

# Memantina para el tratamiento de pacientes con demencia tipo Alzheimer moderada a severa



**INSTITUTO NACIONAL DE SALUD**

**UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA**



PERÚ

Ministerio  
de Salud

Instituto Nacional  
de Salud



# INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

---

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA - RÁPIDA

## **Memantina para el tratamiento de pacientes con demencia tipo Alzheimer moderada a severa**

Ciudad de Lima / Perú / Diciembre de 2019

**Dr. Hans Demetrio Vásquez Soplopucó**  
**Jefe**  
**INSTITUTO NACIONAL DE SALUD**

**Dra. María Luz Miraval Toledo**  
**Directora General**  
**CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA**

**Dra. Patricia Caballero Ñopo**  
**Responsable**  
**UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA**

Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública  
Centro Nacional de Salud Pública  
Instituto Nacional de Salud  
Cápac Yupanqui 1400 Jesús María  
Lima 11, Perú  
Telf. (511) 7481111 Anexo 2207

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria fue generado en respuesta a un requerimiento del Instituto Nacional de Salud Mental “Honorio Delgado – Hideyo Noguchi”.

*El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias.*

## Autor

Adolfo Aramburu<sup>1</sup>

## Revisores

Ericson Gutiérrez<sup>1</sup>

Patricia Caballero<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

## Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

<https://web.ins.gob.pe/salud-publica/publicaciones-unagesp/evaluaciones-de-tecnologías-sanitarias>



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-NoDerivadas 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

## Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). Memantina para el tratamiento de pacientes con demencia tipo Alzheimer moderada a severa. Elaborado por Adolfo Aramburu. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, Setiembre de 2019. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria-Rápida N° 18-2019.

## TABLA DE CONTENIDO

MENSAJES CLAVE .....	7
RESUMEN EJECUTIVO .....	7
I. INTRODUCCIÓN .....	11
II. OBJETIVO .....	14
III. MÉTODO .....	14
IV. RESULTADOS.....	16
V. CONCLUSIONES .....	20
VI. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES.....	21
VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS .....	21
VIII. FINANCIAMIENTO .....	21
IX. REFERENCIAS.....	22
X. ANEXOS .....	25

## MENSAJES CLAVE

- Este documento técnico se realiza a solicitud del Instituto Nacional de Salud Mental “Honorio Delgado – Hideyo Noguchi”.
- La demencia tipo Alzheimer (DA) es la forma más común de demencia en personas de edad avanzada. En Perú se estima una prevalencia de 7,6% en población rural y 8,5% en población urbana mayor de 65 años.
- Memantina es un antagonista de los receptores N-metil-D-aspartato indicado para el tratamiento de la DA moderada y severa. Sus reacciones adversas más comunes incluyen mareos, dolor de cabeza, confusión y estreñimiento. Cuenta con aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) desde 2003 y de la European Medicines Agency (EMA) desde 2012. En Perú, cuenta con treinta y dos registros sanitarios vigentes y ocho registros con vigencia prorrogada provisional, bajo diferentes denominaciones comerciales.
- El objetivo de la ETS rápida fue describir la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de memantina para el tratamiento de pacientes con demencia tipo Alzheimer moderada a severa.
- La pregunta PICO formulada fue la siguiente, **P:** Pacientes con demencia tipo Alzheimer moderada a severa; **I:** memantina; **C:** placebo, inhibidores de la acetilcolinesterasa (galantamina, rivastigmina, donepezilo) o memantina+donepezilo; **O:** función cognitiva; actividades de la vida diaria; síntomas neuropsiquiátricos; eventos adversos y mortalidad.
- Se identificó tres revisiones sistemáticas (RS), cinco guías de práctica clínica (GPC) y una evaluación de tecnología sanitaria (ETS) que respondieron a la pregunta PICO de interés.
- En DA moderada a severa, memantina no fue superior a placebo para la mejora de la función cognitiva, actividades de la vida diaria, y reducción de síntomas neuropsiquiátricos.
- El perfil de seguridad de memantina fue similar a placebo, donepezilo, galantamina o rivastigmina para los diferentes desenlaces evaluados, incluyendo eventos adversos totales, eventos adversos serios, mortalidad, riesgo de caídas, dolor de cabeza, diarrea y vómitos.
- Una ETS recomienda el uso de memantina para el tratamiento de la DA moderada en pacientes intolerantes o con contraindicación a inhibidores de la acetilcolinesterasa, y en DA severa.
- En DA moderada a severa, tres GPC recomiendan monoterapia con memantina o inhibidores de la acetilcolinesterasa, mientras una GPC recomienda el uso combinado de memantina más un inhibidor de la acetilcolinesterasa. Otra GPC recomienda memantina en monoterapia o terapia combinada con un inhibidor de la acetilcolinesterasa, sin especificar el estadio de la enfermedad.
- Dos RS fueron consideradas como nivel de confianza medio, y la restante como nivel de confianza bajo. Cuatro GPC incluidas obtuvieron una puntuación superior al 80% en la valoración global de la calidad metodológica, mientras que la restante obtuvo una puntuación de 61%.

## RESUMEN EJECUTIVO

### INTRODUCCIÓN

Este documento técnico se realiza a solicitud del Instituto Nacional de Salud Mental “Honorio Delgado – Hideyo Noguchi”; la cual motivó la realización de la pregunta PICO por parte de médicos y especialistas de la siguiente manera, **P:** Pacientes con demencia tipo Alzheimer moderada a severa; **I:** Memantina; **C:** donepezilo, galantamina, rivastigmina o memantina+donepezilo; **O:** función cognitiva; actividades de la vida diaria; síntomas neuropsiquiátricos; eventos adversos y mortalidad.

#### a. Cuadro clínico

La demencia tipo Alzheimer (DA) es la forma más común de demencia en personas de edad avanzada, representando aproximadamente dos tercios de los casos de demencia y entre un 60-70% de los casos de deterioro cognitivo progresivo en adultos mayores. En Perú se estima una prevalencia de 7,6% en población rural y 8,5% en población urbana mayor de 65 años. La combinación de terapia farmacológica y no farmacológica constituyen los pilares básicos de tratamiento. Los medicamentos aprobados para el tratamiento de la DA incluyen: donepezilo, rivastigmina, galantamina y memantina.

#### b. Tecnología sanitaria

Memantina es un antagonista de los receptores N-metil-D-aspartato indicado para el tratamiento de la demencia tipo Alzheimer moderada y severa, cuyo mecanismo de acción se postula que está basado en un efecto antagonista no competitivo de los receptores N-metil-D-aspartato cerebrales que participan en la transmisión de señales nerviosas relacionadas con la atención, el aprendizaje, la memoria y la conducta. Las reacciones adversas más comunes incluyen mareos, dolor de cabeza, confusión y estreñimiento. Cuenta con aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) desde 2003 y de la European Medicines Agency (EMA) desde 2012, bajo la denominación comercial de Namenda®. En Perú, cuenta con treinta y dos registros sanitarios vigentes y ocho registros sanitarios con vigencia prorrogada provisional, bajo diferentes denominaciones comerciales y en presentación de tabletas de 5, 7, 10, 14 y 20 mg, y solución oral de 10 mg/ml.

### OBJETIVO

Describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de memantina para el tratamiento de pacientes con demencia tipo Alzheimer moderada a severa.



## **METODOLOGÍA**

Se realizó una búsqueda sistemática en Medline (Pubmed), The Cochrane Library y LILACS utilizando la estrategia de búsqueda descrita en el Anexo 01. Ésta se complementó con la búsqueda de evidencia en páginas institucionales de agencias gubernamentales y buscadores genéricos. Se priorizó la identificación y selección de ensayos clínicos aleatorizados controlados, revisiones sistemáticas (RS) con o sin meta-análisis (MA) de ensayos clínicos aleatorizados controlados, guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) y evaluaciones económicas (EE) de América Latina. La calidad de la evidencia se valoró usando las siguientes herramientas: AMSTAR 2 para la valoración de la calidad de RS, la herramienta propuesta por la colaboración Cochrane para ensayos clínicos y AGREE II para valorar el rigor metodológico de las GPC.

## **RESULTADOS**

Se identificó tres revisiones sistemáticas (RS), cinco guías de práctica clínica (GPC) y una evaluación de tecnología sanitaria (ETS) que respondieron a la pregunta PICO de interés.

- En pacientes con demencia tipo Alzheimer moderada a severa, memantina no fue mejor que placebo para la mejora de la función cognitiva, actividades de la vida diaria, y reducción de síntomas neuropsiquiátricos.
- El perfil de seguridad de memantina fue similar a placebo e inhibidores de la acetilcolinesterasa como donepezilo, galantamina o rivastigmina para los diferentes desenlaces evaluados, incluyendo eventos adversos totales, eventos adversos serios, mortalidad, riesgo de caídas, dolor de cabeza, diarrea y vómitos.
- Una ETS recomienda considerar el uso de memantina para el tratamiento de la demencia tipo Alzheimer moderada en pacientes intolerantes o con contraindicación a inhibidores de la acetilcolinesterasa, y en la demencia tipo Alzheimer severa.
- Tres GPC incluyen el uso de memantina en demencia tipo Alzheimer moderada a severa, al igual que inhibidores de la acetilcolinesterasa. Una GPC recomienda el uso de memantina más un inhibidor de la acetilcolinesterasa en demencia tipo Alzheimer moderada a severa, mientras que otra GPC recomienda indistintamente el uso de inhibidores de la acetilcolinesterasa o memantina en monoterapia o terapia combinada, sin especificar el estadio de la enfermedad.
- Dos RS fueron consideradas como nivel de confianza medio, y la restante como nivel de confianza bajo. Cuatro GPC incluidas obtuvieron una puntuación superior al 80% en la valoración global de la calidad metodológica, mientras que la restante obtuvo una puntuación de 61%.

## CONCLUSIONES

- En DA moderada a severa, memantina no fue superior a placebo para la mejora de la función cognitiva, actividades de la vida diaria, y reducción de síntomas neuropsiquiátricos.
- El perfil de seguridad de memantina fue similar a placebo e inhibidores de la acetilcolinesterasa como donepezilo, galantamina o rivastigmina.
- Una ETS recomienda considerar el uso de memantina para el tratamiento de la demencia tipo Alzheimer moderada en pacientes intolerantes o con contraindicación a inhibidores de la acetilcolinesterasa, y en la demencia tipo Alzheimer severa.
- Tres GPC incluyen el uso de memantina en demencia tipo Alzheimer moderada a severa, al igual que inhibidores de la acetilcolinesterasa. Una GPC recomienda el uso de memantina más un inhibidor de la acetilcolinesterasa en demencia tipo Alzheimer moderada a severa, mientras que otra GPC recomienda indistintamente el uso de inhibidores de la acetilcolinesterasa o memantina en monoterapia o terapia combinada, sin especificar el estadio de la enfermedad.
- Dos RS fueron consideradas como nivel de confianza medio, y la restante como nivel de confianza bajo. Cuatro GPC incluidas obtuvieron una puntuación superior al 80% en la valoración global de la calidad metodológica, mientras que la restante obtuvo una puntuación de 61%.

**PALABRAS CLAVES:** memantina, enfermedad de Alzheimer, evaluación de la tecnología biomédica.

## I. INTRODUCCIÓN

Este documento técnico se realiza a solicitud del Instituto Nacional de Salud Mental “Honorio Delgado – Hideyo Noguchi”. La Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) del Instituto Nacional de Salud, en el marco de sus competencias, analizó el pedido y tras la coordinación con los responsables asignados de la institución solicitante se establecieron y consensuaron los alcances de la evaluación, tales como la población de estudio, intervención, comparadores y desenlaces.

### a. Cuadro clínico

La demencia del tipo Alzheimer (DA) es una condición neurodegenerativa progresiva y fatal caracterizada por deterioro de la cognición y memoria, deterioro progresivo de la capacidad de llevar a cabo actividades de la vida diaria, y una serie de síntomas neuropsiquiátricos y de comportamiento (1).

La DA es la forma más común de demencia entre las personas de edad avanzada, y representa aproximadamente dos tercios de los casos de demencia y entre un 60-70% de los casos de deterioro cognitivo progresivo en adultos mayores (1).

A nivel global, se estima que 35 millones de personas sufren de demencia. En mayores de 60 años, la prevalencia de demencia ajustada por edad, varía entre 5- 7% en la mayoría de regiones, con una prevalencia más alta en América Latina (8,5%) (2). En Perú no existen datos de prevalencia nacional, aunque se estima una prevalencia de 7,6% en población rural y 8,5% en población urbana empleando el algoritmo de demencia 10/66 (3).

Los factores de riesgo identificados para desarrollar DA incluyen la edad avanzada, el género femenino, portar el alelo e4 de la apolipoproteína E (ApoE4), tabaquismo, antecedentes familiares de DA u otra demencia, menos años de educación formal, menores ingresos y menor status laboral (1).

Cuatro medicamentos han sido aprobados para el tratamiento de la fase de demencia en la enfermedad de Alzheimer: donepezilo, rivastigmina y galantamina (inhibidores de la acetilcolinesterasa), y memantina (antagonista de los receptores N-metil-D-aspartato) (**Tabla 1**) (4). La combinación de terapia farmacológica y no farmacológica constituyen los pilares básicos de tratamiento y ambas estrategias deben ser periódicamente revisadas, considerando la naturaleza progresiva de la enfermedad (1).

**Tabla 1. Medicamentos aprobados para la demencia tipo Alzheimer**

---

*Memantina para el tratamiento de pacientes con demencia tipo Alzheimer moderada a severa  
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 18-2019*

Principio activo	Dosis recomendada	Aprobación inicial (FDA/EMA)	Registro sanitario vigente en Perú*
Donepezilo	<b><u>Enfermedad de Alzheimer</u></b> <i>Leve a moderada:</i> 5 mg o 10 mg una vez al día <i>Moderada a severa:</i> 10 mg o 23 mg una vez al día	1996/1997	Si
Galantamina	<b><u>Enfermedad de Alzheimer</u></b> <i>Leve a moderada:</i> <i>Cápsula de liberación prolongada</i> Dosis inicial: 8 mg/día por un mínimo de 4 semanas, seguida de 16 mg/día como dosis de mantenimiento <i>Tabletas/solución oral</i> Dosis inicial: 8 mg/día por un mínimo de 4 semanas, seguida de 16 mg/día como dosis de mantenimiento. Debe intentarse un aumento a 24 mg/día después de un mínimo de cuatro semanas de mantenimiento.	2001/2002	Si (tabletas y cápsulas de liberación prolongada)
Rivastigmina	<b><u>Enfermedad de Alzheimer</u></b> <i>Leve a moderada:</i> <i>Cápsula de liberación prolongada</i> Dosis inicial: 1,5 mg dos veces al día por 2 semanas. Aumentar según tolerancia por 2 semanas secuencialmente a 3 mg dos veces al día, 4,5 mg dos veces al día y 6 mg dos veces al día <i>Parche transdérmico</i> 9,5 mg/24 horas a 13,3 mg/24 horas  <i>Severa:</i> <i>Parche transdérmico</i> 13,3 mg/24 horas	2000/1998	Si
Memantina	<b><u>Enfermedad de Alzheimer</u></b> <i>Moderada a severa:</i> <i>Tabletas</i> Dosis inicial: 5 mg una vez al día. Aumentar dosis en incrementos de 5 mg hasta una dosis de mantenimiento de 10 mg dos veces al día. <i>Solución</i> Dosis inicial: 5 mg (2,5 ml) una vez al día. Aumentar según tolerancia por 1 semana a 10 mg (5 ml). <i>Cápsula de liberación prolongada</i> Dosis inicial: 7 mg una vez al día. Aumentar según tolerancia por 1 semana hasta 28 mg en intervalos de aumento de 7 mg.	2003/2012	Si
Memantina + Donepezilo	<b><u>Enfermedad de Alzheimer</u></b> <i>Moderada a severa:</i> 28 mg de memantina + 10 mg de donepezilo	2014/No aprobado	Si

EMA: European Medicines Agency; FDA: Food and Drug Administration;

Fuente: elaboración propia en base a las referencias (5-7)

## b. Tecnología sanitaria

Memantina es un antagonista de los receptores N-metil-D-aspartato indicado para el tratamiento de la demencia tipo Alzheimer moderada y severa (8).

Su mecanismo de acción se postula que está basado en un efecto antagonista no competitivo de los receptores N-metil-D-aspartato cerebrales que participan en la transmisión de señales nerviosas relacionadas con la atención, el aprendizaje, la memoria y la conducta. No hay evidencia de que memantina prevenga o retarde la neurodegeneración en pacientes con enfermedad de Alzheimer.

Las reacciones adversas más comunes incluyen mareos, dolor de cabeza, confusión y estreñimiento. Asimismo, las condiciones que aumentan el pH de la orina pueden disminuir su eliminación por la orina, produciendo un aumento de los niveles plasmáticos.

Memantina cuenta con aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) desde el año 2003 (7) y de la *European Medicines Agency* (EMA) desde el año 2012 (6), bajo la denominación comercial de Namenda®. En Perú, cuenta con treinta y dos registros sanitarios vigentes y ocho registros sanitarios con vigencia prorrogada provisional, bajo diferentes denominaciones comerciales y en presentación de tabletas de 5, 7, 10, 14 y 20 mg, y solución oral de 10 mg/ml (5).

Según información del Observatorio de Productos Farmacéuticos de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) (9), el costo de tratamiento mensual con memantina en el sector público, sin considerar gastos de hospitalización, insumos ni fármacos coadyuvantes asciende a S/. 7,80 (Siete con 80/100 nuevos soles).

**Tabla 2.** Costos del medicamento por un mes de tratamiento.

Indicación	Nombre del medicamento*	Costo unitario (S/.)	Dosis recomendada**	Nº de pastillas al mes	Costo total (S/.)
Demencia tipo Alzheimer moderada o severa	Meanti® 10 mg	0,39	20 mg/día	60	<b>S/. 7.80</b>

\* Los precios corresponden al más bajo en el sector público

\*\* Considerando la dosis de mantenimiento

**Fuente:** Observatorio de Productos Farmacéuticos de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) (10)

## II. OBJETIVO

Describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de memantina para el tratamiento de pacientes con demencia tipo Alzheimer moderada a severa.

## III. MÉTODO

### a. Formulación de pregunta PICO

¿Cuál es el nivel de eficacia y seguridad del uso de memantina para el tratamiento de demencia tipo Alzheimer moderada a severa? (**Tabla 3**).

**Tabla 3.** Pregunta PICO.

<b>P</b>	Pacientes con demencia tipo Alzheimer moderada a severa
<b>I</b>	Memantina 20 mg o 10 mg dos veces al día
<b>C</b>	Placebo o medicamentos con registro sanitario vigente en Perú (galantamina, rivastigmina, memantina o memantina+donepezilo)
<b>O</b>	<b>Eficacia:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>○ Función cognitiva, actividades de la vida diaria, síntomas neuropsiquiátricos</li></ul> <b>Seguridad:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Eventos adversos, mortalidad</li></ul>

### b. Estrategia de búsqueda

Para la identificación de evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de memantina en el tratamiento de demencia tipo Alzheimer moderada a severa (**Tabla 3**), se construyó una estrategia de búsqueda en las bases de datos Medline, Embase, The Cochrane Library y LILACS. La fecha de búsqueda fue el 15 de octubre de 2019. Asimismo, se verificó las listas de referencias de los estudios identificados con la finalidad de incluir cualquier referencia adicional relevante.

Para la identificación de guías de práctica clínica (GPC) y evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) se desarrolló una búsqueda directa en repositorios digitales de agencias elaboradoras de estos documentos. Las estrategias de búsqueda se presentan en los **Anexos 01, 02 y 03**.

**c. Selección de evidencia y extracción de datos**

La selección de estudios en las diferentes bases de datos fue desarrollada por un solo revisor, y consideró una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes, seguida de una fase de lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas. La selección de estudios fue limitada a ensayos clínicos aleatorizados controlados y revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados controlados, con o sin meta-análisis, publicados en idioma español o inglés, sin restricción por fecha de publicación. En caso de hallar más de una revisión sistemática que reporte información sobre un mismo desenlace, se preferirá aquella que haya realizado una síntesis cuantitativa y/o incluya el periodo de búsqueda más reciente.

**d. Evaluación de calidad**

La valoración de la calidad de las fuentes de información incluidas en el presente documento técnico fue realizada por un solo revisor, empleando las siguientes herramientas metodológicas:

**Revisiones sistemáticas:** se utilizó la herramienta AMSTAR 2 (11). Esta herramienta consta de dieciséis ítems distintos, de los cuales siete ítems son considerados críticos y nueve ítems no críticos. En base a ello, la confianza en una revisión sistemática puede ser considerada alta (ninguna debilidad crítica y hasta una no crítica), media (ninguna debilidad crítica y más de una debilidad no crítica), baja (hasta una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticas) o críticamente baja (más de una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticas).

**Ensayos clínicos aleatorizados:** se valoró el riesgo de sesgo de los estudios utilizando la herramienta propuesta por la colaboración Cochrane (12), la cual incluye la evaluación de los siguientes dominios: generación de secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, cegamiento de participantes y personal, cegamiento de la evaluación de resultados, datos incompletos de resultados, reporte selectivo de desenlaces y otras fuentes de sesgo.

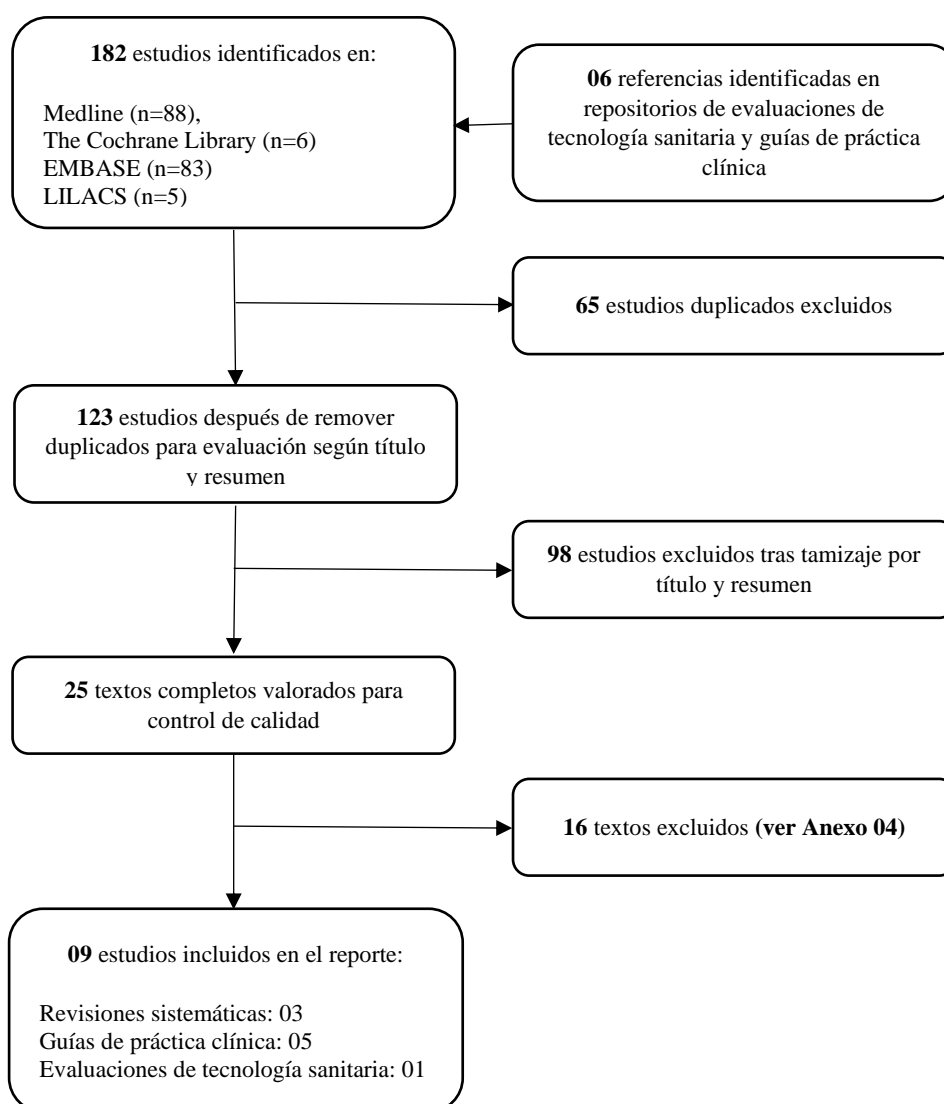
**Guías de práctica clínica:** se evaluó la calidad metodológica utilizando el instrumento AGREE II (13), compuesto por 23 ítems organizados en seis dominios: alcance y objetivo; participación

de los implicados; rigor en la elaboración; claridad de la presentación; aplicabilidad; e independencia editorial.

#### IV. RESULTADOS

##### a. Selección de estudios

**Figura 1.** Flujograma de selección de artículos.





Se identificaron tres revisiones sistemáticas (14–16), cinco guías de práctica clínica (17–21) y una evaluación de tecnología sanitaria (22), que respondieron a la pregunta PICO de interés. No se identificaron evaluaciones económicas realizadas en Perú u otros países de América Latina (**Figura 1**).

Todas las revisiones sistemáticas (RS) identificadas desarrollaron meta-análisis en red (MA-Red) para evaluar el efecto de memantina, en comparación con placebo, galantamina, rivastigmina y donepezilo (14–16). Dos RS fueron publicadas en el año 2018 (15,16), y la RS restante en el año 2019 (14). Las RS incluyeron entre 41 y 110 ensayos clínicos aleatorizados. Una RS fue financiada por un organismo gubernamental (15) y dos RS no recibieron ningún financiamiento (14,16). Las características de las revisiones sistemáticas incluidas se describen en el **Anexo 05**.

Las guías de práctica clínica (GPC) identificadas fueron publicadas entre los años 2014 y 2018. Las GPC fueron desarrolladas por la American Psychiatric Association (APA) (21), The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (17), European Federation of Neurological Societies (EFNS)/European Neurological Society (ENS) (20), el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia (18) y el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud de México (19).

La evaluación de tecnología sanitaria identificada fue desarrollada por The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) en el año 2011 (22).

## **b. Principales resultados**

### **Resultados relacionados con la eficacia**

#### ***a) Función cognitiva***

En pacientes con DA moderada a severa, memantina no fue superior a placebo para mejorar la función cognitiva evaluada mediante la escala MMSE, tanto en monoterapia (DM: 0,08; IC 95%: -1,74 a 1,78), como en terapia combinada con un inhibidor de la acetilcolinesterasa (DM: 1,23; IC 95%: -1,22 a 3,80). No se observaron diferencias significativas en la escala MMSE entre memantina, galantamina, donepezilo o memantina más un inhibidor de la acetilcolinesterasa (14).

### ***b) Actividades de la vida diaria***

En pacientes con DA moderada a severa, memantina no fue superior a placebo, donepezilo, rivastigmina, o memantina más un inhibidor de la acetilcolinesterasa en la mejoría del estado funcional evaluado mediante la escala ADCS-ADL (14).

### ***c) Síntomas neuropsiquiátricos***

En pacientes con DA moderada a severa, memantina no fue superior a placebo, donepezilo, o memantina más un inhibidor de la acetilcolinesterasa en la mejoría de síntomas neuropsiquiátricos evaluado mediante la escala NPI (14).

## **Resultados relacionados con la seguridad**

### ***a) Eventos adversos totales***

En pacientes con DA moderada a severa, el riesgo de sufrir cualquier evento adverso fue similar entre memantina 20 mg y placebo, donepezilo 10 mg y memantina 20 mg + donepezilo 10 mg (16).

### ***b) Mortalidad***

No se observaron diferencias significativas en el riesgo de mortalidad entre memantina y placebo, donepezilo, galantamina, rivastigmina o memantina más donepezilo (15).

### ***c) Eventos adversos serios***

No se observaron diferencias significativas en el riesgo de eventos adversos serios entre memantina y placebo, donepezilo, galantamina, rivastigmina o memantina más donepezilo (15).

### ***d) Riesgo de caídas***

No se observaron diferencias significativas en el riesgo de caídas entre memantina y placebo, donepezilo, galantamina, o memantina más donepezilo (15).

#### *e) Dolor de cabeza*

No se observaron diferencias significativas en el riesgo de dolor de cabeza entre memantina y placebo, donepezilo, galantamina, o memantina más donepezilo (15).

#### *f) Diarrea*

No se observaron diferencias significativas en el riesgo de diarrea entre memantina y placebo, donepezilo, galantamina, o rivastigmina (15).

#### *g) Vómitos*

No se observaron diferencias significativas en el riesgo de vómitos entre memantina y placebo, donepezilo, galantamina, o rivastigmina (15).

### **Evaluaciones de tecnología sanitaria**

Una ETS desarrollada por The National Institute for Health and Care Excellence en el año 2011, recomienda el uso de memantina para DA moderada en pacientes intolerantes o con contraindicación para recibir inhibidores de acetilcolinesterasa y para la DA severa (22).

### **Recomendaciones de uso en guías de práctica clínica**

Tres GPC recomiendan (17–19) el uso de memantina o inhibidores de la acetilcolinesterasa como donepezilo, rivastigmina y galantamina para el tratamiento de pacientes con DA moderada a severa, sin especificar alguna preferencia. Adicionalmente, la GPC del NICE (17) recomienda iniciar tratamiento con el medicamento de menor costo y la GPC de Colombia (18) recomienda valorar la respuesta clínica a los seis meses de iniciado el tratamiento. Una GPC recomienda el uso de terapia combinada de inhibidores de la acetilcolinesterasa más memantina en DA moderada o severa (20), mientras que otra recomienda indistintamente el uso de inhibidores de la acetilcolinesterasa o memantina en monoterapia o terapia combinada, sin especificar el estadio de la enfermedad (21). Las recomendaciones de las diferentes GPC se describen en el **Anexo 06**

## **Evaluaciones económicas**

No se identificaron evaluaciones económicas desarrolladas en Perú, ni en otros países de América Latina.

### **c. Evaluación de calidad**

Dos RS fueron consideradas como nivel de confianza medio (15,16), y la restante como nivel de confianza bajo (14). La ausencia de un protocolo previo fue una debilidad crítica observada en una RS (14), mientras que la ausencia de una justificación sobre el diseño de los estudios incluidos y no informar el financiamiento de los estudios primarios fueron debilidades no críticas observadas en todas las RS (14–16) (**Anexo 07a**).

Cuatro GPC incluidas obtuvieron una puntuación superior al 80% en la valoración global de la calidad metodológica, mientras que la restante obtuvo una puntuación de 61%. En el dominio de rigor de elaboración, los puntajes más altos fueron obtenidos por las GPC del NICE y de Colombia (91,1% para ambas), mientras el puntaje más bajo fue obtenido por la GPC de EFNS-ENS (66,1%). (**Anexo 07b**).

## **V. CONCLUSIONES**

- En pacientes con demencia tipo Alzheimer moderada a severa, memantina no fue mejor que placebo para la mejora de la función cognitiva, actividades de la vida diaria, y reducción de síntomas neuropsiquiátricos. El perfil de seguridad de memantina fue similar a placebo e inhibidores de la acetilcolinesterasa como donepezilo, galantamina o rivastigmina.
- Una ETS recomienda considerar el uso de memantina para el tratamiento de la demencia tipo Alzheimer moderada en pacientes intolerantes o con contraindicación a inhibidores de la acetilcolinesterasa, y en la demencia tipo Alzheimer severa.
- Tres GPC incluyen el uso de memantina en demencia tipo Alzheimer moderada a severa, al igual que inhibidores de la acetilcolinesterasa. Una GPC recomienda el uso de memantina más un inhibidor de la acetilcolinesterasa en demencia tipo Alzheimer moderada a severa, mientras que otra GPC recomienda indistintamente el uso de inhibidores de la acetilcolinesterasa o memantina en monoterapia o terapia combinada, sin especificar el estadio de la enfermedad.
- Dos RS fueron consideradas como nivel de confianza medio, y la restante como nivel de confianza bajo. Cuatro GPC incluidas obtuvieron una puntuación superior al 80% en la

valoración global de la calidad metodológica, mientras que la restante obtuvo una puntuación de 61%.

## **VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES**

AA formuló las estrategias de búsqueda para las diferentes fuentes de información, desarrolló la síntesis y valoración crítica de los hallazgos y redactó la versión preliminar del documento. EG supervisó las diferentes etapas de elaboración y revisó la versión preliminar del documento. PC revisó la versión preliminar del documento. Todos los autores y revisores aprobaron la versión final del documento.

## **VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS**

Los profesionales participantes de la presente evaluación de tecnología sanitaria declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento técnico.

## **VIII. FINANCIAMIENTO**

La presente evaluación de tecnología sanitaria fue financiada por el Instituto Nacional de Salud.

## IX. REFERENCIAS

1. Jalbert JJ, Daiello LA, Lapane KL. Dementia of the Alzheimer type. *Epidemiol Rev.* 2008;30:15-34.
2. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* 2013;9(1):63-75.e2.
3. Llibre Rodriguez JJ, Ferri CP, Acosta D, Guerra M, Huang Y, Jacob KS, et al. Prevalence of dementia in Latin America, India, and China: a population-based cross-sectional survey. *Lancet Lond Engl.* 2008;372(9637):464-74.
4. Scheltens P, Blennow K, Breteler MMB, de Strooper B, Frisoni GB, Salloway S, et al. Alzheimer's disease. *Lancet Lond Engl.* 2016;388(10043):505-17.
5. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos. [Internet]. [citado 15 de octubre de 2019]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>
6. European Medicines Agency. Medicines. [Internet]. [citado 15 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
7. U.S. Food & Drug Administration. FDA Approved Drug Products. [Internet]. [citado 15 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
8. Namenda. US Prescribing Information. [citado 15 de octubre de 2019]; Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/103795s55691bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/103795s55691bl.pdf)
9. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Observatorio de Productos Farmacéuticos. [Internet]. [citado 5 de septiembre de 2019]. Disponible en: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/>
10. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Observatorio de Productos Farmacéuticos. [Internet]. [citado 15 de octubre de 2019]. Disponible en: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/>
11. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017;358:j4008.
12. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011;343:d5928.
13. AGREE Next Steps Consortium. El Instrumento AGREE II Versión electrónica [Internet]. [citado 28 de agosto de 2019]. Disponible en: <http://www.guiasalud.es>
14. Tsoi K.K.F., Chan J.Y.C., Chan F.C.H., Hirai H.W., Kwok T.C.Y., Wong S.Y.S. Monotherapy Is Good Enough for Patients with Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease: A Network Meta-analysis of 76 Randomized Controlled Trials. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;105(1):121-30.
15. Tricco AC, Ashoor HM, Soobiah C, Rios P, Veroniki AA, Hamid JS, et al. Comparative Effectiveness and Safety of Cognitive Enhancers for Treating Alzheimer's Disease: Systematic Review and Network Metaanalysis. *J Am Geriatr Soc.* 2018;66(1):170-8.

16. Dou K-X, Tan M-S, Tan C-C, Cao X-P, Hou X-H, Guo Q-H, et al. Comparative safety and effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for Alzheimer's disease: a network meta-analysis of 41 randomized controlled trials. *Alzheimers Res Ther.* 2018;10(1):126.
17. The National Institute for Health and Care Excellence. Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers (NG97). Londres, Inglaterra: NICE; 2018.
18. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento del trastorno neurocognoscitivo mayor (Demencia). Bogotá, Colombia: MSPS; 2017.
19. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. México, DF: CENETEC; 2017.
20. Schmidt R, Hofer E, Bouwman FH, Buerger K, Cordonnier C, Fladby T, et al. EFNS-ENS/EAN Guideline on concomitant use of cholinesterase inhibitors and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease. *Eur J Neurol.* 2015;22(6):889-98.
21. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with alzheimer's disease and other dementias. Virginia, Estados Unidos: APA; 2014.
22. The National Institute for Health and Care Excellence. Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (TA217). Londres, Inglaterra: NICE; 2011.
23. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(2):CD003154.
24. Li D.-D., Zhang Y.-H., Zhang W., Zhao P. Meta-analysis of randomized controlled trials on the efficacy and safety of donepezil, galantamine, rivastigmine, and memantine for the treatment of Alzheimer's disease. *Front Neurosci.* 2019;13(MAY):472.
25. Glinz D, Gloy VL, Monsch AU, Kressig RW, Patel C, McCord KA, et al. Acetylcholinesterase inhibitors combined with memantine for moderate to severe Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Swiss Med Wkly.* 2019;149(d10, 100970884):w20093.
26. Cui C-C, Sun Y, Wang X-Y, Zhang Y, Xing Y. The effect of anti-dementia drugs on Alzheimer disease-induced cognitive impairment: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(27):e16091.
27. Matsunaga S, Kishi T, Nomura I, Sakuma K, Okuya M, Ikuta T, et al. The efficacy and safety of memantine for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opin Drug Saf.* 2018;17(10):1053-61.
28. Perng C-H, Chang Y-C, Tzang R-F. The treatment of cognitive dysfunction in dementia: a multiple treatments meta-analysis. *Psychopharmacology (Berl).* 2018;235(5):1571-80.
29. Liang J, Li J, Jia R, Wang Y, Wu R, Zhang H, et al. Identification of the optimal cognitive drugs among Alzheimer's disease: a Bayesian meta-analytic review. *Clin Interv Aging.* 2018;13(101273480):2061-73.
30. Knight R, Khondoker M, Magill N, Stewart R, Landau S. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Effectiveness of Acetylcholinesterase Inhibitors and Memantine in Treating the Cognitive Symptoms of Dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2018;45(3-4):131-51.
31. Kishi T., Matsunaga S., Oya K., Nomura I., Ikuta T., Iwata N. Memantine for Alzheimer's Disease: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *J Alzheimers Dis.* 2017;60(2):401-25.

32. Blanco-Silvente L, Castells X, Saez M, Barcelo MA, Garre-Olmo J, Vilalta-Franch J, et al. Discontinuation, Efficacy, and Safety of Cholinesterase Inhibitors for Alzheimer's Disease: a Meta-Analysis and Meta-Regression of 43 Randomized Clinical Trials Enrolling 16 106 Patients. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2017;20(7):519-28.
33. Tan C-C, Yu J-T, Wang H-F, Tan M-S, Meng X-F, Wang C, et al. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, rivastigmine, and memantine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis JAD*. 2014;41(2):615-31.
34. Matsunaga S, Kishi T, Iwata N. Combination therapy with cholinesterase inhibitors and memantine for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014;18(5).
35. Di Santo SG, Prinelli F, Adorni F, Caltagirone C, Musicco M. A meta-analysis of the efficacy of donepezil, rivastigmine, galantamine, and memantine in relation to severity of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis JAD*. 2013;35(2):349-61.
36. Cooper C., Mukadam N., Katona C., Lyketsos C.G., Blazer D., Ames D., et al. Systematic review of the effectiveness of pharmacologic interventions to improve quality of life and well-being in people with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2013;21(2):173-83.
37. Farrimond LE, Roberts E, McShane R. Memantine and cholinesterase inhibitor combination therapy for Alzheimer's disease: a systematic review. *BMJ Open*. 2012;2(3).
38. Lockhart IA, Orme ME, Mitchell SA. The efficacy of licensed-indication use of donepezil and memantine monotherapies for treating behavioural and psychological symptoms of dementia in patients with Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra*. 2011;1(1):212-27.



## **X. ANEXOS**

**ANEXO 01**  
**DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA SISTEMÁTICA**

**Tabla 1. Estrategia de búsqueda en Medline, Embase y The Cochrane Library, vía OVID**

Nº	Términos de búsqueda	Resultado
1	exp memantine/	12834
2	(antagonis* and receptor* and (NMDA or N-methyl-D-aspartate)).ti,ab.	44245
3	memantine.ti,ab.	9489
4	1 or 2 or 3	56402
5	exp Alzheimer Disease/	283437
6	(Alzheimer* and dementia).ti,ab.	94826
7	5 or 6	309111
8	4 and 7	7060
9	(systematic review or meta-analysis).pt. or (systematic review or meta-analysis).ti.	470500
10	8 and 9	210
11	(Conference Abstract or Comparative Study or Case Reports or Clinical Trial or Journal: Conference or Abstract or Journal: Review or Note or Randomized Controlled Trial).pt. or (conference or abstract or case or report).ti.	6726940
12	10 not 11	181
13	(spa or spanish or eng or english).lg.	55752839
14	12 and 13	177
	The Cochrane Library	6
	EMBASE	83
	Medline	88

Fecha de búsqueda: 15 de octubre de 2019

**Tabla 2. Estrategia de búsqueda en LILACS**

Nº	Términos de búsqueda	Resultado
1	memantine [Palabras del título] and alzheimer [Palabras del título]	5

Fecha de búsqueda: 15 de octubre de 2019

## ANEXO 02

### ESTRATEGIA Y RESULTADOS DE BÚSQUEDA DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Repositorio	Término de búsqueda	Resultado	Incluido	Motivo de exclusión
American Psychiatric Association (APA)	Legacy Practice Guidelines - Alzheimer's Disease and Other Dementias	1	1	
European Academy of Neurology (EAN)	Guideline Reference Center – Alzheimer's	1	1	
World Health Organization	Dementia	1	0	GPC sobre prevención (1)
The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido	Dementia	2	1	GPC sobre prevención (1)
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Escocia	Dementia	0	0	
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canadá	Dementia – Product line: Methods and guidelines	1	0	Diferente tipo de publicación (1)
Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud, España (Guiasalud.es)	Demencia Alzheimer	0	0	
Catálogo maestro de Guías de práctica clínica del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), México	Demencia Alzheimer	2	1	Diferente patología (1)
Biblioteca del Ministerio de Salud - Guías Clínicas UAGE, Chile	Demencia Alzheimer	0	0	
Ministerio de Salud Pública, Ecuador	Demencia Alzheimer	0	0	
Ministerio de Salud y Protección Social, Colombia	Demencia Alzheimer	1	1	
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Perú	Demencia Alzheimer	0	0	
Ministerio de Salud, Perú	Demencia Alzheimer	0	0	

**ANEXO 03**

**ESTRATEGIA Y RESULTADOS DE BÚSQUEDA DE EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA  
SANITARIA**

<b>Repositorio</b>	<b>Término de búsqueda</b>	<b>Resultado</b>	<b>Incluido</b>	<b>Motivo de exclusión</b>
Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, España	Memantina	0	0	
Observatorio de Medicamentos de Alto Impacto Financiero (OMAIF/DIME)	Memantina	0	0	
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), Colombia	Memantina	0	0	
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canadá	Memantine Filter by product line, Health Technology Assessment	1	0	Otros medicamentos (1)
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Perú	Memantina	0	0	
Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), Perú	Filtro: Autor DIGEMID, Memantina	0	0	
National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido	Memantine Filter: Technology appraisal guidance, published	2	1	Desactualizado (1)

## ANEXO 04

### MOTIVOS DE EXCLUSIÓN DURANTE LA FASE DE LECTURA A TEXTO COMPLETO

N°	Artículo excluido	Motivo
1	Mc Shane <i>et al.</i> (23)	No disponible a texto completo
2	Li <i>et al.</i> (24)	Periodo de búsqueda menos reciente que las RS incluidas
3	Glinz <i>et al.</i> (25)	Análisis combinado de inhibidores de la acetilcolinesterasa
4	Cui <i>et al.</i> (26)	Periodo de búsqueda menos reciente que las RS incluidas
5	Matsunaga <i>et al.</i> (2018) (27)	Revisión narrativa
6	Perng <i>et al.</i> (28)	Evalúa cualquier tipo de demencia, no solo DA
7	Liang <i>et al.</i> (29)	Periodo de búsqueda menos reciente que las RS incluidas
8	Knight <i>et al.</i> (30)	Periodo de búsqueda menos reciente que las RS incluidas
9	Kishi <i>et al.</i> (31)	Periodo de búsqueda menos reciente que las RS incluidas
10	Blanco-Silvente <i>et al.</i> (32)	Periodo de búsqueda menos reciente que las RS incluidas
11	Tan <i>et al.</i> (33)	Periodo de búsqueda menos reciente que las RS incluidas
12	Matsunaga <i>et al.</i> (2015) (34)	Periodo de búsqueda menos reciente que las RS incluidas
13	Di Santo <i>et al.</i> (35)	Periodo de búsqueda menos reciente que las RS incluidas
14	Cooper <i>et al.</i> (36)	Periodo de búsqueda menos reciente que las RS incluidas
15	Farrimond <i>et al.</i> (37)	Estudio comparó memantina en monoterapia o terapia combinada con un inhibidor de la acetilcolinesterasa
16	Lockhart <i>et al.</i> (38)	Periodo de búsqueda menos reciente que las RS incluidas

## ANEXO 05. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

Autor y año de publicación	Fuentes de información y periodo de búsqueda	Tipos de estudio incluidos	Nº de estudios incluidos	Tipo de análisis desarrollado	Población incluida	Intervenciones evaluadas	Desenlaces evaluados	Financiamiento
Tsoi, 2019 (14)	Medline, Embase, CINAHL, EBM Hasta agosto, 2017	ECA	76	MA-Red	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Participantes diagnosticados con DA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Donepezilo</li> <li>• Galantamina</li> <li>• Rivastigmina</li> <li>• Memantina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MMSE</li> <li>• ADAS-cog</li> <li>• ADCS-ADL</li> <li>• NPI</li> </ul>	Ninguno
Tricco, 2018 (15)	Medline, Embase, Cochrane Library, CINAHL, Ageline Hasta Marzo, 2016	ECA	110	MA-Red	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Participantes diagnosticados con DA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Donepezilo</li> <li>• Galantamina</li> <li>• Rivastigmina</li> <li>• Memantina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MMSE</li> <li>• ADAS-cog</li> <li>• ADCS-ADL</li> <li>• NPI</li> <li>• CIBIC plus</li> <li>• Mortalidad</li> <li>• Eventos adversos</li> </ul>	Ontario Drug Policy Research Network (organismo gubernamental)
Dou, 2018 (16)	PubMed, The Cochrane Central Register of Controlled Trials, Embase Hasta Julio, 2017	ECA	41	MA-Red	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Participantes diagnosticados con DA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Donepezilo</li> <li>• Galantamina</li> <li>• Rivastigmina</li> <li>• Memantina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MMSE</li> <li>• ADAS-cog</li> <li>• SIB</li> <li>• ADCS-ADL</li> <li>• BADLS</li> <li>• NPI</li> <li>• CIBIC plus</li> <li>• CGIC</li> </ul>	Ninguno

**Abreviaturas empleadas:** ADAS-cog: Alzheimer's Disease Assessment Scale—cognition subscale; ADCS-ADL: Alzheimer's Disease Cooperative Study—Activities of Daily Living, BADLS: Bristol Activities of Daily Living Scale; CIBIC plus: Clinician's Interview Based Impression of Change Plus Caregiver Input; DA: demencia tipo Alzheimer; CGIC: Clinical Global Impression of Change; MMSE: Mini-Mental State Examination; NPI: Neuropsychiatric Inventory; SIB: Severe Impairment Battery

## ANEXO 06

### RECOMENDACIONES EN GUIAS DE PRÁCTICA CLÍNICA SOBRE USO DE MEMANTINA EN DEMENCIA TIPO ALZHEIMER MODERADA A SEVERA

**The National Institute for Health and Care Excellence. Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers (NG97). Londres, Inglaterra: NICE; 2018.**

- Los tres inhibidores de acetilcolinesterasa (AChE) donepezil, galantamina y rivastigmina como monoterapias se recomiendan como opciones para controlar la enfermedad de Alzheimer leve a moderada.
- La monoterapia con memantina se recomienda como una opción de manejo para la enfermedad de Alzheimer en personas con:
  - enfermedad moderada e intolerancia o contraindicación para los inhibidores de AChE o
  - enfermedad de Alzheimer severa.
- Para las personas con un diagnóstico establecido de la enfermedad de Alzheimer que ya están tomando un inhibidor de la AChE:
  - Considerar ofrecer memantina además de un inhibidor de la AChE si tienen una enfermedad moderada.
  - Ofrecer memantina además de un inhibidor de la AChE si tienen una enfermedad grave.
- Si prescribe un inhibidor de la AChE (donepezilo, galantamina o rivastigmina), el tratamiento normalmente debe iniciarse con el medicamento con el menor costo de adquisición (teniendo en cuenta la dosis diaria requerida y el precio por dosis). Sin embargo, se podría prescribir un inhibidor de AChE alternativo si se considera apropiado teniendo en cuenta el perfil de eventos adversos, las expectativas sobre la adherencia, la comorbilidad médica, la posibilidad de interacciones farmacológicas y los perfiles de dosificación.

**Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento del trastorno neurocognoscitivo mayor (Demencia). Bogotá, Colombia: MSPS; 2017**

- Se recomienda cualquiera de los tres inhibidores de la acetilcolinesterasa (donepezilo, galantamina o rivastigmina) como opciones para controlar los síntomas de la enfermedad de Alzheimer en estadios leve a moderado. Debe evitarse la administración concomitante de medicamentos con efectos anticolinérgicos.  
**Calidad de la evidencia baja**
- Los médicos y enfermeras deben ser conscientes que los inhibidores de la acetilcolinesterasa están asociados con el riesgo de presencia de eventos adversos. Estos incluyen (pero no se limitan a) náuseas, vómitos, diarrea, mareos, aumento de la incontinencia urinaria y frecuencia, caídas, calambres musculares, pérdida de peso, anorexia, cefalea e insomnio. Los bloqueos cardíacos son un evento adverso potencial poco común, pero grave.  
**Calidad de la evidencia moderada**
- Los inhibidores de la acetilcolinesterasa no deben ser prescritos para personas con deterioro cognoscitivo leve.  
**Calidad de la evidencia baja**
- Las personas a las que se les ha prescrito un inhibidor de la acetilcolinesterasa o memantina deben valorarse en un corto tiempo (por ejemplo, un mes) para evaluar los efectos adversos y la titulación de la dosis, y dentro de los seis meses para determinar si existe respuesta clínica al tratamiento. Se recomienda revisar y considerar la posibilidad de prescribir la medicación a intervalos regulares.

## **Punto de buena práctica clínica**

### **Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. México, DF: CENETEC; 2017**

- Las comparaciones directas no indican diferencias entre los inhibidores de la acetilcolinesterasa. La selección de cuál es el agente a utilizar se basará en el perfil de efectos adversos, la facilidad de uso, familiaridad y las diferencias entre los agentes en su farmacocinética y mecanismos de acción.
- La decisión de iniciar tratamiento farmacológico debe ser compartida con el paciente y cuidadores, explicando el beneficio clínico que puede ser modesto, los efectos adversos y en su caso los costos.
- La efectividad de la terapia con inhibidores de la acetilcolinesterasa para los síntomas propios de la DA está demostrada, debe ser iniciada desde una etapa leve a moderada.
- Para prevenir la aparición o minimizar los efectos adversos se recomiendan dosis ascendentes progresivas de inhibidores de acetilcolinesterasa y memantina.
- Se recomienda la adición de memantina en pacientes con DA moderada a grave, que hayan empeorado sus síntomas tratados con donepezilo a dosis estables en terapia combinada.
- No se recomienda la adición de memantina a Inhibidores de ACE para el tratamiento de pacientes con EA de leve a moderada.

### **Schmidt R, Hofer E, Bouwman FH, Buerger K, Cordonnier C, Fladby T, et al. EFNS-ENS/EAN Guideline on concomitant use of cholinesterase inhibitors and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease. 2015**

- Se sugiere el uso de una combinación de inhibidores de la acetilcolinesterasa más memantina en lugar de inhibidores de la acetilcolinesterasa solos en pacientes con DA moderada a severa.

#### **Recomendación débil**

### **American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with alzheimer's disease and other dementias. Virginia, Estados Unidos: APA; 2014**

- En conjunto, la mayor parte de la evidencia sobre la eficacia y la efectividad de los inhibidores de la acetilcolinesterasa y la memantina en personas con enfermedad de Alzheimer consiste en ensayos de medicamentos individuales, en lugar de ensayos comparativos head to head. Sobre la base de la evidencia disponible, se podría justificar el uso de memantina y un inhibidor de acetilcolinesterasa, el uso de memantina sola o el uso de un inhibidor de acetilcolinesterasa solo en el tratamiento de un individuo con enfermedad de Alzheimer.



## ANEXO 07

### RESULTADOS DE LAS HERRAMIENTAS UTILIZADAS PARA VALORACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA

#### ANEXO 7a. Evaluación de las revisiones sistemáticas identificadas, mediante AMSTAR 2 (11)

Ítem	Descripción del ítem	Tsoi, 2019 (14)	Tricco, 2018 (15)	Dou, 2018 (16)
1	¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	Si	Si	Si
2	<b>¿El informe de la revisión contiene una declaración explícita que los métodos de revisión se establecieron antes de su realización y justifica el informe cualquier desviación significativa del protocolo?</b>	No	Si	Si parcial
3	¿Los autores de la revisión describen la selección de diseños de estudio para su inclusión en la revisión?	No	No	No
4	<b>¿Los autores de la revisión utilizaron una estrategia exhaustiva de búsqueda de literatura?</b>	Si	Si	Si
5	¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	Si	Si	Si
6	¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	Si	Si	Si
7	<b>¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?</b>	Si parcial	Si parcial	Si parcial
8	¿Los autores de la revisión describieron detalladamente los estudios incluidos?	Si	Si	Si
9	<b>¿Los autores de la revisión utilizaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales que se incluyeron en la revisión?</b>	Si	Si	Si
10	¿Los autores de la revisión informaron sobre las fuentes de financiamiento para los estudios incluidos en la revisión?	No	No	No
11	<b>Si se realizó un meta-análisis ¿utilizaron los autores de la revisión los métodos apropiados para la combinación estadística de los resultados?</b>	Si	Si	Si
12	Si se realizó el meta-análisis, ¿evaluaron los autores el impacto potencial del riesgo de sesgo de los estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia?	Si	Si	Si
13	<b>¿Los autores de la revisión dieron cuenta del riesgo de sesgo en los estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?</b>	Si	Si	Si
14	¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y una discusión sobre cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Si	Si	Si
15	<b>Si realizaron una síntesis cuantitativa, ¿realizaron los autores de la revisión una investigación adecuada del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su posible impacto en los resultados de la revisión?</b>	Si	Si	Si
16	¿Los autores de la revisión informaron sobre posibles fuentes de conflicto de interés, incluido el financiamiento que recibieron para realizar la revisión?	Si	Si	Si
	Debilidades críticas	1	0	0
	Debilidades no críticas	2	2	2
	<b>Nivel de confianza</b>	Baja	Media	Media

**Nota:** Los ítems en negritas corresponden a dominios críticos.

ANEXO 7b. Evaluación de las GPC identificadas, mediante AGREE 2 (13)

Dominio	Ítems	NICE, 2018 (17)	Colombia, 2017 (18)	Cenetec, 2017 (19)	EFNS-ENS, 2015 (20)	APA, 2014 (21)
<b>Dominio 1. Alcance y Objetivo</b>	El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s).	6	6	7	4	7
	El(los) aspecto(s) de salud cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s).	6	7	5	5	7
	La población (pacientes, público, etc.) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita	6	7	6	4	6
	<b>Puntaje promedio del dominio (%)</b>	<b>85,7</b>	<b>95,2</b>	<b>85,7</b>	<b>61,9</b>	<b>95,2</b>
<b>Dominio 2. Participación de los implicados</b>	El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes	7	6	5	4	7
	Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.)	6	6	4	3	4
	Los usuarios diana de la guía están claramente definidos	6	7	6	4	7
	<b>Puntaje promedio del dominio (%)</b>	<b>90,5</b>	<b>90,5</b>	<b>71,4</b>	<b>52,4</b>	<b>85,7</b>
<b>Dominio 3. Rigor en la elaboración</b>	Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	7	7	7	5	6
	Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad	6	7	5	4	5
	Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas	7	6	5	5	6
	Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	6	7	4	4	4
	Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos	7	6	6	5	5
	Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan	6	6	6	5	6
	La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación	6	6	5	5	6
	Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	6	6	4	4	5
	<b>Puntaje promedio del dominio (%)</b>	<b>91,1</b>	<b>91,1</b>	<b>75,0</b>	<b>66,1</b>	<b>76,8</b>

(Continuación...)

<b>Dominio</b>	<b>Ítems</b>	<b>NICE, 2018 (17)</b>	<b>Colombia, 2017 (18)</b>	<b>Cenetec, 2017 (19)</b>	<b>EFNS-ENS, 2015 (20)</b>	<b>APA, 2014 (21)</b>
<b>Dominio 4. Claridad de la presentación</b>	Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas	6	6	6	5	6
	Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente	6	6	6	5	6
	Las recomendaciones clave son fácilmente identificables	6	7	7	5	5
	<b>Puntaje promedio del dominio (%)</b>	<b>85,7</b>	<b>90,5</b>	<b>90,5</b>	<b>71,4</b>	<b>81,0</b>
<b>Dominio 5. Aplicabilidad</b>	La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación	6	5	5	3	4
	La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica	6	6	6	3	4
	Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos	7	5	5	3	4
	La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoria	5	6	6	3	4
	<b>Puntaje promedio del dominio (%)</b>	<b>85,7</b>	<b>78,6</b>	<b>78,6</b>	<b>42,9</b>	<b>57,1</b>
<b>Dominio 6. Independencia editorial</b>	Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía	6	7	7	5	6
	Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía	6	6	6	5	6
	<b>Puntaje promedio del dominio (%)</b>	<b>85,7</b>	<b>92,9</b>	<b>92,9</b>	<b>71,4</b>	<b>85,7</b>
<b>Valoración global de la GPC</b>		6	7	6	4	5
<b>Promedio global (%)</b>		<b>87,4</b>	<b>91,2</b>	<b>82,3</b>	<b>61,0</b>	<b>80,3</b>