

Efectos de la memantina sobre la conducta de pacientes con enfermedad de Alzheimer en tratamiento con donepezilo

J. L. Cummings, MD; E. Schneider, MD; P. N. Tariot, MD, y S. M. Graham, PhD,
por el Memantine MEM-MD-02 Study Group

Resumen – Objetivo: Investigar los efectos de memantina sobre la conducta en la enfermedad de Alzheimer (EA) de moderada a grave. **Métodos:** Los autores llevaron a cabo el análisis exploratorio y de generación de hipótesis de un estudio de 24 semanas de duración, doble ciego, controlado con placebo, que comparaba memantina (20 mg/día) con placebo en pacientes con EA de moderada a grave sometidos a un tratamiento estable con donepezilo. Aplicaron el Neuropsychiatric Inventory (NPI, 12 preguntas) al inicio, en la semana 12 y en la 24, con el fin de investigar los efectos de memantina sobre la conducta. Recogieron mediciones globales, cognitivas y funcionales y determinaron las relaciones entre estas valoraciones y las modificaciones de la conducta. Se examinó a la población con intención de tratar utilizando las técnicas de última observación considerada y casos observados. **Resultados:** Los pacientes tratados con memantina tuvieron puntuaciones totales en el NPI significativamente más bajas que los tratados con placebo. Los análisis de las 12 áreas del NPI revelaron efectos importantes de la memantina sobre la agitación y la agresión, el comer y el apetito y la irritabilidad y la inestabilidad. De los pacientes que mostraban agitación y agresión al inicio, los que fueron tratados con memantina tuvieron una importante disminución de los síntomas en comparación con los del grupo placebo. Los pacientes tratados con memantina que no tenían agitación y agresión al inicio presentaron este síntoma en mucha menor medida que los tratados con placebo. Los cuidadores de los pacientes que recibieron memantina testimoniaron significativamente menos sufrimiento relacionado con la agitación. Hubo importantes relaciones entre el NPI y la escala clasificatoria global y la realización de actividades de la vida diaria, pero no así entre los cambios en el NPI y la cognición. **Conclusiones:** El tratamiento con memantina redujo los trastornos de agitación y agresión, de irritabilidad y de apetito e ingesta. La memantina redujo la agitación y la agresión en pacientes que estaban agitados al inicio del estudio y retrasó su aparición en los que no lo estaban.

NEUROLOGY 2006;67:57-63

La memantina es un antagonista del receptor de *N*-metil-D-aspartato (NMDA) que ha demostrado eficacia en la mejoría de la cognición y la función con relación a placebo en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (EA) de moderada a grave^{1,2}. Los fármacos que mejoran el desempeño cognitivo y funcional en la demencia a menudo también ejercen efectos sobre la conducta. Por ejemplo, en ensayos clínicos de alfatocofeol más selegilina³ e inhibidores de la colinesterasa se ha observado una reducción de las anomalías conductuales⁴. Los posibles efectos conductuales de la memantina aún no se han estudiado exhaustivamente.

Los autores llevaron a cabo un análisis *post hoc* de generación de hipótesis de las observaciones sobre la conducta recogidas de un estudio clínico en pacientes que ya estaban recibiendo una dosis estable del inhibidor de colinesterasa donepezilo y que se aleatorizó a recibir memantina o placebo¹. En este estudio, los pacientes tratados con memantina mostraron mejoría de la conducta en general según la puntuación total del Neuropsychiatric Inventory (NPI)⁵. Quisimos explorar esta respuesta conductual con más detalle. Concreta-

mente, investigamos si la memantina causaba una reducción de los comportamientos de origen frontal como agitación, irritabilidad, desinhibición y euforia, lo que pronosticaría que los comportamientos de origen frontal serían los afectados con preferencia. También investigamos la relación entre los resultados del estudio relativos a la conducta y el impacto del tratamiento con memantina sobre la función en general, las actividades de la vida diaria (AVD) y la cognición. En estudios anteriores, la relación entre los cambios de conducta y las AVD fue más marcada que las correlaciones entre alteraciones de la conducta y cambios en la cognición⁶⁻¹⁰. Pronosticamos que en este estudio obtendríamos resultados similares.

En los ensayos sobre fármacos contra la demencia no se elige a los pacientes por trastornos conductuales concretos al inicio del estudio, y la población participante está compuesta por pacientes que presentan modificaciones de la conducta y otros que son asintomáticos con respecto a determinados comportamientos. Los que están sintomáticos al inicio pueden experimentar una disminución, un aumento o ningún cambio

Departments of Neurology and Psychiatry and Biobehavioral Sciences (J.L.C.), David Geffen School of Medicine de UCLA, Los Ángeles, CA y Forest Laboratories, Inc. (E.S., S.M.G.), Nueva York y del Department of Psychiatry (P.N.T.), University of Rochester School of Medicine, Nueva York, Estados Unidos.

de sus síntomas conductuales durante todo el estudio. Los que están asintomáticos al inicio pueden continuar así o pueden manifestar la aparición de nuevas conductas durante la duración del estudio. En el último caso, la aparición de menos conductas nuevas en el grupo de tratamiento, comparado con el de placebo, es prueba de un beneficio conductual. Del mismo modo, la disminución o la falta de cambio de las conductas comparadas con su empeoramiento en un grupo de pacientes sometidos a placebo también es prueba de una respuesta del comportamiento a la terapia. Así, hemos realizado análisis dirigidos a los pacientes que mostraban síntomas conductuales al inicio y a los que en el mismo momento estaban asintomáticos.

Métodos. Participantes. La metodología de este estudio clínico (Estudio MEM-MD-02) ya se informó con anterioridad¹. Los participantes fueron 404 pacientes de 37 centros de Estados Unidos con diagnóstico de probable EA según criterios del National Institute of Neurological and Communicative Disorders and de la Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association¹¹. Los pacientes debían tener una puntuación de entre 5 y 14 en el Mini-Mental State Examination (MMSE), tanto en la visita de detección como al inicio del estudio¹²; por lo menos 50 años de edad; una resonancia magnética (RM) o una tomografía computarizada (TC) dentro de los 12 meses anteriores que resultase coherente con un diagnóstico de EA; tratamiento actual con el inhibidor de colinesterasa donepezilo desde por lo menos seis meses atrás y una dosis fija (5 o 10 mg/día) durante los últimos tres meses; un cuidador o cuidadora con conocimientos y que pudiese proporcionar información relativa a la salud; que residieran en sus casas, pudiesen andar o con deambulación asistida (andador o bastón) y fuesen médicamente estables. Se permitió que los pacientes participasen en el estudio si recibían dosis estables de medicaciones, que podían ser psicofármacos (es decir, antidepressivos, antipsicóticos e hipnóticos sedantes).

Se excluyó a los pacientes con déficit de vitamina B₁₂ o folato, una enfermedad orgánica activa o antecedentes de trastorno psiquiátrico o del SNC que no fuera EA. Una puntuación de más de 4 en la Hachinski Ischemia Scale, también era excluyente para participar en el estudio.

Se obtuvo el consentimiento informado por escrito del cuidador y del paciente (siempre que fuera posible) o de un apoderado del paciente. La junta institucional de revisión de cada uno de los centros participantes examinó y aprobó el estudio.

Intervenciones. Se trató de un estudio prospectivo, aleatorizado, controlado con placebo, de grupos paralelos y de dosis fija en el que se asignó a los participantes a un tratamiento durante 24 semanas después de un período introductorio de placebo a ciego simple durante una a dos semanas. Los pacientes se asignaron aleatoriamente a uno de los dos bloques de tratamiento en partidas de cuatro permutados de acuerdo con la lista de aleatorización generada y mantenida por el Department of Biostatistics de Forest Laboratories.

Se tituló a los pacientes asignados a tratamiento doble ciego con memantina en incrementos de 5 mg por semana a partir de una dosis inicial de 5 a 20 mg/día administrada como dos comprimidos de 5 mg dos veces al día al comienzo de la semana 4. Los comprimidos de fármaco y los de placebo eran visualmente idénticos y todos los pacientes recibieron cuatro comprimidos al día de las medicaciones del estudio. Se mantuvo a los pacientes en tratamiento estable con donepezilo a lo largo de todo el estudio.

Determinaciones de los resultados. Durante el estudio se obtuvieron determinaciones conductuales, cognitivas, funcionales y globales de los resultados¹. Las mediciones de la cognición, de las AVD y globales se recogieron al inicio del estudio y al final de las semanas 4, 8, 12, 18 y 24. Las determinaciones primarias de la eficacia fueron el cambio desde el inicio según la Severe Impairment Battery (SIB)¹⁴ y el AD Cooperative Study Activities of Daily Living Inventory (ADCS-ADL)^{15,16} modificado para pacientes con deterioro grave (ADCS-ADL_g). La SIB es una escala de 40 puntos que proporciona la evaluación de la disfunción cognitiva en pacientes con EA de moderada a grave. En este instrumento, las puntuaciones más bajas indican mayor deterioro. El ADCS-ADL_g es un subconjunto de 19 puntos a partir del ADL original de 42 puntos que se

centra sobre temas relativos a la evaluación de los últimos estadios de la demencia. Las puntuaciones más bajas indican mayor pérdida de las funciones de la AVD.

Los resultados secundarios del estudio comprendían el NIP⁵, el Clinician's Interview-Based Impression of Change with Caregiver Input (CIBIC-Plus, versión del ADCS)¹⁷ y la Behavioral Rating Scale for Geriatric Patients (BGP)¹⁸. El CIBIC-Plus incorpora información tanto del observador como del cuidador y se compone de una escala de 1 (mejoría importante) a 7 (empeoramiento importante) con una puntuación de 4 que indica que no hay cambios. La BGP consta de 35 puntos que evalúan los aspectos observables de la cognición, la función, la conducta y la dependencia del cuidador. Las puntuaciones más bajas en la BGP indican una función más intacta.

El NPI evalúa las conductas comunes en la demencia, como delirios, alucinaciones, agitación y agresión, disforia y depresión, ansiedad, euforia, desinhibición, irritabilidad, comportamiento motor anormal, alteraciones del apetito, apatía y cambios en la conducta nocturna. Las puntuaciones se basan en entrevistas con los cuidadores y valoran las conductas observadas durante las últimas cuatro semanas. Las puntuaciones de frecuencia y de gravedad se obtienen del cuidador utilizando clasificaciones en una escala limitada, donde la puntuación total para cada campo es el producto de la puntuación de la gravedad (de 1 a 3) multiplicada por la puntuación de la frecuencia (de 1 a 4). La puntuación total es la suma de las puntuaciones de cada campo, que va del 0 al 144. El NPI también incorpora una clasificación de la angustia del cuidador. Los cuidadores puntúan su propia ansiedad relacionada con cada uno de los comportamientos en una escala limitada del 0 al 5. La puntuación total de la angustia es la suma de las puntuaciones de la angustia asociadas a cada campo conductual y pueden variar entre 0 y 60. En ambas escalas, las puntuaciones más altas reflejan los peores síntomas o la peor angustia. Se han hecho todos los esfuerzos posibles para asegurar que, con miras a entrevistas hechas por medio de instrumentos (NPI, ADCS, ADL_g, CIBIC-Plus), las personas que instrumentaban sobre los pacientes fueran las mismas durante todo el estudio.

Tamaño de la muestra y análisis estadísticos. El tamaño de la muestra se basó en un hipotético tamaño de efecto de 0,35 sobre los resultados primarios y necesitó una muestra de al menos 170 pacientes en cada grupo de tratamiento para proporcionar una potencia del 90% en un nivel alfa bilateral de 0,05.

En el análisis de los datos sobre seguridad, variables demográficas y características iniciales ($n = 403$) se incluyó a todos los pacientes asignados aleatoriamente que recibieron como mínimo una dosis de la medicación del estudio. Todos los análisis de la eficacia derivaron de la población con intención de tratar modificada ($n = 395$), que comprendía aquellos participantes aleatorizados que finalizaron al menos una de las valoraciones realizadas después del inicio del estudio de la medición primaria de la eficacia.

Para este informe se obtuvieron los análisis por medio de los métodos de casos observados (CO) y de la última observación considerada (UOC). Aunque por mor de la brevedad sólo se notifican los análisis de la UOC, se advirtieron pocas discrepancias entre métodos. Se informan los resultados de los análisis paramétricos que aplicaron un modelo de análisis de la covarianza de dos factores (ANCOVA) con grupo de tratamiento y centro como efectos y la puntuación inicial como covariable. Para comparar las proporciones de respondedores entre los dos grupos de tratamiento se aplicó una prueba χ^2 . Como estos análisis tienen un propósito de generación de hipótesis, todas las comparaciones entre grupos se llevaron a cabo al nivel de significación del 5%, sin ajustes en el caso de comparaciones múltiples.

El primer conjunto de análisis examinó los efectos del tratamiento con memantina sobre las puntuaciones generales y sobre las puntuaciones por campos, individualmente, del NPI. A continuación se evaluaron los efectos de la memantina sobre la aparición de nuevos síntomas conductuales o sobre la supresión de la disfunción conductual existente en pacientes con EA de moderada a grave. A esta valoración siguió la de la influencia de la memantina sobre la angustia de los cuidadores. La estabilidad de los beneficios en cuanto a conducta proporcionados por el tratamiento a lo largo del tiempo se determinó por el examen de la proporción de pacientes tratados con memantina que se definió como «respondedores» (puntuación total del NPI sin cambios o más baja en las visitas de las semanas 12 o 24 con relación a la evaluación inicial) en las semanas 12 y 24. Y, finalmente, los análisis de correlación estudiaron las relaciones entre variables (puntuación total del NPI, puntuación de angustia de los cuidadores, CIBIC-Plus, puntuación total del SIB y puntuación

total del ADCS-ADL₁₀) con respecto al tiempo (visitas de las semanas 12 y 24).

Resultados. Participantes. El estudio aceptó a 404 pacientes: se aleatorizó a 201 a recibir placebo y a 203 a recibir tratamiento con memantina (un paciente del grupo de memantina retiró su consentimiento antes de recibir el tratamiento y se lo excluyó de los análisis de seguridad y del demográfico inicial). El cumplimiento con el protocolo del estudio se evaluó por medio de los comprimidos devueltos; más del 95% de los integrantes del estudio mostraron un cumplimiento del 75% o mejor, y se apartó del estudio a los pacientes que no cumplían. El 85% de los participantes del grupo de memantina finalizaron el estudio y el 76,4% de los del grupo de placebo cumplieron con todas las evaluaciones.

La tabla 1 muestra las características iniciales de la población del estudio. El 33% del grupo del placebo y el 37% del de memantina eran hombres. La edad promedio de ambos grupos fue de 75,5 años y la mayoría de los pacientes eran blancos (92,5% del grupo de placebo y 90,1% del de memantina). Las puntuaciones medias de MMSE al inicio fueron 10,2 para el placebo y 9,9 para la memantina, lo que indicaba que los pacientes sufrían demencia de moderada a grave. En general, no hubo desequilibrios importantes entre grupos de tratamiento en las características iniciales tanto demográficas como clínicas.

Las puntuaciones medias iniciales del NPI de 13,8 para el grupo de placebo y 13,7 para el de memantina indican que la mayoría de los pacientes de la prueba tenían niveles de bajos a moderados de psicopatología al ingreso. Las puntuaciones más altas que se registraron fueron las correspondientes a apatía, conducta motora anormal, agitación, ansiedad, irritabilidad, trastornos de la conducta nocturna y modificaciones del apetito y la ingesta. Los dos grupos eran similares con respecto al uso concomitante de psicofármacos.

Puntuaciones totales y por dominios del NPI en las semanas 12 y 24. La puntuación total media de mínimos cuadrados (*mc*) del NPI aumentó (empeoramiento de la conducta) en 1,7 puntos (desviación estándar [DE] 11,9) en el grupo de placebo y disminuyó (mejoría de la conducta) en 2,5 puntos (DE 11,0) en el grupo de memantina en la semana 12 ($p < 0,001$; UOC). En la semana 24, el grupo de placebo continuaba deteriorándose en cuanto a conducta, con un cambio en la puntuación total media de *mc* del NPI de 3,7 (DE 14,0), en tanto que el grupo de memantina volvió prácticamente a las cifras iniciales ($p = 0,002$). El análisis de los casos observados arrojó resultados similares (tabla 2 y figura 1).

Con la utilización de los datos de UOC, la diferencia media de *mc* entre memantina y placebo en la semana 12 fue de 4,2 puntos y en la semana 24 fue de 3,8 puntos. Con la aplicación del método por CO, la diferencia media de *mc* en la semana 12 fue de 4,4 puntos y en la semana 24, de 3,4 puntos. Con puntuaciones iniciales de 13,7 en el grupo de tratamiento con memantina, la diferencia de 3,8 y de 3,4 puntos entre fármaco y placebo en la semana 24 representa una disminución del 28 al 25%.

Los análisis de los campos del NPI revelaron diferencias significativas en la semana 12 en cuanto a agitación, irritabilidad y modificaciones del apetito y la ingesta (ANCOVA; UOC). En la semana 24 hubo diferencias importantes a favor de memantina en los mismos apartados. Ningún comportamiento se agravó de forma considerable con memantina en comparación con placebo (figura 2; véase también la figu-

Tabla 1 Características demográficas y clínicas basales de la población de estudio

Características	Placebo, <i>n</i> = 201	Memantina, <i>n</i> = 202
Hombres,%	67 (33)	74 (37)
Edad, media (DE); años	75,5 (8,73)	75,5 (8,46)
Raza blanca	186 (92,5)	182 (90,1)
Puntuación del MMSE, media (DE)	10,2 (2,98)	9,9 (3,13)
	Placebo, <i>n</i> = 197*	Memantina, <i>n</i> = 198*
SIB, media de <i>mc</i> (DE)	80,0 (1,13)	78,0 (1,11)
ADCS-ADL ₁₀ , media de <i>mc</i> (DE)	35,8 (0,74)	35,5 (0,73)
BGP Care Dependency Subscale, media de <i>mc</i> (DE) [†]	9,8 (0,46)	9,5 (0,45)
NPI Total, media (DE)	13,8 (12,8)	13,7 (14,7)
Ideas delirantes, media (DE)	0,9 (2,1)	0,9 (1,9)
Alucinaciones, media (DE)	0,4 (1,3)	0,4 (1,3)
Agitación/agresión, media (DE)	1,3 (2,5)	1,2 (2,2)
Depresión/disforia, media (DE)	0,9 (1,9)	1,0 (1,9)
Ansiedad, media (DE)	1,2 (2,2)	1,7 (2,7)
Exaltación/euforia, media (DE)	0,1 (0,7)	0,4 (1,5)
Apatía/indiferencia, media (DE)	2,7 (3,3)	2,8 (3,3)
Desinhibición, media (DE)	0,6 (1,5)	0,7 (1,9)
Irritabilidad/inestabilidad, media (DE)	1,2 (2,3)	1,1 (2,4)
Conducta motora anormal, media (DE)	2,0 (3,2)	1,4 (2,6)
Conducta nocturna, media (DE)	1,0 (2,4)	0,8 (2,1)
Alteraciones del apetito y la ingesta, media (DE)	1,4 (2,8)	1,3 (2,7)
Medicaciones,%		
Antidepresivos	73 (36,3)	72 (35,6)
Antipsicóticos	43 (21,3)	37 (18,3)
Ansiolíticos/hipnóticos	14 (7,9)	16 (7,9)

* El número de pacientes fue distinto para la evaluación basal y el informe de todos los análisis de eficacia, entre ellos los análisis del NPI; el valor basal incluyó todos los pacientes aleatorizados, mientras que los análisis del NPI comprendieron a todos los pacientes que se sometieron al menos a una valoración después de la aleatorización (subconjunto modificado con intención de tratar).

[†] *n* = 196 para el grupo placebo, ya que en un paciente la evaluación basal de la BGP fue incompleta y se excluyó.

MMSE = Mini-Mental State Examination; NPI = Neuropsychiatric Inventory; SIB = Severe Impairment Battery; ADCS-ADL₁₀ = Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living Inventory, de 19 elementos; BGP = Behavioral Rating Scale for Geriatric Patients; *mc* = mínimos cuadrados; DE = desviación estándar.

ra E-1 en la página web de *Neurology*: www.neurology.org). El análisis por CO dio resultados similares.

Entre los pacientes que no tenían síntomas conductuales en campos concretos al inicio, fueron menos los pacientes tratados con memantina que tuvieron aparición de delirios (94 frente a 85% permanecieron asintomáticos en los grupos de memantina y placebo, $p = 0,011$; UOC) y de agitación (89 frente a 79%, $p = 0,032$; UOC) en la semana 12 al compararlos con los que recibían placebo. En la semana 24, menos pacientes tratados con memantina mostraron aparición de agitación (85 frente a 73% permanecieron asintomáticos en los grupos de memantina y placebo, $p = 0,016$; UOC), irri-

Tabla 2 Cambio, desde la situación inicial, de la media de mínimos cuadrados de las puntuaciones totales del NPI y de las puntuaciones de estrés totales del NPI

	Semana 12			Semana 24		
	Placebo, n = 186	Memantina n = 193	Valor p	Placebo, n = 189	Memantina, n = 193	Valor p
NPI						
ANCOVA; UOC (DE)	1,7 (11,9)	-2,5 (11,0)	< 0,001	3,7 (14,0)	-0,1 (11,2)	0,002
ANCOVA; CO (DE)	1,4 (11,8)	-3,0 (11,7)	< 0,001	2,9 (13,1)	-0,5 (12,9)	0,01
Estrés según NPI						
ANCOVA; UOC (DE)	0,3 (5,9)	-1,2 (5,8)	0,006	1,2 (7,1)	0,0 (6,4)	0,059
ANCOVA; CO (DE)	0,1 (5,3)	-1,3 (5,5)	0,013	1,2 (7,4)	0,0 (6,5)	0,101

NPI = Neuropsychiatric Inventory; ANCOVA = análisis de covarianza (bilateral); UOC = última observación considerada; CO = caso observado.

tabilidad (88 frente a 78 %, $p = 0,041$; UOC) y conducta nocturna (89 frente a 80 %, $p = 0,027$; UOC) (figura 3). Los análisis por OC dieron resultados similares. No hubo ningún campo de la conducta en el que se produjera mayor aparición de modificaciones conductuales de adaptación deficiente en el grupo de memantina en comparación con el de placebo.

También se analizó a los pacientes que mostraban síntomas concretos al inicio. En la semana 12 hubo puntuaciones más bajas en el grupo que recibía memantina con respecto a agitación (diferencia media de mc entre memantina y placebo [intervalo de confianza del 95 %, -1,2 [-2,2, -0,2], $p = 0,018$; ANCOVA, UOC), a modificaciones del apetito (-1,7 [-3,1, -0,4], $p = 0,012$; ANCOVA, UOC) y a agitación en la semana 24 (-1,3 [-2,3, -0,2], $p = 0,021$; ANCOVA, UOC). En los análisis por CO se observaron resultados similares.

Estabilidad de la respuesta conductual. Se llevó a cabo un análisis de los beneficios terapéuticos del tratamiento con memantina a fin de determinar la estabilidad de las respuestas conductuales a lo largo del tiempo. Al definir un respondedor como una persona con una disminución de un punto o más por debajo de la puntuación inicial total del NPI en los momentos de determinación especificados (semanas 12 o 24), la mayoría (84 %) de los que respondieron

a memantina en la semana 24 también obtuvieron una respuesta positiva en la semana 12; en los pacientes con placebo se observó una pauta similar. De la cantidad total de pacientes que respondieron en este estudio (en cualquiera de los puntos temporales), el 65 % mostraron respuesta en ambos puntos. Mayor proporción de pacientes tratados con memantina, en comparación con los tratados con placebo, alcanzaron una respuesta conductual positiva en el punto medio (semana 12) y al final (semana 24) del estudio (50 frente a 37 %, $p = 0,005$; prueba de χ^2 , grados de libertad [gl] = 1).

Caregiver Distress Scale. Cuando se examinaron las puntuaciones totales de la Caregiver Distress Scale, se observaron diferencias en la semana 12 (diferencia media en mc entre memantina y placebo [intervalo de confianza del 95 %]: -1,5 [-2,5, -0,4], $p = 0,006$; ANCOVA, UOC) y diferencias numéricas en la semana 24 (-1,2 [-1,5, 0,0], $p = 0,059$; ANCOVA, UOC) en el caso de cuidadores de pacientes que recibían memantina frente a los cuidadores de los que recibían placebo. Los análisis por CO dieron resultados similares (tabla 2). En la semana 24 hubo diferen-

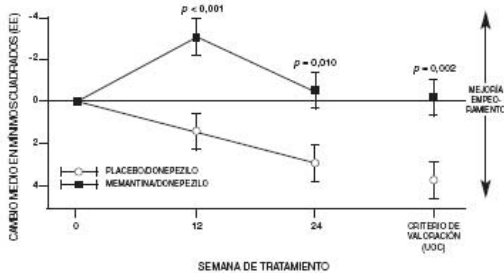


Figura 1. Cambio medio en mínimos cuadrados desde el inicio en las puntuaciones totales del Neuropsychiatric Inventory a las semanas 12 y 24 (casos observados) y en uno de los criterios de valoración (última observación considerada).

EE = error estándar; UOC = última observación considerada.

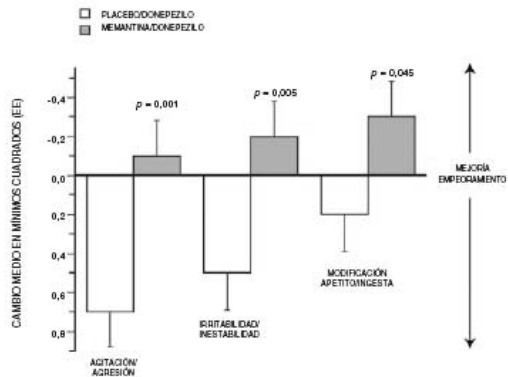


Figura 2. Cambio de la media de mínimos cuadrados, respecto al valor basal (última observación llevada a cabo, de los elementos del Neuropsychiatric Inventory a la semana 24. Sólo se ilustran los elementos que demuestran diferencias estadísticamente significativas.

EE = error estándar.

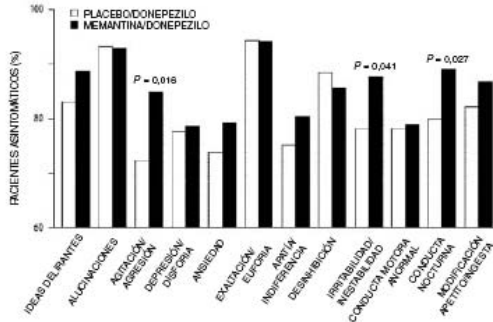


Figura 3. Porcentaje de pacientes que permanecieron asintomáticos a la semana 24 (última observación considerada).

cias en cuanto a la angustia de los cuidadores a favor de memantina en las puntuaciones de la subescala de la agitación (-0,3 [-0,6, 0,0], $p = 0,025$; ANCOVA, UOC), conducta nocturna (-0,3 [-0,5, 0,0], $p = 0,019$; ANCOVA, UOC) y modificaciones del apetito (-0,2 [-0,3, 0,0], $p = 0,030$; ANCOVA, UOC). En la semana 12, la angustia provocada por delirios (-0,2 [-0,4, 0,0], $p = 0,029$; ANCOVA, UOC), alucinaciones (-0,1 [-0,3, 0,0], $p = 0,039$; ANCOVA, UOC), agitación (-0,3 [-0,6, -0,1], $p = 0,015$; ANCOVA, UOC), desinhibición (-0,2 [-0,3, 0,0], $p = 0,038$; ANCOVA, UOC) y modificaciones de la conducta nocturna (-0,2 [-0,4, 0,0], $p = 0,017$; ANCOVA, UOC) se redujo de forma significativa entre los cuidadores de pacientes que recibían memantina frente a los del grupo con placebo.

Relaciones entre las determinaciones conductuales y otras respuestas. Como se ve en la tabla 3, hubo correlaciones significativas entre el cambio de la puntuación total del NPI y el CIBIC-Plus y entre el cambio de la puntuación total del NPI y el cambio en la puntuación total de ADCS-ADL₁₉ tanto en el grupo de memantina como en el de placebo en los análisis por UOC y por CO. En el análisis por UOC, el cambio en la puntuación total del NPI constituyó aproximadamente el 20% de los cambios revelados por el CIBIC-Plus. Como era de esperar, hubo marcadas correlaciones entre las puntuaciones totales del NPI y las puntuaciones totales de la angustia de los cuidadores en todos los análisis. También existieron relaciones significativas entre el CIBIC-Plus y la Escala NPI de Angustia de los Cuidadores (más fuertes en los análisis por UOC que en los CO). Como se pensaba, no se vio correlación alguna en los análisis entre la puntuación total del NPI y la cognición determinada por la SIB.

Seguridad y tolerabilidad. Con anterioridad se ha notificado la seguridad y la tolerabilidad de memantina en los pacientes de este estudio¹.

Comentario. Este análisis exploratorio del NPI incluido como medida secundaria de la respuesta en un estudio aleatorizado y controlado con placebo indica que memantina posee beneficios conductuales además de un impacto favorable sobre la cognición y la función, que quedaron de manifiesto en las medidas principales de la respuesta. Observamos cambios significativos y constantes sobre la agitación y la agresividad en todos los análisis (semanas 12 y 24; UOC y CO). En los pacientes que no estaban agitados al inicio, hubo mucha menos aparición de agitación y agresividad en las semanas 12 y 24, y en los que al inicio estaban

Tabla 3. Correlaciones entre los cambios de las puntuaciones totales de NPI y otras variables de la eficacia del tratamiento a la semana 24 (UOC, CO)

	UOC			
	Placebo		Memantina	
	Correlación	Valor p	Correlación	Valor p
Cambio del NPI total × CIBIC-Plus	0,209	0,004	0,210	0,003
Cambio del NPI total × cambio del SIB total	-0,168	0,021	-0,106	0,141
Cambio del NPI total × cambio del ADCS-ADL ₁₉ total	-0,201	0,005	-0,223	0,002
Cambio del NPI total × cambio del estrés del NPI	0,799	0,000	0,722	0,000
Cambio del CIBIC-Plus × cambio del estrés del NPI	0,161	0,027	0,197	0,006
	CO			
	Placebo		Memantina	
	Correlación	Valor p	Correlación	Valor p
Cambio del NPI total × CIBIC-Plus	0,235	0,004	0,204	0,007
Cambio del NPI total × cambio del SIB total	-0,134	0,099	-0,116	0,134
Cambio del NPI total × cambio del ADCS-ADL ₁₉ total	-0,276	0,001	-0,244	0,001
Cambio del NPI total × cambio del estrés del NPI	0,806	0,000	0,753	0,000
Cambio del CIBIC-Plus × cambio del estrés del NPI	0,174	0,032	0,185	0,015

NPI = Neuropsychiatric Inventory; SIB = Severe Impairment Battery; ADCS-ADL₁₉ = Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living Inventory, de 19 elementos; CIBIC-Plus = Clinician's Interview-Based Impression of Change with Caregiver Input; UOC = última observación considerada; CO = caso observado.

asintomáticos, hubo significativamente menos empeoramiento de la agitación en las semanas 12 y 24. Los cuidadores de los pacientes que recibían memantina registraron significativamente menos angustia en la semana 24 en el apartado agitación y agresividad que los cuidadores de los que recibían placebo. Además, observamos pautas similares en las respuestas al tratamiento con memantina sobre los apartados de irritabilidad, trastornos conductuales nocturnos y modificaciones alimentarias. Ninguno de los síntomas neuropsiquiátricos registrados en el NPI aumentó entre los pacientes con memantina en comparación con los que recibían placebo. La constancia y la magnitud de los resultados apoyan la hipótesis de que la memantina reduce la agitación y la agresividad, la irritabilidad y las modificaciones del apetito y la ingesta en pacientes con EA. Así, los resultados de este análisis *post hoc* apoyan parcialmente nuestra hipótesis original de que la memantina podía tener efectos preferenciales sobre los trastornos de la conducta por causas frontales.

El examen de la relación entre las modificaciones en las puntuaciones del NPI y las de otros instrumentos de medición de resultados apoyó nuestra segunda hipótesis. Confirmamos relaciones importantes entre el NPI y el CIBIC-Plus y entre el NPI y las escalas ADCS-ADL₁₉. No las confirmamos, en cambio, entre el NPI y los resultados cognitivos determinados por la SIB. Estos resultados son coherentes con observaciones provenientes de otros estudios que indican que las modificaciones cognitivas y conductuales en la EA tienen bases fisiopatológicas diferentes y responden de forma distinta a las intervenciones terapéuticas. Las AVD y el comportamiento dependen de la función del lóbulo frontal^{6,19} y a menudo se correlacionan.

La pertinencia de una diferencia de cuatro puntos en el NPI entre los pacientes tratados con memantina y los del grupo de placebo queda reflejada por las características de las respuestas que se ven en la Caregiver Distress Scale del NPI. Los cuidadores de pacientes que recibían memantina tuvieron mucha menos angustia en la semana 24 debido a agitación y agresión, conducta nocturna y modificaciones alimentarias de sus pacientes. La agitación y agresión es la variable del NPI que más estrechamente se relaciona con la calidad de vida de los cuidadores²⁰.

Los pacientes con EA y alteraciones de la conducta tienen costes más altos que los que tienen menos alteraciones de la conducta. Se ha calculado que un aumento de un punto en el NPI equivale a un aumento de entre 247 y 409 dólares en los costes anuales directos²¹. Por eso, los aproximadamente cuatro puntos de diferencia en el NPI entre los grupos del fármaco y de placebo que se observó en este estudio se traducirían en importantes ahorros de dinero.

Todos los pacientes que participaron en este estudio tomaban el inhibidor de colinesterasa donepezilo; algunos estudios previos indican que este tipo de inhibidores disminuyen las anomalías conductuales en pacientes con EA^{4,7,19,22-30}. En nuestro estudio, todos los pacientes habían tomado donepezilo durante al me-

nos seis meses y la duración media del tratamiento fue de más de dos años. Los efectos observados sobre la conducta tuvieron lugar en los pacientes aleatorizados a donepezilo más memantina y no en los de donepezilo más placebo. Esto apunta a que los beneficios conductuales observados en nuestro estudio eran atribuibles a la memantina, aunque no puede descartarse una interacción entre memantina y donepezilo.

No sabemos con certeza cuál es el mecanismo por el cual la memantina ejerce su efecto psicotrópico. Memantina es un antagonista no competitivo del receptor de NMDA y su cinética de bloqueo y desbloqueo depende de un voltaje rápido³¹. Se dice que la memantina bloquea la excitotoxicidad que se asocia a la estimulación crónica de glutamato a bajas concentraciones³². La acumulación de proteína betaamiloide (A β) se considera cada vez más el acontecimiento central de la etiopatogenia de la EA³³ y la toxicidad por A β se produce, al menos en parte, por efecto de una cascada excitotóxica desencadenada por el glutamato³⁴. La excitotoxicidad por glutamato se ha relacionado con la hiperfosforilación de la proteína τ (tau) necesaria para la producción de ovillos neurofibrilares y se considera una importante vía de ejecución en la EA³⁵. Los ovillos neurofibrilares se han relacionado con la disfunción del lóbulo frontal y con agitación^{6,36,37}. Esta relación potencial entre toxicidad por glutamato y anomalías del metabolismo de la proteína tau es lo que nos ha hecho adelantar la hipótesis de que memantina podría tener un efecto desproporcionado sobre los comportamientos frontales.

Este estudio presenta varias limitaciones y se debe tener cuidado con no generalizar sus resultados. Se trata de un análisis exploratorio *post hoc* de una respuesta secundaria y los resultados necesitan confirmación por medio de investigaciones clínicas prospectivas. No se realizó esfuerzo alguno por corregir las pruebas estadísticas repetidas. No se seleccionó a los pacientes según anomalías conductuales particulares y la mayoría de ellos presentaban relativamente pocas modificaciones de la conducta al inicio, como lo reflejan las puntuaciones bastante bajas del NPI inicial. No sabemos mucho sobre el efecto de la memantina sobre pacientes con trastornos más graves de la conducta. Todos los pacientes de este estudio tomaban donepezilo, fármaco que, según se sabe, tiene buenos efectos sobre la conducta⁴, y algunos tomaban psicofármacos. Los efectos sobre la conducta informados aquí fueron evidentes en el grupo de memantina más donepezilo y no en el grupo de placebo más donepezilo. El proceso de aleatorización produjo una cantidad aproximadamente igual de pacientes que tomaban psicofármacos en los grupos de placebo y de memantina, pero no se sabe cuál es la posible interacción de psicofármacos, donepezilo y memantina en la obtención de las respuestas conductuales observadas.

Apéndice

Miembros del Memantine MEM-MD-02 Study Group: Paul S. Aisen, MD, Washington, DC; Peter Aupperle, MD, Piscataway, NJ; Barry Baumel, MD, Fort Lauderdale, FL; William Burke, MD, Omaha, NE; Jody Corey-Bloom,

MD, PhD, San Diego, CA; P. Murali Doraiswamy, MD, Durham, NC; Larry Eisner, MD, Fort Lauderdale, FL; Martin R. Farlow, MD, Indianapolis, IN; Mildred Farmer, MD, St. Petersburg, FL; George T. Grossberg, MD, St. Louis, MO; Daniel Groz, MD, Northridge, CA; Howard A. Hasman, DO, Clementon, NJ; Jon Heiser, MD, Newport Beach, CA; Richard F. Holub, MD, Albany, NY; Ari Kiev, MD, Nueva York, NY; Louis Kirby, MD, Peoria, AZ; Steven Kobetz, MD, Miami, FL; Anne M. Lipton, MD, PhD, Dallas, TX; Scott N. Losk, PhD, Portland, OR; David I. Margolin, MD, PhD, Fresno, CA; Jeffrey A. Matas, MD, Princeton, NJ; Craig McCarthy, MD, Mesa, AZ; Barry Meyers, MD, White Plains, NY; Bruce L. Miller, MD, San Francisco, CA; Jacobo Mintzer, MD, Charleston, SC; Eric Pfeiffer, MD, Tampa, FL; Ralph Richter, MD, FACP, Tulsa, OK; Carl H. Sadowsky, MD, FAAN, West Palm Beach, FL; Beth Safirstein, MD, Fort Lauderdale, FL; Mary Sano, MD, New York, NY; Benjamin Seltzer, MD, New Orleans, LA; Joshua Shua-Haim, MD, Lakehurst, NJ; Pierre N. Tariot, MD, Rochester, NY; Harvey A. Tilker, PhD, Paducah, KY; Larry Tune, MD, Atlanta, GA; Mahmood A. Usman, MD, Pittsburgh, PA; Chris H. van Dyck, MD, New Haven, CT.

Referencias bibliográficas

- Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:317-324.
- Reisberg B, Doody R, Stoffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 1333-1334.
- Sano M, Ernesto C, Thomas RG, et al. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *N Engl J Med* 1997;336:1216-1222.
- Cummings JL. Cholinesterase inhibitors: a new class of psychotropic compounds. *Am J Psychiatry* 2000;157:4-15.
- Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994;44:2308-2314.
- Senanarong V, Cummings JL, Fairbanks L, et al. Agitation in Alzheimer's disease is a manifestation of frontal lobe dysfunction. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;17:14-20.
- Cummings JL, Schneider L, Tariot PN, Kershaw PR, Yuan W. Reduction of behavioral disturbances and caregiver distress by galantamine in patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 2004;161:532-538.
- Stout JC, Wyman MF, Johnson SA, Peavy GM, Salmon DP. Frontal behavioral syndromes and functional status in probable Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003;11:683-686.
- Chen ST, Sultzer DL, Hinkin CH, Mahler ME, Cummings JL. Executive dysfunction in Alzheimer's disease: association with neuropsychiatric symptoms and functional impairment. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998;10:426-432.
- Tekin S, Fairbanks LA, O'Connor S, Rosenberg S, Cummings JL. Activities of daily living in Alzheimer's disease: neuropsychiatric, cognitive, and medical illness influences. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001;9:81-86.
- McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; 34:939-944.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-Mental State." A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-198.
- Rosen WG, Terry RD, Fuld PA, Katzman R, Peck A. Pathological verification of ischemic score in differentiation of dementias. *Ann Neurol* 1980; 7:486-488.
- Schmitt FA, Ashford W, Ernesto C, et al. The Severe Impairment Battery: concurrent validity and the assessment of longitudinal change in Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Alzheimer Dis* 1997;11 (suppl 2):S51-S56.
- Galasko D, Bennett D, Sano M, et al. An inventory to assess activities of daily living for clinical trials in Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Alzheimer Dis* 1997;11 (suppl 2):S33-S39.
- Galasko DR, Schmitt FA, Thomas R, Jin S, Bennett D. Detailed assessment of activities of daily living in moderate to severe Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 2005;11:446-453.
- Schneider LS, Olin JT, Doody RS, et al. Validity and reliability of the Alzheimer's Disease Cooperative Study Clinical Global Impression of Change. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Alzheimer Dis* 1997;11 (suppl 2):S22-S32.
- van der Kam P, Mol F, Wimmers MFHC. Beoordelingsschaal voor oudere patienten (BOP). Deventer: Van Loghum Slaterus, 1971.
- Cummings J. The neuropsychiatry of Alzheimer's disease and related dementias. London: Martin Dunitz, 2003.
- Shin IS, Carter M, Masterman D, Fairbanks L, Cummings JL. Neuropsychiatric symptoms and quality of life in Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005;13:469-474.
- Murman DL, Chen Q, Powell MC, Kuo SB, Bradley CJ, Colenda CC. The incremental direct costs associated with behavioral symptoms in AD. *Neurology* 2002;59:1721-1729.
- Mega MS, Masterman DM, O'Connor SM, Barclay TR, Cummings JL. The spectrum of behavioral responses to cholinesterase inhibitor therapy in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1999;56:1388-1393.
- Mega MS, Dinov ID, Lee L, et al. Orbital and dorsolateral frontal perfusion defect associated with behavioral response to cholinesterase inhibitor therapy in Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000; 12:209-218.
- Cummings JL, Nadel A, Masterman D, Cyrus PA. Efficacy of metrifonate in improving the psychiatric and behavioral disturbances of patients with Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2001;14: 101-108.
- Tariot PN, Solomon PR, Morris JC, Kershaw P, Lilienfeld S, Ding C. A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. The Galantamine USA-10 Study Group. *Neurology* 2000;54:2269-2276.
- Rosler M, Retz W, Retz-Junginger P, Denner HJ. Effects of two-year treatment with the cholinesterase inhibitor rivastigmine on behavioural symptoms in Alzheimer's disease. *Behav Neurol* 1998;11:211-216.
- Trinh NH, Hoblyn J, Mohanty S, Yaffe K. Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer disease: a meta-analysis. *JAMA* 2003; 289: 210-216.
- Feldman H, Gauthier S, Hecker J, Vellas B, Subbiah P, Whalen E. A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurology* 2001;57:613-620.
- Gauthier S, Feldman H, Hecker J, et al. Efficacy of donepezil on behavioral symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 2002;14:389-404.
- Tariot PN, Cummings JL, Katz IR, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease in the nursing home setting. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:1590-1599.
- Parsons CG, Danysz W, Quack G. Memantine is a clinically well tolerated N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist—a review of preclinical data. *Neuropharmacology* 1999;38:735-767.
- Lipton SA. Failures and successes of NMDA receptor antagonists: molecular basis for the use of open-channel blockers like memantine in the treatment of acute and chronic neurologic insults. *NeuroRx* 2004; 1:101-110.
- Taylor JP, Hardy J, Fischbeck KH. Toxic proteins in neurodegenerative disease. *Science* 2002;296:1991-1995.
- Harkany T, Abraham I, Timmerman W, et al. Beta-amyloid neurotoxicity *salis*. *Eur J Neurosci* 2000;12:2735-2745.
- Rogawski MA, Wenk GL. The neuropharmacological basis for the use of memantine in the treatment of Alzheimer's disease. *CNS Drug Rev* 2003;9:275-308.
- Tekin S, Mega MS, Masterman DM, et al. Orbitofrontal and anterior cingulate cortex neurofibrillary tangle burden is associated with agitation in Alzheimer disease. *Ann Neurol* 2001;49:355-361.
- Johnson JK, Head E, Kim R, Starr A, Cotman CW. Clinical and pathological evidence for a frontal variant of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1999;56:1233-1239.