

Una amplia revisión sistemática y meta-análisis de la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad clínicas de la memantina en demencia y en enfermedad de Alzheimer confirma que este fármaco aporta un beneficio clínico pequeño en pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada-severa, pero no tiene ninguna eficacia en enfermedad leve. Además, este efecto es independiente del uso concomitante o no de inhibidores de la colinesterasa.

La memantina es un antagonista no competitivo de afinidad moderada de los receptores NMDA de glutamato, que está autorizado para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Alzheimer de moderada a grave, si bien es ampliamente prescrito y administrado también en pacientes con enfermedad leve (uso fuera de ficha técnica). Una reciente revisión sistemática de la Cochrane ha evaluado la evidencia disponible sobre la memantina con el objetivo de determinar su eficacia y seguridad en personas con demencia y establecer los posibles beneficios que agrega como adyuvante en personas que ya están en tratamiento con inhibidores de la acetilcolinesterasa.

Para ello, los autores revisaron los registros de ensayos clínicos (especialmente el registro *ALOIS*, del grupo de investigación de Demencia y Mejora Cognitiva de la Cochrane), así como informaciones divulgadas por los fabricantes de medicamentos con memantina y las bases de datos de la FDA americana, la EMA europea y el NICE británico. Finalmente, extrajeron los datos disponibles de todos los ensayos clínicos aleatorizados, doblemente ciegos y controlados con placebo que habían investigado la eficacia y/o seguridad de memantina en personas con demencia (de diferente etiología y severidad) o enfermedad de Alzheimer con agitación. Se restringió el análisis a los datos correspondientes a la dosis autorizada de memantina (20 mg/día, o 28 mg/día para la forma de liberación prolongada) y a periodos de seguimiento de 6 a 7 meses. Finalmente, manejaron datos de casi 10.000 pacientes incluidos en 44 ensayos clínicos, para casi la mitad de los cuales eran datos de fuentes no publicadas.

Los resultados del meta-análisis muestran, con una evidencia sólida (14 ensayos, 3.700 participantes), que en la enfermedad de Alzheimer moderada a grave, la memantina aporta un beneficio clínico pequeño frente a placebo –independiente del tratamiento concomitante con inhibidores de la colinesterasa – en términos de valoración clínica global, función cognitiva, desarrollo de actividades de la vida diaria, comportamiento y estado de ánimo; además, no se detectaron diferencias reseñables en el riesgo de interrupción del tratamiento (RR: 0,93; IC_{95%} de 0,83 a 1,04). A pesar de que cierta evidencia de calidad moderada muestra que el tratamiento con memantina podría reducir la incidencia de agitación como efecto adverso, los datos derivados de tres estudios apuntan a que el fármaco no es eficaz en el tratamiento de la agitación. En enfermedad de Alzheimer leve, una evidencia de calidad moderada (4 ensayos clínicos, 600 participantes) sugiere que la memantina no parece aportar ningún beneficio clínico frente a placebo sobre la función cognitiva, actividades de la vida diaria y estado de ánimo; sin embargo, podría suponer un mayor riesgo de interrupción del tratamiento por efectos adversos (RR: 2,12; IC_{95%} de 1,03 a 4,39). Los datos disponibles en pacientes con demencia vascular leve-moderada (evidencia de calidad moderada procedente de 2 estudios y 750 participantes) sugieren un probable beneficio clínico reducido en términos de función cognitiva, comportamiento y estado de ánimo, sin diferencias en las escalas de valoración clínica global y de realización de actividades de la vida diaria ni en el número de interrupción del tratamiento por toxicidad. Los datos disponibles sobre otros tipos de demencia (demencia con cuerpos de Lewy, enfermedad de Parkinson, demencia frontotemporal, etc.) impiden sacar cualquier tipo de conclusiones. En relación a la seguridad clínica, una evidencia de alta calidad muestra que no hay diferencia en la tasa global de eventos adversos, si bien la memantina parece aumentar, frente a placebo, el riesgo de mareos (6,1% vs 3,9%) y de cefalea (5,5% vs 4,3%).

En resumen, la evidencia disponible confirma que la memantina aporta un beneficio clínico pequeño en pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada-grave, independientemente del tratamiento concomitante con inhibidores de la colinesterasa, pero no ejerce ningún efecto beneficioso en pacientes con enfermedad leve. Por tanto, se requiere un estudio clínico de larga duración para establecer si el inicio temprano del tratamiento con memantina aporta algún beneficio adicional; por el momento, a pesar de representar una práctica clínica común, la evidencia disponible apunta en sentido contrario. Además, también se debe investigar si el efecto de la memantina en pacientes con enfermedad moderada-severa persiste más allá de los 6 meses.

- **McShane R, Westby MJ, Roberts E, Minakaran N, Schneider L, Farrimond LE, et al.** Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 3: CD003154. DOI: 10.1002/14651858.CD003154.pub6.