excluidos de esta revisión. El primero, aleatorizado, de 277 pacientes con EA moderada, en el que los resultados primarios fueron de imagen y en el que el 72% de los pacientes estaban tomando un IACE, fue completado en Febrero de 2.009<sup>15</sup>. Un póster<sup>16</sup> a una conferencia en Septiembre de 2.009 y la publicación del registro<sup>15</sup> en Mayo de 2010 informaron de que no hubo un beneficio significativo de la memantina en estas medidas a 12 meses. Las tasas de atrofia cerebral fueron mayores en los que tomaban la terapia combinada con respecto a los que tomaban memantina solamente<sup>16</sup>. El segundo, ensayo DOMINO<sup>5</sup>, todavía no tenía disponibles los datos.

Harrison opina que los datos del ensayo de Porsteinsson fueron polémicamente no agrupados en la revisión de Bond sobre la base de que se utilizaron diferentes sistemas de puntuación en los ensayos que ésta incluyó. Sin embargo, los análisis conjuntos en los otros dominios (globales y de comportamiento) no mostraron ningún beneficio.

En la revisión completa *Cochrane*, la estrategia de agrupar también estos datos, lo cual tampoco era metodológicamente ideal, demostró no tener ningún efecto material en los resultados, que sugieren que puede haber un pequeño beneficio a los 6 meses de añadir memantina al IACE. Sin embargo, el impacto en la impresión clínica global depende de qué estudios exactamente se incluyen, y no hay ningún beneficio en la función, por lo que su relevancia clínica no queda demostrada.

Por tanto, la información actualmente disponible de los ensayos controlados aleatorios no indica ningún beneficio del tratamiento combinado sobre la monoterapia a 1 año. Hay una serie de datos no publicados que puede todavía oscurecer importantes hallazgos clínicos negativos (sospecha de mayores tasas de atrofia cerebral en los que recibieron terapia de combinación que en los que tomaban solo memantina).

- Una revisión sistemática realizada por Muayqil y cols<sup>17</sup> cuyas conclusiones y recomendaciones para la práctica prudente parecen apropiadas a los revisores de la Universidad de York – DARE incluyó en su revisión trece estudios; cinco Ensayos Clínicos Aleatorizados (tres cegados (1.059 pacientes) dirigidos por Tariot, Porsteinsson y Howard respectivamente, dos abiertos (433 pacientes) dirigidos por Farlow y Choi respectivamente), cuatro abiertos no aleatorios (314 pacientes) dirigidos por Dantoine, Riepe, Olin y Shua-Haim respectivamente, y cuatro estudios de cohorte (1.082 pacientes) dirigidos por Schneider, López, Hartmann y Atri respectivamente. Un ECA cegado tenía un bajo riesgo de sesgo, los dos ECA cegados restantes tuvieron riesgo indeterminado. Los seis estudios abiertos tenían un alto riesgo de sesgo. En esta revisión, por fin, ya fue posible incluir los resultados del estudio de Howard (DOMINO)<sup>5</sup> cuyos resultados no estaban disponibles cuando se realizó la revisión de Bond-NICE ni la de Farrimond.

En el meta-análisis, los tamaños del efecto fueron pequeños pero estadísticamente significativos a favor del tratamiento combinado en pacientes con EA de moderada a severa en cuanto a la cognición (0.45 a 0.52,  $p < 0,0001$ ), las escalas de resultados funcionales (0,23-0,3;  $p < 0,01$ ), y el inventario neuropsiquiátrico (3.7 a 4.4,  $p < 0,0001$ ). Los resultados agrupados en esta revisión mostraron que no hubo un cambio estadísticamente significativo en las medidas de resultado continuas de la cognición en pacientes con demencia de leve a severa. No se identificaron diferencias significativas en las tasas de eventos adversos ¿Son cambios importantes a nivel clínico o simplemente representan cambios en las puntuaciones sin realmente afectar al paciente o la familia? Jaeschke et al.<sup>18</sup> proporcionan una definición de lo que se conoce como el MCID: “La menor diferencia en la puntuación en el dominio de interés que los pacientes perciben como beneficioso y que obligaría, en ausencia de efectos secundarios molestos y un costo excesivo, a un cambio en el manejo del paciente”. En cuanto a cada uno de los ECA cegados, nos encontramos con que el estudio de Howard et al.<sup>5</sup> es el único estudio que derivó un MCID de su propia población, mientras que los otros dos utilizaron el CIBIC -Plus como indicador del impacto clínico, y sólo. En esta revisión, sólo el ensayo DOMINO observó a pacientes durante 1 año. En resumen, se observó un efecto en pacientes con AD de moderada a severa; sin embargo, creemos que este resultado debe interpretarse con cautela, debido a las sospechas sobre el peso de uno de los estudios y el hecho de que no se alcanzó el MCID a pesar de una mejora estadísticamente significativa en una escala en otro estudio. Aunque hubo cambios estadísticamente significativos a favor de la terapia combinada en la EA moderada a grave, existe heterogeneidad en las escalas y las características del paciente. No se puede hacer en este momento una recomendación de uso del tratamiento combinado de memantina con un IACE para reducir el deterioro de la cognición o la función en los pacientes con cualquier tipo de demencia, incluyendo la EA.

- Una revisión sistemática de los diversos IACE en comparación con placebo en pacientes con EA encontró que el cambio medio estaba por debajo del consenso, de 4, propuesto por la FDA para el MCID, según lo medido por la

ADAS-cog, oscilando entre 1,5 y 3,9 puntos<sup>19</sup>. A pesar de este interesante hallazgo, los IACE son apreciados y utilizados de forma rutinaria; así, determinar cuál sería exactamente un MCID apropiado sigue siendo difícil de alcanzar.

Molino y cols<sup>8</sup> responden a algunos autores que muestran que se alcanzó alguna mejoría y/o se retrasó el empeoramiento que “el análisis de los ECA que hemos revisado no confirma tal efecto y el estudio DOMINO no muestra beneficios significativos de la combinación de donepezilo y memantina sobre donepezilo solo”. Fueron comunicadas conclusiones opuestas para los dominios de la cognición, funciones diarias y el estado global en un metanálisis post hoc<sup>13, 20</sup>

## LA AGENCIA EUROPEA DEL MEDICAMENTO RECHAZÓ AUTORIZAR LA COMBINACIÓN DE MEMANTINA CON DONEPEZILO

La Agencia Europea del Medicamento recientemente rechazó autorizar la combinación de memantina con donepezilo <sup>21</sup>, en su reunión del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de octubre de 2012, Los motivos por los que se rechazó fueron los siguientes :”El Comité expresó su preocupación de que los estudios presentados por la empresa fabricante tuvieron resultados negativos a excepción de un estudio principal, en el que los pacientes que ya están tomando donepezilo tuvieron un mejor desempeño en las pruebas cognitivas y en actividades de la vida diaria cuando se añadió memantina al tratamiento con donepezilo. Sin embargo, debido al diseño del estudio, éste no demostró un claro beneficio del tratamiento combinado, ya que no incluyó un brazo de control para los pacientes tratados solo con memantina. El CHMP consideró que los análisis adicionales proporcionados por la empresa no resolvieron estas preocupaciones. El Comité también señaló que un estudio publicado no mostró una mejoría significativa en los pacientes que tomaron el tratamiento combinado cuando se comparó con memantina solo”. Por lo tanto, el CHMP opina que los beneficios del tratamiento combinado fijo no superan a los riesgos y recomendó que se le niegue la autorización de comercialización.

## LOS FÁRMACOS ESPECÍFICOS PARA EL ALZHEIMER TIENEN UN PAPEL MUY LIMITADO SEGÚN EL COMITÉ FARMACOECONÓMICO FRANCÉS Y LA REVISTA PRESCRIRE

La rigurosa e independiente revista francesa *Prescrire*, especializada en información farmacológica, presentó una serie de artículos comentando los fármacos específicos para la demencia en los términos que siguen. En 2011 el Comité Farmacoeconómico francés redujo la evaluación del beneficio terapéutico proporcionado por estos cuatro fármacos de “importante” a “bajo”, debido a que “aún no se había demostrado el beneficio para la salud pública de los tratamientos para la enfermedad de Alzheimer: (...) estos tratamientos solo se han evaluado en ensayos clínicos de una duración normalmente inferior a 6 meses (...), mientras que los datos sobre su impacto en salud pública, como el retraso de la necesidad de institucionalización o de la progresión a un estadio superior de gravedad, paliar la carga del cuidador, y reducir la mortalidad, son inadecuados (...)”<sup>22,23</sup>. Esto a pesar de que estos fármacos se comercializan desde finales de los 90, por lo que las compañías farmacéuticas han dispuesto de mucho tiempo para aportar datos sobre estos criterios de valoración.

El Comité también indicó que los fármacos para la enfermedad de Alzheimer no proporcionan ninguna “ventaja terapéutica”, por lo que había disminuido la evaluación del beneficio terapéutico en comparación con el tratamiento

estándar del nivel V al nivel IV (“menor”) solo cuatro años antes. Esta decisión se basó en “datos clínicos que mostraban en el mejor de los casos una eficacia modesta, basada principalmente en los cambios cognitivos a corto plazo”, así como “el riesgo de efectos adversos e interacciones farmacológicas” y “la falta de evidencias que mostraran un beneficio terapéutico a largo plazo”. El Comité recomendó que el médico que efectúe la prescripción inicial reevalúe la conveniencia de seguir el tratamiento a los seis meses, y que, al año efectúe una consulta multidisciplinar que incluya al paciente (o cuidador), al médico habitual del paciente, y un geriatra, neurólogo o psiquiatra<sup>22</sup>.

A comienzos de 2012 ningún tratamiento disponible frenaba la progresión de la enfermedad de Alzheimer. El tratamiento de estos pacientes es complejo y depende principalmente del apoyo psicosocial dirigido a mantener la independencia y mejorar la calidad de vida del paciente y sus cuidadores<sup>24</sup>.

En el mejor de los casos, los fármacos para la enfermedad de Alzheimer solo ayudan a controlar los trastornos del comportamiento y a estabilizar o mejorar ligeramente la función cognitiva en solo una minoría de pacientes<sup>25</sup>. Por tanto, es importante no causarles un daño mayor, especialmente si se evitan los efectos adversos graves potenciales de los inhibidores de la colinesterasa y de memantina.

Los efectos adversos de los inhibidores de la colinesterasa, sobre todo por sus propiedades colinérgicas, incluyen trastornos gastrointestinales (en ocasiones vómitos significativos), así como trastornos neurológicos, psiquiátricos y cardíacos. Los principales efectos adversos de memantina son trastornos neuropsicológicos, junto con efectos antimuscarínicos y dopaminérgicos. Todos estos fármacos también conllevan un riesgo significativo de interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas<sup>25</sup>.

En un número reciente *Prescrire* ha publicado su lista negra de medicamentos que deberían evitarse si se tiene en cuenta su balance riesgo/beneficio. Entre ellos se encuentran: donepezilo, galantamina, rivastigmina y memantina.<sup>26</sup>

## EL INSTITUT CATALÀ DE LA SALUT RECOMIENDA RETIRAR EL TRATAMIENTO A LAS 18 SEMANAS SI NO HAY BUENA RESPUESTA

La Comissió Farmacoterapèutica del Institut Català de la Salut<sup>26</sup> hizo unas recomendaciones, incluida la priorización del tratamiento no farmacológico para el abordaje de la EA, que podría constituir una buena guía para los médicos a la hora de tomar la decisión de prescribir un tratamiento combinado para la EA (tabla 1).

**Tabla 1 . Recomendaciones para el tratamiento de la EA**

El objetivo del tratamiento es mejorar la calidad de vida, retrasar la progresión de la enfermedad y prevenir las complicaciones.
El tratamiento se basa en medidas no farmacológicas, destinadas a evitar las situaciones que causan confusión al paciente y a estimular la función cognitiva, sensorial y funcional.
Es necesario reconsiderar la idoneidad de las medidas farmacológicas como mínimo cada 6 meses.
Hay que retirar el tratamiento con estos fármacos cuando no hay buena respuesta a las 18 semanas de iniciado el mismo, cuando aparecen efectos adversos o cuando se objetiva deterioro del paciente. La retirada debe ser progresiva.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Plan de Calidad para el SNS del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut de Catalunya; 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AIAQS Núm. 2009/07.
2. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Donepezil, Galantamine, Rivastigmine and Memantine for the Treatment of Alzheimer's Disease. NICE Technology Appraisal Guidance 217. National Institute for Clinical Excellence, 2011.
3. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, et al. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:317-24
4. Porsteinsson AP, Grossberg GT, Mintzer J, et al. 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.
5. Howard R, McShane R, Lindesay J, et al. Donepezil and Memantine for Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease. *NEJM* 2012;366(10):893-903.
6. Schneider LS. Discontinuing donepezil or starting memantine for Alzheimer's disease. *NEJM* 2012;366(10):957-9.
7. Corbett A, Francis P and Ballard C. Safety and Efficacy of Memantine Extended-Release in the Management of Alzheimer's Disease *Clinical Medicine Insights: Therapeutics Clinical Medicine Insights: Therapeutics* 2013;5 95-102.
8. 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. *Scientific World Journal*. 2013:925702.
9. Bond M, Rogers G, Peters J, et al. NIHR HTA Programme Project. Number 09/87/01. London, UK: National Institute for Clinical Excellence; 2010. The effectiveness and cost effectiveness of donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (review of TA111): a systematic review and economic model. PubMed.
10. Patel L, Grossberg GT. Combination therapy for Alzheimer's disease. *Drugs Aging* 2011; 28:539-46.
11. Schneider LS, Dagerman KS, Higgins JPT, et al. Lack of evidence for the efficacy of memantine in mild Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2011; 68:991-8.
12. 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. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2013;5 (1, article 6).
13. atri A, Shaughnessy LW, Locascio JJ, Growdon JH. Long-term course and effectiveness of combination therapy in Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*.2008;22(3):209-221.
14. Farrimond LE, Roberts E, McShane R. Memantine and cholinesterase inhibitor combination therapy for Alzheimer's disease: a systematic review. *BMJ* 2012;2(3).
15. Lundbeck Trials Clinical Trial Report Summary: Study 10112. A 1-Year randomised, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effects of memantine on the rate of brain atrophy in patients with Alzheimer's disease. Disponible en: [http://www.lundbecktrials.com/Data/PDFs/10112\\_Final%20CTRS\\_28May2010.pdf](http://www.lundbecktrials.com/Data/PDFs/10112_Final%20CTRS_28May2010.pdf).
16. Wilkinson D, Fox N, Barkhof F, et al. Evaluating the effect of memantine on the rate of brain atrophy in patients with Alzheimer's disease: a multicentre imaging study using a patient enrichment strategy. Poster Presented at: 14th International Congress of the International Psychogeriatric Association; 1-5 September 2009, Montréal, Canada: H. Lundbeck A/S, 2009
17. Muayqil T, Camiciolide R. Systematic review and meta-analysis of combination therapy with cholinesterase inhibitors and memantine in Alzheimer's disease and other dementias. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra* 2012; 2(1): 546-572.
18. Jaeschke R, Singer J, Guyatt GH. Ascertaining the minimal clinically important difference. *Cont Clin Trials*. 1989;10: 407-415.
19. Kaduszkiewicz H, Zimmermann T, Beck-Bornholdt HP, van den Bussche H. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials. *BMJ* 2005; 331:321-327.
20. Atri A, Rountree SD, Lopez OL, Doody RS. Validity, significance, strengths, limitations, and evidentiary value of real-world clinical data for combination therapy in Alzheimer's disease: comparison of efficacy and effectiveness studies. *Neurodegenerative Diseases*. 2012;10(1-4):170-174.
21. CHMP. Refusal of the marketing authorisation for Acrescent (memantine hydrochloride/donepezil hydrochloride). European Medicines Agency. 18 October 2012. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion\\_-\\_Initial\\_authorisation/human/002424/WC500134080.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002424/WC500134080.pdf)
22. HAS-Commission de la transparence "Réévaluation des médicaments indiqués dans le traitement symptomatique de la maladie d' Alzheimer. Rapport d'évaluation 14/9/11.
23. Prescrire Rédaction "Médicaments de la maladie d' Alzheimer: ASMR a la baisse" *Rev Prescrire* 2008; 28 (293): 177.
24. Prescrire Rédaction *Maladie d'Alzheimer: traitement médicamenteux Idées-Forces Prescrire* actualización de mayo de 2011.
25. Prescrire Rédaction "12-5. Paüents ayant une maladie d' Alzheimer" *Rev Prescrire* 2011; 31 (338 suppl. interactions médicamenteuses).
26. TerapICS Butlletí de la Comissió Farmacoterapèutica Núm 4. Seguiment i eventual retirada del tractament amb fàrmacs per a la malaltia d'Alzheimer. Febrer de 2013. Disponible en: [http://www.ics.gencat.cat/butlleti\\_medicaments/public/view-not.php?ID=7&idnot=58](http://www.ics.gencat.cat/butlleti_medicaments/public/view-not.php?ID=7&idnot=58)

---

### Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Martín Alcalde E, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rubio Salvador AR, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Tejada Cifuentes F, Alonso Moreno FJ, Flor García A, Lara García-Escribano S, Jiménez de Andrés E.

### Consejo Editorial:

Área de Farmacia, Comisiones de Farmacia y Terapéutica y del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Área Integrada y de las Gerencias de Atención Especializada y Primaria de Toledo. SESCAM.



Edita SESCAM - Área de Farmacia

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia. SESCAM

Avenida Río Guadiana 4. Toledo 45071. Teléfono:925/27.41.00. FAX:925/27.41.44. E-mail:burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2408

D.L.: TO-602-2012