



UNIVERSIDAD DE JAÉN
Facultad de Humanidades y Ciencias de la Educación

Trabajo Fin de Grado

**Uso de la Memantina en
el Tratamiento de la
Enfermedad de
Alzheimer: una Revisión
Sistemática.**

Alumno/a: Pilar Ruiz Medina

Tutor/a: Prof. D^a. Carmen Torres Bares
Dpto.: Psicología

Julio, 2021

Índice

Resumen.....	2
Abstract.....	2
1. Introducción	3
1.1. Prevalencia, definición e historia.....	3
1.2. Criterios diagnósticos según el DSM-5.....	4
2. Neuropatología.....	6
2.1. Cambios macroscópicos.....	6
2.2. Cambios microscópicos	7
2.2.1. Ovillos Neurofibrilares	7
2.2.2. Placas Neuríticas	8
2.2.3. Hipótesis de la Cascada Amiloide	9
2.2.4. Excitotoxicidad de los receptores NMDA.....	10
3. Sintomatología	11
3.1. Síntomas cognitivos y funcionales	11
3.2. Síntomas neuropsiquiátricos y comportamentales	14
3.3. Síntomas comórbidos	15
4. Etiología	16
5. Evaluación y diagnóstico.....	18
5.1. Biomarcadores	18
5.2. Evaluación neuropsicológica	21
6. Intervención: Tratamiento farmacológico y no farmacológico.....	22
6.1. Memantina	25
6.2. Memantina e Inhibidores de las Colinesterasas: Comparación de Fármacos	26
7. Objetivo	27
8. Metodología	27
8.1. Estrategia de búsqueda y criterios de inclusión	27
8.2. Método de análisis y síntesis de los resultados.....	28
9. Resultados	29
10. Discusión	31
11. Conclusiones	34
Referencias	34
Anexos	37
Diagrama de Flujo.....	37
Tabla de Resultados	37

Resumen

La memantina es un antagonista de los receptores NMDA que podría tener una función neuroprotectora al regular el exceso excitotóxico de glutamato extrasináptico, suponiendo una mejora de la sintomatología y la degeneración neurológica de la enfermedad de Alzheimer (EA). El objetivo de este Trabajo de Fin de Grado es realizar una revisión sistemática para determinar la seguridad y efectividad de la memantina sobre los síntomas de la EA y la atrofia cerebral. Utilizando el protocolo PRISMA se seleccionaron nueve estudios, de los cuales tres encontraron mejoras neuropsiquiátricas y comportamentales, y cuatro de las funciones cognitivas y/o lingüísticas. La muestra no presentó efectos secundarios relevantes asociados al fármaco. Estos resultados sugieren que la memantina podría ser un tratamiento seguro y adecuado para los síntomas cognitivos y comportamentales, incluida la agitación, de la EA moderada a grave. No obstante, no se puede concluir la efectividad del tratamiento de la atrofia cerebral.

Palabras Clave: Memantina, Enfermedad de Alzheimer, Psicofarmacología, Demencia

Abstract

Memantine is an NMDA receptor antagonist that could have a neuroprotective function by regulating the extrasynaptic neurotoxic glutamate excess, thus improving the symptoms and neurological degeneration present in Alzheimer's disease (AD). The objective of this Final Degree Project is to carry out a systematic review to determine memantine's safety and its effectiveness on the treatment of ADs symptoms and brain atrophy. Using the PRISMA protocol, nine studies have been analyzed, of which three showed improvements on behavioral and neuropsychiatric measures, and four showed an improvement of cognitive and/or linguistic functions. The sample did not show any relevant adverse effects. These results suggest that memantine could be a safe and adequate treatment of the cognitive and behavioral symptoms present in moderate-to-severe AD, including agitation. However, the effectiveness of the drug on brain atrophy cannot be concluded.

Key Words: Memantine, Alzheimer's Disease, Psychopharmacology, Dementia

1. Introducción

1.1. Prevalencia, definición e historia

De acuerdo con Niu et al. (2017), las mejoras en las condiciones de vida han llevado a un aumento de la esperanza de vida y, en consecuencia, también de las patologías asociadas a la edad, como son trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer, pudiendo observarse así un aumento en la prevalencia de la enfermedad de Alzheimer en Europa. Según Conway (2020), la enfermedad de Alzheimer supone actualmente el 64% de los casos de demencias. Esta tendencia al incremento de la prevalencia de la enfermedad de Alzheimer implicaría un crecimiento de los casos que alcanzaría los 65 millones de casos en el año 2030, según Korolev (2014).

Las demencias, entre las que se encuentra la enfermedad de Alzheimer, son síndromes caracterizados por un deterioro cognitivo, que generalmente incluye un deterioro de la memoria, y cuya severidad afecta al funcionamiento cotidiano. Para considerarse una demencia se debe presentar deterioro de, al menos, la memoria y otra función cognitiva, entre las que se incluyen afasia, apraxia, agnosia o deterioro de las funciones ejecutivas; este deterioro debe ajustarse a una serie de criterios diagnósticos. La enfermedad de Alzheimer se encuentra entre las causas de demencia más comunes, junto con la demencia vascular, la demencia por cuerpos de Lewy y la demencia frontotemporal (Quinn y Dickinson, 2014).

Las demencias pueden estar causadas por una gran variedad de factores, siendo estos factores uno de los criterios utilizados para clasificarlas. Así, las demencias pueden estar provocadas por: enfermedades cardiovasculares, tales como los infartos múltiples corticosubcorticales y los infartos selectivos bilaterales; tumores, como los linfomas endovasculares y los glioblastomas del cuerpo caloso; infecciones, como las causadas por bacterias o virus de acción lenta; trastornos metabólicos, como la anoxia, el hipotiroidismo o el hipertiroidismo; o enfermedades neurodegenerativas, entre las que se encontraría la enfermedad de Alzheimer, así como también otras demencias como las causadas por la demencia de Pick, la demencia de Huntington o la demencia por cuerpos de Lewy (Subirana et al., 2011).

La enfermedad de Alzheimer es un trastorno neurodegenerativo de carácter crónico y progresivo. La sintomatología de la Enfermedad de Alzheimer se puede categorizar, principalmente, en 3 tipos: síntomas cognitivos, neuropsiquiátricos y del comportamiento,

también llamados síntomas no cognitivos, y de la vida diaria (Jurado et al., 2013). La enfermedad fue descrita por primera vez por el Dr. Alois Alzheimer, quien la describió como una demencia, caracterizada por disfunciones de la memoria y el lenguaje, así como también desorientación, desajuste psicosocial y síntomas comportamentales tales como las alucinaciones (Korolev, 2014). El profesor Alois Alzheimer hizo la primera descripción de la enfermedad en 1906, a partir del caso de August Dieter, un paciente con enfermedad de Alzheimer de inicio temprano que se creía que tenía una condición denominada entonces como “demencia presenil”. No fue hasta la segunda mitad del siglo XX que se hizo la conexión entre esta demencia presenil y la enfermedad de Alzheimer, que causaría o contribuiría al desarrollo de esta demencia presenil. Ha sido recientemente, en las últimas décadas, cuando se ha empezado a tener un mejor entendimiento del espectro de la enfermedad y su común papel en el inicio de las demencias neurodegenerativas, un espectro que incluye una gran variedad de edades, presentaciones heterogéneas y un curso clínico largo que progresa lentamente, con un inicio insidioso que puede durar varias décadas (Dickerson y Atri, 2014).

1.2. Criterios diagnósticos según el DSM-5

La Asociación Americana de Psiquiatría clasifica la enfermedad de Alzheimer en su Guía de Consulta de los Criterios Diagnósticos del DSM (American Psychiatric Association [APA], 2014, p.237) bajo la sección de trastornos neurocognitivos; en concreto, nombra este deterioro como “Trastorno neurocognitivo mayor o leve debido a la enfermedad de Alzheimer”. Dado que el diagnóstico seguro sólo puede hacerse mediante un análisis postmortem, este Manual de Diagnóstico (APA, 2014, p. 237-241) sólo permite el diagnóstico en términos de posibilidad y probabilidad, además de especificar criterios distintos según la gravedad sea leve o mayor. Así, esta guía enumera de la siguiente manera los criterios necesarios para el diagnóstico de “Trastorno neurocognitivo mayor o leve debido a la enfermedad de Alzheimer”:

- A. Se cumplen los criterios de un trastorno neurocognitivo mayor o leve.
- B. Presenta un inicio insidioso y una progresión gradual del trastorno en uno o más dominios cognitivos (en el trastorno neurocognitivo mayor tienen que estar afectados por lo menos dos dominios).

C. Se cumplen los criterios de la enfermedad de Alzheimer probable o posible, como sigue:

Para el trastorno neurocognitivo mayor:

Se diagnostica la enfermedad de Alzheimer probable si aparece algo de lo siguiente; en caso contrario, debe diagnosticarse la enfermedad de Alzheimer posible.

1. Evidencias de una mutación genética causante de la enfermedad de Alzheimer en los antecedentes familiares o en pruebas genéticas.

2. Aparecen los tres siguientes:

a. Evidencias claras de un declive de la memoria y de aprendizaje, y por lo menos de otro dominio cognitivo (basada en una anamnesis detallada o en pruebas neuropsicológicas seriadas).

b. Declive progresivo, gradual y constante de la capacidad cognitiva sin mesetas prolongadas.

c. Sin evidencias de una etiología mixta (es decir, ausencia de cualquier otra enfermedad neurodegenerativa o cerebrovascular, otra enfermedad neurológica, mental o sistémica, o cualquier otra afección con probabilidades de contribuir al declive cognitivo).

Para un trastorno neurocognitivo leve:

Se diagnostica la enfermedad de Alzheimer probable si se detecta una evidencia de mutación genética causante de la enfermedad de Alzheimer mediante una prueba genética o en los antecedentes familiares.

Se diagnostica la enfermedad de Alzheimer posible si no se detecta ninguna evidencia de mutación genética causante de la enfermedad de Alzheimer mediante una prueba genética o en los antecedentes familiares y aparecen los tres síntomas siguientes:

1. Evidencias claras de declive de la memoria y el aprendizaje.

2. Declive progresivo, gradual y constante de la capacidad cognitiva sin mesetas prolongadas.

3. Sin evidencias de una etiología mixta (es decir, ausencia de cualquier otra enfermedad neurodegenerativa o cerebrovascular, otra enfermedad neurológica o sistémica, o cualquier otra afección con probabilidades de contribuir al declive cognitivo).

D. La alteración no se explica mejor por una enfermedad cerebrovascular, otra enfermedad neurodegenerativa, los efectos de una sustancia o algún otro trastorno mental, neurológico o sistémico.

2. Neuropatología

2.1. Cambios macroscópicos

El avance de la enfermedad se puede dividir en 6 etapas según el nivel de degeneración neurofibrilar de la corteza. En las primeras fases, los estadios I y II, esta degeneración se produce principalmente en la corteza transentorrinal y la región CA1 subicular del hipocampo. Durante las fases III y IV se observa un avance de la degeneración neurofibrilar al sistema límbico. Las fases V y VI finalizan con la degeneración del neocórtex (Jurado et al., 2013).

El daño cerebral cuando un paciente de enfermedad de Alzheimer muere se presenta en forma de atrofia difusa, principalmente en el área prefrontal, parietal y en los lóbulos temporales. Este daño se puede observar con mayor precisión a través del estudio de cortes cerebrales, en los cuales se puede ver que el daño se extiende tanto a la corteza cerebral como a la sustancia blanca de las áreas ya mencionadas (Dickerson y Atri, 2014). Esta degeneración neurofibrilar genera una atrofia que presenta un patrón topográfico observable por medio de una resonancia magnética. Especialmente grave es la atrofia que se produce en el lóbulo temporal medial, especialmente en la corteza entorrinal y el hipocampo. La enfermedad pasa de un deterioro cognitivo leve a la demencia cuando la degeneración se expande hasta el lóbulo temporal inferior y áreas corticales paralímbicas, y alcanza finalmente las áreas neocorticales de asociación multimodal (Jack, 2011).

Los efectos de la atrofia se pueden observar especialmente en un estrechamiento de los giros y un ensanchamiento de los surcos, así como en una pérdida del peso del cerebro de entre un 20% y un 30%. Además, en las demencias también es común que se produzca un aumento del tamaño de los ventrículos cerebrales, paralelo en gravedad y topografía a la pérdida parenquimal, siendo este fenómeno conocido como hidrocefalia ex vacuo. En concreto, el crecimiento ventricular puede alcanzar hasta 50 centímetros cúbicos de volumen, en algunos casos incluso más, en personas con enfermedad de Alzheimer. Este crecimiento contrasta con el tamaño normal de los ventrículos cerebrales en personas sanas, en las que se encuentra entre los 7 y los 10 centímetros cúbicos de volumen (Dickerson y Atri, 2014).

Por otra parte, la atrofia cerebral se presenta de forma común en personas con demencia, pero también en personas con un declive cognitivo normal, no patológico, asociado a la edad. De la misma manera, puede no presentarse atrofia o ser esta muy sutil en

las etapas más tempranas del proceso neurodegenerativo, aunque se hace evidente en el 90% de los pacientes con demencia en estado avanzado, tales como la demencia por enfermedad de Alzheimer (Dickerson y Atri, 2014).

2.2. Cambios microscópicos

La enfermedad de Alzheimer se relaciona principalmente con dos agregados proteicos: los ovillos neurofibrilares a nivel intracelular y las placas neuríticas a nivel extracelular (Jurado et al., 2013). Así, estos dos elementos, las placas neuríticas formadas por el péptido beta-amiloide y los ovillos neurofibrilares creados a partir de la hiperfosforilación de la proteína tau, son los marcadores principales de la enfermedad de Alzheimer (Liang et al., 2020). A nivel microscópico, el daño característico de la enfermedad de Alzheimer se extiende por la totalidad del cerebro, variando en severidad según la región. De esta manera, es especialmente prominente en la corteza entorrinal, la formación hipocampal, el núcleo amigdaloides, en área cerebral anterior basal, incluido el núcleo de Meynert, el hipotálamo, el tálamo y en las cortezas cerebrales temporales, prefrontales y parietales. Así, las únicas partes relativamente conservadas serían las áreas motoras y las áreas visuales (Dickerson y Atri, 2014).

2.2.1. Ovillos Neurofibrilares

Los ovillos neurofibrilares son agregados de proteína tau hiperfosforilada en forma de pareados helicoidales en el interior de las neuronas. Estos ovillos se forman cuando la proteína tau, que forma el citoesqueleto neuronal, deja de cumplir con su función por una alteración de las señales regulatorias, a causa de la hiperfosforilación, adoptando así una forma anómala y dejando de mantener la estabilidad del citoesqueleto neuronal, pasando los microtúbulos a formar ovillos. Esto produce, como consecuencia, que se pierda la capacidad de las neuronas para transmitir los mensajes nerviosos (Jurado et al., 2013). En contraste, la proteína tau en su estado normal cumple con la función, asociada a los microtúbulos celulares, de promover la unión de la proteína tubulina y estabilizar la estructura de los microtúbulos (Dickerson y Atri, 2014).

Los ovillos neurofibrilares están compuestos de finos fragmentos de fibras argirofílicas que pueden ser marcados con anticuerpos del serum anti-tetánico dirigidos a la

proteína tau. Además, dependiendo del avance del proceso degenerativo, pueden darse en el citoplasma de las neuronas piramidales (ovillos neurofibrilares con forma de llama), dentro del citoplasma de neuronas ovaladas (ovillos esféricos), o en el interior del citoplasma de astrocitos u oligodendrocitos (ovillos gliales citoplasmáticos) (Dickerson y Atri, 2014).

La acumulación de proteína tau, junto con el exceso de beta-amiloide, provoca efectos negativos en los neurotransmisores como el sistema colinérgico y el glutamatérgico, causando daños en la potenciación a largo plazo y en la plasticidad sináptica (Conway, 2020). Los ovillos neurofibrilares se encuentran, más predominantemente, en las capas III y IV del neocórtex. Además de presentarse también en los colículos del mesencéfalo, en el núcleo del rafe, en la sustancia gris periacueductal, en el núcleo coeruleus y en la formación reticular (Dickerson y Atri, 2014).

2.2.2. Placas Neuríticas

Las placas neuríticas son estructuras extracelulares que se forman de la unión de cuerpos y prolongaciones neuronales degeneradas alrededor de un núcleo de beta-amiloide. Estos núcleos de beta-amiloide son depósitos de péptido de una longitud que varía entre los 40 y los 42 aminoácidos que se forman a partir de la ruptura enzimática de la proteína precursora de amiloide (PPA). La proteína precursora de amiloide se encuentra de forma normal en la membrana neuronal, especialmente en torno a las sinapsis, y genera fragmentos solubles de PPA cuando es fragmentada por las secretasas (Jurado et al., 2013). Típicamente, las placas neuríticas adoptan una forma esférica de un diámetro de entre 50 y 180 micrómetros, la milésima parte de un milímetro, y están compuestas por un corazón de amiloide en torno al cual se encuentra un halo de neuritas que contienen pareados de filamentos helicoidales argirofílicas (Dickerson y Atri, 2014).

Las placas amiloides están compuestas por fibras de péptidos altamente insolubles y resistentes a la degradación, producidas por la ruptura enzimática anormal de la proteína precursora de amiloide (PPA). La fragmentación de la PPA puede seguir, por tanto, dos vías: en la primera, la vía no amiloidogénica, cuando sobre la PPA actúa en primer lugar la alfa-secretasa, no formándose así la beta-amiloide y siendo este resultado inocuo; mientras en la segunda vía, la vía amiloidogénica, la actuación de la beta-secretasa en primer lugar sobre la PPA da lugar a la proteína beta-amiloide, responsable del inicio de la cascada de efectos

neurodegenerativos característicos de la enfermedad de Alzheimer (Yiannopoulou y Papageorgiou, 2020; Conway, 2020).

Esta acumulación de beta-amiloide se relaciona, además, con la falta de absorción del glutamato por parte de los astrocitos, iniciando el proceso que provoca producción de especies reactivas del oxígeno (ROS), pérdida de función mitocondrial, fallo de la homeostasis de calcio e inflamación neuronal, que lleva a la destrucción de la integridad de la membrana de la célula y termina con la muerte celular (Conway, 2020).

Las placas neuríticas son abundantes en la enfermedad de Alzheimer, pero también suelen aparecer en sujetos de avanzada edad que no sufren ninguna demencia. Estas se desarrollan en las capas corticales II y III, en áreas tales como la corteza cerebral, la amígdala, la formación hipocampal, el cuerpo estriado, y en especial, en el núcleo accumbens (Dickerson y Atri, 2014).

2.2.3. Hipótesis de la Cascada Amiloide

Esta hipótesis sugería originalmente que la acumulación de beta-amiloide tiene efectos tóxicos que provocan un disparo de la función neuronal que provoca apoptosis. Sin embargo, los avances en la investigación han permitido conocer más acerca de los elementos específicos de la alteración en el procesamiento de beta-amiloide, como la relevancia de los agregados tóxicos de entre 2 y 12 péptidos beta-amiloides, llamados oligómeros beta-amiloides, así como también sobre la división de la PPA en los péptidos beta-amiloides (Ballard et al., 2011). Según Ballard et al. (2011), las concentraciones tóxicas de beta-amiloide provocan la hiperfosforilación de la proteína tau y su consiguiente formación en ovillos neurofibrilares; sin embargo, no está claro cómo funcionan las vías que conectan a la acumulación de beta-amiloide y a la fosforilación de la proteína tau, aunque existen distintas hipótesis que intentan dar respuesta a esta cuestión.

De acuerdo con Yiannopoulou y Papageorgiou (2020), existe una retroalimentación de la toxicidad entre las vías paralelas de degeneración de la proteína tau y de la beta-amiloide, y la progresiva degeneración neuronal es la que causa el desequilibrio entre los distintos neurotransmisores que se haya tras los varios déficits cognitivos de la enfermedad de Alzheimer.

Esta hipótesis estaría ligada a una causa genética, dado que se ha visto que todas las variaciones conocidas del gen asociado a la enfermedad de Alzheimer afectan al metabolismo

de la beta amiloide, incrementando la producción de una forma de este polipéptido, y siendo este el mayor argumento a favor de la hipótesis de la cascada amiloide. Esta hipótesis indica que la acumulación de esta forma tóxica de beta amiloide tiene un rol favorecedor en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer. De esta forma, además del ya mencionado desequilibrio de neurotransmisores, se produce también una activación de cascadas inflamatorias, estrés oxidativo, disfunción mitocondrial, la fosforilación de la proteína tau, excitotoxicidad o muerte neuronal (Dickerson y Atri, 2014).

En esta hipótesis, las áreas más afectadas al inicio del proceso neurodegenerativo serían la corteza entorrinal, el hipocampo y las estructuras límbicas y áreas del cíngulo posterior, precuña y cortezas parietales de asociación, es decir, áreas que tienen un papel esencial en la memoria y en las redes del estado de reposo intrínseco, tales como la red neuronal por defecto (Dickerson y Atri, 2014).

2.2.4. Excitotoxicidad de los receptores NMDA

El glutamato constituye el principal neurotransmisor excitatorio del cerebro, estimulando a los receptores NMDA postsinápticos, asociados con los procesos de memoria y, por consiguiente, también a la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer, pudiendo provocar muerte celular por excitotoxicidad cuando provoca una sobre-estimulación glutamatérgica (Reisberg et al., 2003).

Los receptores NMDA son receptores ionotrópicos de glutamato que están implicados principalmente en los procesos de plasticidad sináptica subyacentes a la memoria y al aprendizaje, estando sus propiedades definidas por su localización. De esta forma, los receptores NMDA sinápticos están al cargo de procesos neurotrópicos y de la plasticidad celular, mientras que los receptores NMDA extrasinápticos activan las vías de señalización apoptótica (Marotta et al., 2020)

Estos receptores NMDA de glutamato contribuyen a la homeostasis de calcio y a la regulación del suministro de oxígeno a los tejidos periféricos, y están relacionados con la regulación de la neuroplasticidad sináptica y el efecto intracelular del calcio, asociado a la memoria y a los procesos de aprendizaje. La activación descontrolada de estos receptores provoca una excesiva acumulación intracelular de calcio que provoca la alteración del pH intracelular y la contracción de la célula. La muerte celular resulta como consecuencia de la

acumulación excesiva de calcio intracelular, que deriva en neurodegeneración y apoptosis celular (Zambrano et al., 2018).

3. Sintomatología

El avance de la enfermedad se da de forma progresiva, afectando a distintas funciones cognitivas de forma paralela al desarrollo de la degeneración cortical. El síntoma de aparición más temprana y característica del trastorno es la pérdida gradual de memoria, seguida de otras disfunciones cognitivas tales como las dificultades para el lenguaje, que se suelen manifestar en forma de anomia. En las siguientes fases esta dificultad afecta tanto a la comunicación oral como a la escrita. En lo referente a las capacidades visoespaciales, las dificultades resultan en pérdida de objetos y desorientación. En las etapas más avanzadas de la enfermedad se produce un deterioro grave de las habilidades analíticas y se produce al menos un síntoma comportamental, como puede ser desinhibición, alucinaciones, agitación o agresividad, entre otros. En la etapa final se presentan síntomas como una dificultad para alimentarse, una consecuente pérdida de peso, dificultades motoras que provocan complicaciones para caminar e incontinencia (Cuello, 2007).

Es común que los pacientes que padecen enfermedad de Alzheimer presenten múltiples síntomas simultáneamente, como agitación, síntomas depresivos, agitación, u otros grupos de síntomas (Cummings, 2003).

3.1. Síntomas cognitivos y funcionales

En la enfermedad de Alzheimer, uno de los síntomas principales es la pérdida de memoria que se debe a la degeneración de las estructuras cerebrales de los lóbulos temporales medios, concretamente de la corteza entorrinal, el hipocampo y las regiones parietales asociadas al procesamiento de la memoria. Sin embargo, el avance de la enfermedad, y la subsecuente afectación de las áreas frontales y parietales llevan al desarrollo de otros síntomas referentes a las funciones ejecutivas, el lenguaje, los sistemas visoespaciales, la personalidad o el sistema motor (Dickerson y Atri, 2014).

En los sujetos con enfermedad de Alzheimer aún en estado leve, es común observar un declive ligero de la memoria, especialmente reflejado por presentar dificultades para encontrar palabras, olvidar nombres, perder objetos, o repetirse en el discurso, así como

también en la memoria declarativa de eventos recientes (Mesulam, 2000). No obstante, el deterioro aún no impide que puedan ser responsables de su medicación si se ayudan de herramientas como pastilleros, o que puedan quedarse solos durante algunos días (Budson et al., 2016). En estos estados iniciales también es frecuente que aún se encuentren conservadas las capacidades para conducir, para mantener algunas de sus aficiones, mantenerse socialmente activos y tener responsabilidades cotidianas (Mesulam, 2000).

En estadios posteriores, se ven afectadas otras áreas cognitivas, como pueden ser el lenguaje, la orientación espacial o las funciones ejecutivas en la vida cotidiana (Mesulam, 2000). Cuando la enfermedad avanza a los estadios moderado y severo, los problemas de memoria pasan de disfunción a pérdida de memoria y dificultades para el aprendizaje de nueva información tan graves que la única información que consiguen consolidar es aquella que ha sufrido un sobreaprendizaje, siendo la nueva información perdida de forma muy rápida, incluidos eventos vitales e históricos y conocimiento semántico (Dickerson y Atri, 2014). Además, es normal que empiecen a desarrollar incontinencia urinaria, lo cuál hace que necesiten asistencia en el autocuidado y que no puedan ser independientes, no pudiendo quedarse solos (Budson et al., 2016).

Finalmente, en las etapas más avanzadas de la enfermedad, cuando la demencia es severa, no se logra consolidar ningún recuerdo ni aprendizaje nuevo, quedando sólo fragmentos de memoria. Esta pérdida progresiva de conocimiento semántico básico, así como también de información personal y autobiográfica, incluyendo relaciones y nombres de familiares cercanos, avanza hasta que el conocimiento de la propia vida se vuelve fragmentario o se pierde por completo (Dickerson y Atri, 2014). En esta etapa final también presentan incontinencia urinaria y fecal. Por todos estos motivos es frecuente que sean institucionalizados en centros asistenciales, dada la alta dependencia que presentan (Budson et al., 2016). Al final, casi ninguna de las funciones cognitivas, así como tampoco las psiquiátricas o comportamentales, escapa al implacable avance de la enfermedad. Tan sólo las funciones sensoriales y motoras primarias se mantienen en un estado de conservación remarcable, pero incluso estas se ven afectadas en cierta medida (Mesulam, 2000).

Otra área que suele verse afectada en la enfermedad de Alzheimer es la de las funciones ejecutivas, como el juicio, el razonamiento o la toma de decisiones, viéndose también un avance que se manifiesta en forma de dificultades en la planificación diaria, la resolución de problemas, la interacción social o la realización de tareas laborales o del hogar, así como también en la toma de decisiones (Dickerson y Atri, 2014). En esta etapa empiezan a mostrar deterioros leves en la vida familiar, la resolución de problemas y aspectos de juicio.

Un ejemplo de estos deterioros de la vida diaria sería el olvido de realizar tareas cotidianas como compras o mantener al día las finanzas familiares (Budson et al., 2016). Además, es común que estos pacientes sean menos eficientes en la realización de tareas que previamente no suponían una dificultad. También se puede manifestar esta sintomatología como una dificultad para la concentración, una alta distraibilidad, y una pérdida del sentido del pensamiento. Frecuentemente, aparecen también complicaciones en la habilidad para adquirir información, procesarla, conectarla, y hacer deducciones necesarias para llevar a cabo juicios razonados y tomar decisiones. Por último, se puede apreciar también una dificultad para modular el afecto, teniendo un pobre control de sus impulsos y una carente percepción de su comportamiento, así como una escasa conciencia del autocuidado y la higiene (Dickerson y Atri, 2014). Las dificultades atencionales se encuentran conservadas en las etapas iniciales de la enfermedad, especialmente en las tareas de atención simple. No obstante, pueden empezar a mostrar deficiencias en las etapas leves de la demencia, concretamente en tareas de memoria complejas que impliquen la necesidad de utilizar la memoria operativa y manipular la información (Budson et al., 2016).

En lo relativo a la orientación espacio temporal, estos pacientes presentan dificultades que se manifiestan, por ejemplo, en el control del paso del tiempo y de la localización geográfica. Inicialmente, estos problemas se presentan en forma de desorientación sobre la fecha, pero, con el progreso hacia estadios más avanzados, toma la forma de desorientación sobre las estaciones o los años, hasta que, en los estadios finales se llegan a tener dificultades para entender todo aquello no referente al momento inmediato. Además, la desorientación espacial se agrava hasta que se olvidan incluso de dónde están y de cómo llegaron hasta allí (Dickerson y Atri, 2014).

Las alteraciones visoespaciales se presentan en los pacientes de enfermedad de Alzheimer, incluso en los estadios más leves, como un problema para entender o interpretar imágenes visuales y relaciones espaciales, interfiriendo con el desplazamiento en el espacio. También en esta categoría pueden darse dificultades para distinguir imágenes que se encuentran a una distancia corta, dificultades para estimar distancias, para distinguir colores y contrastes o para leer (Dickerson y Atri, 2014). Tareas como dibujar un reloj o reproducir ciertas combinaciones de figuras simples pueden estar alteradas en las etapas de demencia leve, y se vuelven más complicadas con el avance de la enfermedad, hasta que son incapaces de realizar tareas tan simples como la reproducción de figuras geométricas básicas (Budson et al., 2016).

Finalmente, se suelen presentar también en la enfermedad de Alzheimer dificultades diversas para el lenguaje, que se presentan normalmente como problemas para encontrar palabras, para la expresión del lenguaje, la comprensión, la lectura, la escritura, la repetición, la denominación y la comprensión del significado de distintas palabras. Todo esto se traduce en una dificultad para seguir conversaciones y participar en ellas, produciéndose largas pausas y teniendo complicaciones con el vocabulario o utilizando palabras o expresiones incorrectas o imprecisas. Con el tiempo, el discurso se vuelve desarticulado, carente de contenido, simplificado, agramatical. El avance de la enfermedad lleva a que se requiera de repeticiones y uso de frases simples y cortas que faciliten el entendimiento. Estas dificultades para el lenguaje, en las etapas más tempranas de la enfermedad, se suelen confundir con problemas de audición (Dickerson y Atri, 2014). Los déficits del lenguaje se hacen evidentes incluso en las etapas leves de la demencia, también en el ámbito de la fluidez verbal, reflejándose en la capacidad para producir palabras de acuerdo a criterios tales como categorías semánticas o letra inicial, siendo la producción en un minuto inferior a la normal (Budson et al., 2016).

3.2. Síntomas neuropsiquiátricos y comportamentales

Aunque las quejas principales suelen ser de tipo cognitivo, así como sus dificultades funcionales asociadas, los síntomas psiquiátricos y comportamentales pueden ser prominentes y suelen presentarse especialmente en las etapas iniciales de la demencia, haciendo necesaria su identificación. Entre estos se encuentran síntomas tales como alucinaciones, delirios, agitación o problemas de sueño, de especial intensidad en las etapas más avanzadas de la enfermedad. Estos síntomas suelen ser una dificultad para el cuidado en el hogar, especialmente la agitación (Quinn y Dickinson, 2014).

En los sujetos con enfermedad de Alzheimer, se pueden producir cambios y complicaciones en la interacción social, el ánimo y el afecto, incluidas una falta de motivación intrínseca y apatía, mayor ansiedad y un estado de ánimo más negativo, una falta de inhibición e insensibilidad sobre sus actos, una mayor irritabilidad y una tendencia a la agitación, así como a volverse más perseverantes, obsesivos y compulsivos, y una menor atención a la higiene y al cuidado personal. Además, tienden a ser menos seguros de sí mismos y a abandonar aficiones, eventos sociales, interacciones, proyectos de trabajo o intereses (Dickerson y Atri, 2014).

Respecto a la agitación y la agresión, estos términos se refieren a un conjunto de síntomas de hiperactividad física y verbal que ponen en peligro tanto a los pacientes como a sus cuidadores. Estos síntomas pueden presentarse de una forma sutil, con una dificultad para estar quietos o irritabilidad, o también de una forma más severa que incluya la agresión y el lanzamiento de objetos a su alcance. Además, cabe destacar que estos síntomas parecen presentar una mayor prevalencia en pacientes varones y suelen guardar relación con la presencia de delirios, anomalías de la conducta diurna, trastornos de la actividad y síndrome de la identificación errónea (Cummings, 2003).

Otros síntomas psiquiátricos que suelen presentar los pacientes son las alucinaciones y delirios, generalmente denominadas de forma conjunta como síntomas psicóticos. En la enfermedad de Alzheimer, estos síntomas suelen aparecer en las etapas finales de la enfermedad. Por una parte, las alucinaciones pueden ser tanto auditivas como visuales, mientras que los delirios suelen ser simples y tienen una naturaleza paranoide. Por ejemplo, entre estos delirios pueden incluir la creencia de que sus cuidadores les roban o la creencia de que el lugar en el que viven no es su residencia habitual. Sin embargo, la detección de los delirios puede suponer una dificultad, ya que puede resultar difícil distinguir cuándo estas creencias se deben a un proceso delirante de aquellas situaciones en las que esté provocado por los propios problemas de memoria (Quinn y Dickinson, 2014).

Otro síntoma común en la demencia suele ser el trastorno del sueño, que suele ser una de las causas que llevan al traslado a un centro de internamiento. Estas dificultades del sueño pueden ser cambios en los patrones del sueño, tales como despertares frecuentes durante la noche, descenso de las horas de sueño, un incremento del sueño durante el día o incluso un intercambio de los turnos de sueño-vigilia (Quinn y Dickinson, 2014).

Por otra parte, en lo referente a la apatía, esta debe distinguirse de aquella asociada a un trastorno depresivo. Así, la apatía supone, no tanto un estado emocional, como un descenso en la tendencia a iniciar actividades. Esta apatía se muestra en los pacientes como un descenso de la motivación, una reducción de las conductas y cogniciones dirigidas a una meta, o una reducción del compromiso con las relaciones sociales (Cummings, 2003). Además, la apatía puede suponer una fuente de estrés para los cuidadores, debido al efecto emocional que tiene en ellos el hecho de presenciar la reducción de la implicación por parte del paciente en actividades que anteriormente disfrutaban (Quinn y Dickinson, 2014).

3.3. Síntomas comórbidos

Es común que la depresión coexista con la presencia de cualquier demencia, pero es especialmente común en la enfermedad de Alzheimer. De hecho, en la enfermedad de Alzheimer, se presenta una mayor cantidad de placas amiloides y ovillos neurofibrilares en el hipocampo de aquellos pacientes que presentan una historia clínica de trastorno depresivo mayor, en comparación con aquellos pacientes que no han presentado nunca depresión. Sin embargo, estas asociaciones se basan principalmente en hipótesis, ya que la depresión es un trastorno altamente heterogéneo, con un origen en factores biológicos, psicológicos y sociales que interactúan, entre ellos y con los síntomas cognitivos, contribuyendo al desarrollo del trastorno (Quinn y Dickinson, 2014).

La presencia de depresión suele estar asociada a la presencia de otros síntomas como agresividad, irritabilidad, demanda de atenciones o alta dependencia, que podrían ser manifestaciones alternativas del propio trastorno depresivo. Además, los pacientes que presentan síntomas depresivos también suelen tener una mayor discapacidad funcional en actividades de la vida diaria. Estos síntomas depresivos suelen empeorar con el avance del deterioro cognitivo (Cummings, 2003).

La depresión en la enfermedad de Alzheimer puede ser difícil de evaluar, debido a que otros diagnósticos pueden confundirse con depresión y viceversa, como puede ser el caso de la confusión de la depresión con un duelo normal en el proceso adaptativo a un diagnóstico como es el de la enfermedad de Alzheimer, que supone un pronóstico fatal que incluye la pérdida de relaciones y habilidades; de la misma forma, asumir este duelo puede dar lugar a la no detección de un trastorno depresivo (Quinn y Dickinson, 2014). Además, los síntomas depresivos se pueden ver agravados por la conciencia preservada que se presenta en algunos pacientes en las etapas leves de la enfermedad, ya que aunque cuentan con la ventaja de que les permite buscar estrategias para resolver los problemas presentados por el declive cognitivo, tienen la desventaja de ser conscientes del propio declive (Budson et al., 2016). Por otra parte, en los estadios más avanzados, los pacientes no pueden comunicar la presencia de síntomas depresivos, y estos sólo pueden ser sospechados por la intervención de los cuidadores, que reportan detectar tristeza e inactividad (Quinn y Dickinson, 2014).

4. Etiología

Actualmente, la enfermedad de Alzheimer se entiende como un trastorno multifactorial que no está debido a una única causa conocida, sino que surge de la confluencia de distintos factores de riesgo, tanto modificables como no modificables, que se

asocian con el desarrollo y la progresión de la patología. Entre estos factores de riesgo destaca especialmente la edad, que se asocia con un incremento exponencial del riesgo de padecer enfermedad de Alzheimer, duplicándose esta probabilidad cada 5 años después de superar los 65 años de edad (Korolev, 2014).

Según Cuello (2007), todas las personas terminarían padeciendo enfermedad de Alzheimer a causa de la edad, dada la gran influencia que este factor tiene como factor no genético de mayor peso, dato corroborado por la alta incidencia del trastorno con el aumento de la edad.

Dado el patrón multifactorial de la enfermedad de Alzheimer, las causas pueden distinguirse entre componentes ambientales y componentes genéticos (Zambrano et al., 2018).

La genética y la etiología tras la enfermedad de Alzheimer son aún complejas y no se comprenden en su totalidad. Por una parte, mientras una parte del riesgo de padecer la enfermedad se atribuye en un 70% a factores genéticos, la realidad es que la gran cantidad de variaciones genéticas y de factores ambientales interactúan para provocar enfermedades tales como la enfermedad de Alzheimer. A pesar de los esfuerzos de investigación, sólo se han logrado identificar 3 causas de la enfermedad en la genética Mendeliana, dando todas ellas lugar a un factor dominante autosómico familiar. Los individuos que tienen esta mutación tienen un riesgo un 95% mayor de padecer la enfermedad si viven más de la edad normal de inicio, antes de los 65 años. Esta mutación genética dominante da lugar a un inicio temprano de la enfermedad debido a las mutaciones de la proteína precursora de amiloide (APP), la presenilina 1 (PSEN1) y la presenilina 2 (PSEN2). De esta forma, las mutaciones de la PSEN1 suponen un 60% de los casos heredados de enfermedad de Alzheimer; las mutaciones de la APP suponen alrededor del 15%; y finalmente, las mutaciones de la PSEN2, son las más raras y solo han sido descritas en 22 familias. Sin embargo, cabe destacar que el origen genético total, incluyendo todas estas mutaciones genéticas, supone tan solo un 1% o menos de los casos totales de enfermedad de Alzheimer (Dickerson y Atri, 2014).

En cuanto a estas mutaciones genéticas, en los casos de enfermedad de Alzheimer de carácter hereditario, estas normalmente se deben a una mutación autosómica dominante en uno de los genes de presenilina de los cromosomas 1 y 14 o del gen precursor de proteína amiloide (PPA) localizado en el cromosoma 21. Esta alteración del cromosoma 21 se asociaría con el incremento de riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer de forma prematura en el síndrome de Down, dada la trisomía del cromosoma 21 que caracteriza a este síndrome (Korolev, 2014). Sin embargo, los casos de enfermedad de Alzheimer hereditaria

son una minoría del total de los casos, estando la mayoría provocados de forma esporádica y teniendo un inicio más tardío, usualmente después de los 65 años de edad (Cuello, 2007).

Las bases genéticas de la enfermedad de Alzheimer de carácter no hereditario, que surge esporádicamente, son más complejas y menos comprendidas. Sin embargo, se sabe que un factor de riesgo en esta tipología de la enfermedad sería una variación del alelo 4 de la apolipoproteína E (APOE) del cromosoma 19 (Cuello, 2007; Korolev, 2014).

Ambas formas del trastorno, tanto hereditaria como esporádica, tienen una neuropatología similar en todos los ámbitos, diferenciándose sólo en la aparición más temprana y con un avance más rápido de la enfermedad de Alzheimer hereditaria (Cuello, 2007).

Los modelos principales de la etiología de la enfermedad de Alzheimer otorgan un rol central y temprano a las formas neurotóxicas de la beta amiloide, que inicial el proceso patológico que incluye la activación de cascadas inflamatorias y microgliales, anomalías iónicas y de los neurotransmisores, disfunciones mitocondriales y estrés oxidativo. Estos procesos llevan a la hiperfosforilación de la proteína tau que estabiliza los microtúbulos y que se degrada formando los ovillos neurofibrilares. Así, los procesos dependientes de la proteína tau fallan, agravando la disfunción neuronal y sináptica y, finalmente llevando a la disfunción cortical. Esta hipótesis se encuentra apoyada sobre la evidencia que muestra que pacientes que heredan una forma dominante de la enfermedad de Alzheimer, siendo esta normalmente de inicio temprano, poseen una alteración genética que causa una mayor producción de beta amiloide. Otros modelos emergentes proponen un rol de las lesiones microvasculares que provocarían el desequilibrio en favor de la acumulación de beta amiloide, y así, desencadenando la cascada de degradación sináptica y neuronal (Dickerson y Atri, 2014).

5. Evaluación y diagnóstico

El diagnóstico a través de una evaluación patológica postmortem en una autopsia es el máximo estándar y la única forma de hacer un diagnóstico seguro de la enfermedad de Alzheimer. En el ámbito clínico, sin embargo, el diagnóstico se fundamenta sobre el historial clínico, así como evaluaciones físicas, neurológicas y neuropsicológicas, incluyendo pruebas auxiliares para excluir otras etiologías con fines de diagnóstico diferencial (Korolev, 2014).

5.1. Biomarcadores

Los biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer incluyen fluido cerebroespinal, neuroimagen (resonancia magnética estructural, 18F-fluorodesoxiglucosa y tomografía por emisión de positrones) y pruebas genéticas. El diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer en la actualidad se orienta, no solo a la identificación de pacientes en etapas de demencia, sino también a identificar a los pacientes en las etapas preclínicas, antes de que se empiece a desarrollar la enfermedad, así como a facilitar el diagnóstico en las etapas más tempranas de la enfermedad, cuando empieza a manifestarse la sintomatología y a aparecer los primeros signos de declive (Dickerson y Atri, 2014).

Los 5 biomarcadores más reconocidos consisten tanto en técnicas de neuroimagen como en medidas del fluido cerebroespinal. Entre estas técnicas se encuentran la valoración de los niveles de proteína tau y beta-amiloide en el fluido cerebroespinal, la detección de beta-amiloide a través de tomografía por emisión de positrones (TEP), el estudio por tomografía por emisión de positrones (TEP) con fluorodesoxiglucosa (FDG), y el uso de resonancia magnética estructural (MRI) (Jack, 2011).

En primer lugar, la detección de proteínas en el fluido cerebroespinal es un biomarcador que permite medir la cantidad total de proteína tau y de proteína tau fosforilada, permitiendo observar así la patología subyacente asociada a la proteína tau (Liang et al., 2020). La evaluación a través de análisis de sangre y fluido cerebroespinal forma parte de una evaluación completa que también se suele utilizar para detectar otros problemas de salud como pueden ser infecciones, trastornos inflamatorios o autoinmunes, o posibles neoplasias del sistema nervioso. Sin embargo, las pruebas de fluido cerebroespinal actualmente no suelen incluir la evaluación de los niveles de proteínas como la proteína tau, la proteína tau fosforilada o la beta amiloide, a pesar de que la evaluación de estas es de gran utilidad en la detección de una posible enfermedad de Alzheimer. Aún así, el análisis del líquido cerebroespinal suele realizarse en los casos de demencias de progreso rápido, ya que aportan datos relevantes en el contexto clínico que ofrecen un mejor diagnóstico e intervención. Este marcador permite además diferenciar entre otras formas de demencia que suelen presentar un solapamiento, como pueden ser la demencia por cuerpos de Lewy y la demencia frontotemporal (Quinn y Dickinson, 2014).

Los marcadores sanguíneos, por el contrario, no son tan buenos indicadores del desarrollo de la demencia, dado que la barrera hematoencefálica impide el paso de estos biomarcadores del cerebro a la sangre, cosa que no ocurre con los marcadores del líquido cefalorraquídeo, dado que este está en contacto constante con el cerebro. Por este motivo, no es de extrañar que los marcadores en sangre sean menos sensibles. Sin embargo, su utilidad

reside en su uso para la identificación de posibles factores de riesgo y patrones predictores. Entre los marcadores que se pueden encontrar en la sangre destaca el ratio de fragmentos de beta amiloide en el plasma, que se relaciona con un riesgo de demencia, aunque también se pueden encontrar otros marcadores asociados al estrés oxidativo, la metabolización de la vitamina B o la metabolización de los lípidos (Quinn y Dickinson, 2014).

Por otra parte, las técnicas de neuroimagen, como pueden ser la tomografía computarizada o la resonancia magnética, permiten descartar posibles causas del declive cognitivo, como por ejemplo un accidente cerebrovascular o un tumor. De entre las pruebas de neuroimagen, la más sensible, y por tanto la que más información suele ofrecer, es la resonancia magnética, sin embargo, la tomografía computarizada también puede ser de gran utilidad y a portar información de gran relevancia en el diagnóstico (Quinn y Dickinson, 2014).

La resonancia magnética hace uso de un fuerte campo magnético y de ondas de radiofrecuencias no invasivas para crear una representación de la estructura cerebral a través de la medición de la energía liberada por protones en distintas partes del tejido nervioso, como el líquido cefalorraquídeo, la sustancia blanca o la sustancia gris. La resonancia magnética volumétrica se utiliza para observar qué regiones del cerebro, especialmente del lóbulo temporal, presentan atrofia, como suelen ser la corteza entorrinal o el hipocampo, para así estudiar el avance de la enfermedad. Otra técnica que utiliza también la resonancia magnética es la tractografía, que mide la difusión de las moléculas de agua para delinear la sustancia blanca y permitir comprobar la integridad de las fibras nerviosas. Estas técnicas han permitido demostrar el daño que se produce en las vías de la sustancia blanca, especialmente en el sistema límbico, en los trastornos neurodegenerativos (Korolev, 2014).

Por otra parte, la tomografía por emisión de positrones aplicada en conjunto con fluorodesoxiglucosa (FDG-PET) como un rastreador radiactivo es una técnica de neuroimagen que permite medir la metabolización en distintas áreas del cerebro. Así se ha podido demostrar la hipometabilización en áreas de la corteza cingulada posterior y en el área superior del lóbulo parietal, siendo este un signo temprano de enfermedad de Alzheimer. Esta técnica permite además distinguir entre distintas formas de demencia, como pueden ser la enfermedad de Alzheimer y la demencia frontotemporal (Korolev, 2014).

Finalmente, entre los marcadores genéticos, lo más usual es analizar los genes autosómicos dominantes que suponen un factor de riesgo de demencia, como pueden ser las mutaciones de la proteína precursora de amiloide (APP), la presenilina 1 (PSEN1) y la

presenilina 2 (PSEN2), así como también se suele comprobar la presencia del alelo de la apolipoproteína E4 (APOE) (Quinn y Dickinson, 2014).

5.2. Evaluación neuropsicológica

En la evaluación neuropsicológica, es importante tener en cuenta que el objetivo de esta será el que determinará el procedimiento que se deberá escoger. Si el propósito de la evaluación es de cribar a los pacientes sanos de aquellos que puedan presentar déficits, si el objetivo es concretar los déficits y realizar un diagnóstico, o si el objetivo es planear la posible rehabilitación, la evaluación deberá adaptarse para optimizar la información a obtener (Subirana et al., 2011).

En primer lugar, una parte importante de la evaluación, previa a la aplicación de pruebas estandarizadas, es la parte de registro de la historia clínica; este paso es una parte central del diagnóstico en demencias, ya que ayuda a entender los síntomas, contextualizarlos y determinar la progresión de la enfermedad. Sin embargo, este proceso presenta el obstáculo de que los pacientes, normalmente, no son capaces de reportar con precisión la información necesaria acerca del inicio, la gravedad o la velocidad de avance de los síntomas, por lo que es necesario recurrir también a familiares y cuidadores para obtener información complementaria fiable (Quinn y Dickinson, 2014).

Por otra parte, la evaluación neuropsicológica completa deberá contener tanto una parte de evaluación cognitiva, de la memoria a largo plazo, la atención, la memoria operativa, el funcionamiento ejecutivo, la percepción visual, auditiva y motriz, y la valoración de las capacidades lingüísticas (Subirana et al., 2011).

Para empezar, debe aplicarse una prueba de *screening*. En esta categoría, la prueba más utilizada es el Mini-Mental State Examination (MMSE). Este test, formado por 30 ítems, proporciona una cantidad de información limitada, no ofreciendo por ejemplo información sobre las funciones ejecutivas. No obstante, sí que aporta información acerca de la orientación, el aprendizaje, la concentración, la repetición, el recuerdo, la comprensión, la escritura, o la denominación de objetos. Esta información es muy significativa en el cribado. De esta forma, las puntuaciones inferiores a 23 puntos se considerarían anormales, indicando la necesidad de una evaluación más exhaustiva de los posibles déficits. Además, también es de gran utilidad en el seguimiento de la enfermedad, siendo normal un descenso de 3 puntos anuales con el avance de la enfermedad (Cummings, 2003).

En lo referente a las actividades cotidianas, estas se dividen en: actividades instrumentales, como el uso de transportes y las compras, y las actividades básicas, como lavarse o vestirse. Estas capacidades se pueden evaluar utilizando pruebas tales como la Instrumental Activity of Daily Living Scale (IADL), el Functional Activities Questionnaire o la Activities Daily Living Scale. Mientras que los síntomas neuropsiquiátricos pueden evaluarse con pruebas como la escala BEHAVE-AD o el Neuropsychiatric Inventory (NPI). Este último, el NPI, desarrollado por Cummings et al (1994), es de especial relevancia, pues ofrece información acerca de 10 tipos de conductas usuales en las demencias: alucinaciones, ansiedad, depresión, apatía, delirios, desinhibición, irritabilidad, conductas motoras anormales y euforia (Cummings, 2003).

Por otra parte, entre las pruebas que permiten evaluar funciones cognitivas, estas se pueden organizar según las funciones que evalúan, pudiendo elegir aquellas cuyas características se ajusten al objetivo de la evaluación o al caso concreto de cada paciente. De esta forma, las posibles pruebas de inteligencia que se podrían aplicar son la Escala Wechsler para Adultos (WAIS-R) o la escala de Matrices progresivas de Ravens. La escala de evaluación de las capacidades visuoespaciales podría ser la prueba de Figura Compleja de Rey, y las pruebas de lenguaje podrían ser el test de denominación de Boston, el test de Token o el Boston Diagnostic Aphasia Examination (Cummings, 2003).

En la evaluación de la memoria se podrían usar pruebas tales como el Test de Memoria Verbal Auditiva de Rey, la escala Wechsler de Memoria o la prueba de Figura Compleja de Rey. Mientras que la evaluación de las funciones ejecutivas podría incluir pruebas como el test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin, el test de Stroop, el test de Cancelación de letras, el test de la Torre de Hanoi o el Test del Trazo (Cummings, 2003).

Un ejemplo de evaluación neuropsicológica en enfermedad de Alzheimer podría incluir, por ejemplo, las siguientes pruebas: el Miniexamen Cognoscitivo de Lobo, una prueba que permite el cribado inicial, así como también la evaluación de la orientación espaciotemporal; el Test de Copia de una Figura Compleja de Rey, para la evaluación de la memoria visual y las praxias constructivas; el WAIS-III, cuyas subescalas permiten evaluar funciones ejecutivas como el razonamiento abstracto, la memoria de trabajo y la velocidad de procesamiento; el Test del Trazo (Trail Making Test), para evaluar la atención sostenida y dividida; y el Inventario Neuropsiquiátrico (NPI), para la evaluación de problemas conductuales de la personalidad (Montoro et al., 2012).

6. Intervención: Tratamiento farmacológico y no farmacológico

En la actualidad no existe un tratamiento capaz de curar la enfermedad de Alzheimer (Cuello, 2007; Hyde et al., 2013; Jurado et al., 2013), ni capaz de prevenir o detener el avance de la neuropatología del trastorno y sus consecuencias. En su lugar, el enfoque terapéutico está enfocado a corregir de manera directa las deficiencias específicas en los distintos neurotransmisores (Cuello, 2007; Korolev, 2014).

El objetivo del tratamiento, tanto farmacológico como no farmacológico, es la minimización de los síntomas incapacitantes, frenar la progresión de la enfermedad y reducir la carga de la mínima. La medicación disponible actualmente para el tratamiento no permite modificar la enfermedad, sino modificar su avance y sus consecuencias, por lo cual, el objetivo es preservar la calidad de vida, el confort, las capacidades cognitivas y la independencia, durante la mayor cantidad de tiempo posible (Dickerson y Atri, 2014).

Cummings (2003) habla de 4 componentes del tratamiento de la enfermedad de Alzheimer: la terapia modificadora, cuyo fin es reducir la progresión de la enfermedad; tratamiento con inhibidores de las acetilcolinesterasas, para estabilizar y desacelerar el deterioro cognitivo; los psicotrópicos para tratar los problemas conductuales y neuropsiquiátricos; y, finalmente, la intervención con los cuidadores, que permite aportarles las estrategias y el apoyo necesarios para optimizar la calidad del cuidado que pueden ofrecer a los pacientes a su cargo y para minimizar el impacto emocional que estas tareas de cuidado pueden tener a largo plazo. Es la combinación de todos estos enfoques la que ofrece un tratamiento con mejor efecto sobre los síntomas y el avance de la enfermedad.

La enfermedad de Alzheimer afecta principalmente a las neuronas productoras de glutamato y acetilcolina, así como a sus sinapsis, siendo este daño paralelo a los síntomas cognitivos tempranos (Korolev, 2014). Por este motivo, el tratamiento farmacológico se limita así a dos grupos de medicación: los inhibidores de la acetilcolinesterasa (que corrigen el déficit colinérgico) y los antagonistas de los receptores de ácido N-metil-D-aspartico (NMDA) (Hyde et al., 2013). Concretamente, entre los inhibidores de la acetilcolinesterasa tales como la galantamina, la rivastigmina y el donepezilo; mientras el antagonista de los receptores de NMDA de uso frecuente es la memantina. Estos fármacos sirven para mejorar las funciones cognitivas y ralentizar la progresión clínica del trastorno (Jurado et al., 2013).

En cuanto al tratamiento no farmacológico, cabe destacar la terapia destinada a lidiar con los trastornos de la conducta, especialmente aplicada en aquellas situaciones en que el tratamiento farmacológico para controlar estos síntomas no resulte efectivo. Este tratamiento estaría enfocado en las denominadas como las “4 R del cuidado de la demencia”; reafirmar, reorientar, repetir y redirigir. Es decir, el objetivo de esta terapia es el de reducir las posibles

provocaciones de su entorno y entrenar a aquellos cuidadores y familiares de su entorno para que manejen los problemas que puedan surgir de la mejor manera posible, dando lugar a menos ocasiones de que los síntomas comportamentales, como la agitación o las agresiones, escapen de su control (Cummings, 2003).

En el caso de la agitación leve, es más probable una respuesta a las estrategias no farmacológicas, especialmente si se tienen en cuenta los efectos secundarios de la medicación orientada al tratamiento de la agitación (Quinn y Dickinson, 2014).

En cuanto al tratamiento de los síntomas, es importante destacar, en primer lugar, que, antes de recurrir a un tratamiento farmacológico para el tratamiento de los síntomas comportamentales en demencia, es importante priorizar los tratamientos no farmacológicos. Además, la medicación a elegir deberá depender de los síntomas concretos a tratar, su severidad y sus posibles efectos secundarios, siempre recordando mantener las expectativas lo más realistas posible al explicar el tratamiento a las familias, dada su limitada eficacia, así como hacer hincapié en el mantenimiento de los tratamientos no farmacológicos (Quinn y Dickinson, 2014).

Los fármacos de uso frecuente en la enfermedad de Alzheimer, como se ha mencionado anteriormente, son los inhibidores de acetilcolinesterasas y los antagonistas de los receptores NMDA, siendo el más importante de estos últimos la memantina. También necesario en algunas ocasiones es el uso de fármacos neurolépticos, como, por ejemplo, antipsicóticos. Estos serían necesarios, como último recurso, en casos en que los síntomas comportamentales suponen un riesgo para el paciente o para su entorno (Dickerson y Atri, 2014).

Dentro del tratamiento de los distintos síntomas, en el caso de la agitación y las agresiones, el tratamiento farmacológico incluye opciones tales como los inhibidores de acetilcolinesterasas, memantina, antipsicóticos atípicos, antagonistas adrenérgicos, antidepresivos o benzodiazepinas. Por otra parte, las alucinaciones y los delirios, síntomas de especial impacto sobre la calidad de vida, pueden ser tratados con antipsicóticos atípicos (Quinn y Dickinson, 2014).

En cuanto al tratamiento de los posibles trastornos del sueño, los tratamientos no farmacológicos, de nuevo, son preferibles, pero en caso de necesitar medicación, se desaconseja el uso de benzodiazepinas por presentar estas un riesgo de caídas, delirios o desinhibición, siendo mejor recurrir al uso de trazodona, zolpidem, zaleplon o eszopiclone. Si tuviera que recurrirse al uso de benzodiazepinas, el lorazepam y el oxazepam serían la mejor opción por ser benzodiazepinas de efecto más breve (Quinn y Dickinson, 2014).

Por otra parte, para el tratamiento de la apatía, el fármaco que ha mostrado una mejor eficacia son los inhibidores de colinesterasas, aunque la memantina también ha mostrado una cierta eficacia. En aquellos pacientes en que la apatía suponga una interferencia con los cuidados necesarios, también sería recomendable el uso de fármacos estimulantes, como el metilfenidato (Quinn y Dickinson, 2014).

6.1. Memantina

La memantina es un antagonista de los receptores NMDA que, en base a la experimentación animal, se cree que puede reducir la sobreestimulación excitotóxica en reposo de los receptores NMDA provocada por el exceso de glutamato en el espacio sináptico. Esto permitiría el funcionamiento normal de las neuronas, reduciendo la excitotoxicidad y teniendo una función neuroprotectora (Wilcock, 2007).

En concreto, el modo de actuación de la memantina para evitar la excitotoxicidad provocada por una alta concentración citoplasmática de calcio (Zambrano et al., 2018), es a través del bloqueo de los receptores, entrando en el canal cuando se dan condiciones de exposición prolongada y excesiva al glutamato, actuando en mayor medida sobre los receptores extrasinápticos que activan las vías que provocan la apoptosis (Marotta et al., 2020).

La memantina podría incluso ser de gran importancia para inhibir la hiperfosforilación de la proteína tau. Esto llevaría a una reducción de los efectos tóxicos provocados por la alfa-beta-amiloide. Además, según algunas fuentes la memantina podría también bloquear el estrés neuronal oxidativo por medio de un mecanismo dependiente de los receptores NMDA inducido por los oligómeros alfa-beta-amiloides (Liang et al., 2020).

La memantina se usa principalmente para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer moderada o grave (Zambrano et al., 2018). Aunque recientemente también se están llevando a cabo investigaciones que podrían llevar al futuro desarrollo de fármacos híbridos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, para los cuales la memantina podría ser uno de los elementos clave (Marotta et al., 2020). Un ejemplo de estos fármacos híbridos, o fármacos que utilizan la memantina como base para desarrollar nuevas opciones terapéuticas podría ser la propuesta de Sestito et al., (2019), quienes reemplazaron un grupo de aminas de la formulación de la memantina por una parte del sulfuro de hidrógeno, creando un fármaco híbrido llamado “memit”. Este nuevo compuesto parece tener, de forma similar a

la propia memantina, un efecto inductor de la autofagia, lo cual resulta en un efecto neuroprotector.

Dada la alta incidencia de la enfermedad de Alzheimer en la población, así como sus devastadores efectos, resulta evidente la necesidad de intervenir para tratar de reducir al máximo el impacto de la enfermedad en los individuos. Para ello, a la espera de encontrar un fármaco o tratamiento que pueda revertir los efectos neurodegenerativos y curar la enfermedad de Alzheimer, la mejor opción es seguir diseñando programas de intervención e investigando la eficacia de distintos fármacos para paliar los efectos cognitivos. Para ello es de esencial importancia estudiar cuidadosamente los efectos de estos fármacos, así como evaluar si estos efectos resultarían eficaces en el tratamiento de esta enfermedad. De esta forma, aunque no podamos curar definitivamente la enfermedad, podremos mejorar la calidad de vida de los pacientes y retrasar en la medida de lo posible la aparición de los síntomas de mayor impacto, tanto para la propia persona como para sus cuidadores, familias y entorno más cercano.

6.2. Memantina e Inhibidores de las Colinesterasas: Comparación de Fármacos

Los inhibidores de la acetilcolinesterasa son inhibidores reversibles no competitivos que ayudan a mejorar funciones de memoria y atención en pacientes con enfermedad de Alzheimer. Estos fármacos interfieren con la degradación de la acetilcolina, incrementando así los niveles de neurotransmisor en el espacio sináptico (Hyde et al., 2013; Korolev, 2014). En contraste, la memantina, el principal antagonista de NMDA, es un antagonista reversible que bloquea los lugares de unión del glutamato, inhibiendo así los efectos excitotóxicos debidos a la excitación excesiva que éste provoca (Hyde et al., 2013).

En cuanto a los aspectos farmacocinéticos, la vida media de la memantina es de 70 horas y su eliminación se produce a través de los riñones. Mientras tanto, en los inhibidores de la acetilcolinesterasa estas características varían entre fármacos, siendo el donepezilo y la galantamina (inhibidores selectivos reversibles) de metabolización hepática, al igual que la rivastigmina (pseudoirreversible). La eliminación de los inhibidores de la acetilcolinesterasa también varía, estando en una vida media de 70 horas para el donepezilo, unas 8 para la galantamina y finalmente, con la vida media más corta, unas 2 horas para la rivastigmina. Ambos tipos de fármacos pueden administrarse en tratamientos conjuntos, siendo ésta la

elección terapéutica más común, ya que sus mecanismos de acción son complementarios (Yiannopoulou y Papageorgiou, 2020).

En lo referente a los efectos secundarios, ambos tipos de fármacos tienen niveles de tolerancia similares. Los efectos adversos de los inhibidores de la acetilcolinesterasa incluyen una reducción de la tasa cardíaca, náuseas, vómitos y mareos, mientras que los de la memantina incluyen mareos, dolor de cabeza, confusión e incontinencia (Hyde et al., 2013; Korolev, 2014).

7. Objetivo

El objetivo de este trabajo es comprobar la eficacia y la seguridad de la memantina en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer a través de una revisión sistemática.

8. Metodología

Esta revisión se ha realizado siguiendo el procedimiento establecido por Urrutia y Bonfill (2011) en la Declaración PRISMA, la propuesta para la estandarización procedimental de las revisiones sistemáticas y los meta-análisis.

8.1. Estrategia de búsqueda y criterios de inclusión

Para la elaboración de esta revisión sistemática se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva en distintas bases de datos. La búsqueda se ha realizado el 25 de Abril de 2021 en 4 bases de datos (PubMed, ScienceDirect, Web of Science y PsycInfo). En primer lugar, se buscaron trabajos utilizando las palabras clave (Alzheimer and Memantine). Además, se aplicaron los filtros de idioma para obtener sólo resultados de artículos que estuvieran en inglés y se estableció el filtro de fecha de publicación para obtener resultados de artículos publicados entre 2010 y 2021, ambos incluidos. Posteriormente se estableció el filtro de acceso gratuito a texto completo en las bases de datos en las que ha sido posible, no existiendo este filtro concreto en una de ellas y habiendo sido los resultados de pago cribados con posterioridad. Además, se aplicó también el filtro de tipo de publicación, buscando obtener sólo artículos de investigación o ensayos clínicos, a fin de eliminar metaanálisis, revisiones, publicaciones en libros, ponencias y conferencias.

Una vez aplicados los filtros correspondientes en las bases de datos, se obtuvieron 127 resultados (24 de ellos en Psycinfo, 78 en Web Of Science, 6 en ScienceDirect y 19 en PubMed). Estos 127 resultados se cribaron posteriormente, eliminando así 77 resultados, 11 de los cuales por no cumplir el criterio de encontrarse disponibles para su acceso gratuito a texto completo, y los 66 restantes basándose en si el título indicaba que el estudio fuera una revisión o meta-análisis, si se había utilizado un tratamiento combinado con inhibidores de las colinesterasas, tales como la rivastigmina, el donepezilo o la galantamina, así como también por ser tratamientos combinados con otro tipo de fármacos o sustancias tales como antidepresivos o litio.

Una vez llevado a cabo este cribado en base al título, se mantuvieron 50 artículos para proceder a su lectura a texto completo para determinar su idoneidad. De estos 50 artículos, 9 se eliminaron por encontrarse duplicados, habiéndose extraído de distintas bases de datos. Tras eliminar los 9 resultados duplicados, los 41 artículos restantes fueron evaluados para su elegibilidad en la muestra final de la revisión sistemática.

Finalmente, en la evaluación de los 41 artículos a texto completo, se eliminaron 32 artículos por no cumplir con los criterios necesarios. De estos 32 artículos eliminados, 9 se eliminaron por no ser artículos que estudiaran los efectos de la memantina, pudiendo estos artículos tratar temas tales como el coste económico de la memantina en comparación con otros fármacos o la memantina como base para el desarrollo de otros fármacos o el tratamiento de otras enfermedades. Por otra parte, de los 32 artículos eliminados, los 23 restantes se eliminaron por no cumplir con las características de diseño y protocolo necesarias, pudiendo estos artículos no tener una muestra humana o por carecer de un grupo de placebo.

Tras haber realizado todo el proceso, la muestra final de artículos a analizar en esta revisión estará formada por 9 artículos.

Todo este proceso aparece reflejado de forma detallada en el diagrama de flujo incluido en los anexos, en el cual se organizan todos los pasos seguidos en la búsqueda, los distintos cribados, los resultados obtenidos en cada fase, así como también las razones de exclusión a lo largo del proceso ([Véase Anexo 1](#)).

8.2. Método de análisis y síntesis de los resultados

Para el análisis de los resultados, se ha tenido en cuenta, en primer lugar, si los estudios utilizaban sólo memantina o un tratamiento combinado que incluyera inhibidores de las colinesterasa. Por otra parte, también se ha considerado el grado de gravedad de la enfermedad de Alzheimer de los sujetos que forman la muestra de estos estudios, dado que la memantina es un fármaco recomendado para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer moderada a grave. Otro elemento que se ha tenido en cuenta es el tamaño de la muestra que forma los distintos estudios, así como también la duración del estudio. Además, se ha tenido también en cuenta la seguridad del fármaco, teniendo en cuenta los efectos secundarios recogidos durante los distintos estudios, tanto en el grupo experimental como en el grupo control.

Finalmente, los factores de mayor importancia a la hora de realizar la síntesis de los resultados recogidos en esta revisión sistemática han sido los instrumentos utilizados y los resultados obtenidos en las variables medidas. En concreto, se ha distinguido entre los resultados obtenidos en pruebas de neuroimagen que miden el grado de atrofia en el cerebro de los pacientes tratados con memantina en comparación con el grupo control; las pruebas cognitivas que miden el efecto del fármaco sobre funciones como la memoria, la inteligencia o el lenguaje; y finalmente, los resultados obtenidos en pruebas de corte neuropsiquiátrico que ofrecen información acerca de variables de personalidad y comportamiento, como pueden ser las conductas agresivas, la agitación, el autocuidado o el funcionamiento en la vida cotidiana.

9. Resultados

En esta revisión se han analizado los 9 estudios que se mantuvieron tras realizar la búsqueda sistemática y llevar a cabo las exclusiones pertinentes de artículos que no se ajustaban a los criterios establecidos. El análisis de estos artículos aparece recogido en la tabla de resultados ([Véase Anexo 2](#)). A continuación, se detallarán las características de estos estudios, así como sus resultados.

Todos los estudios incluidos en esta revisión consisten en un diseño longitudinal de doble ciego, con un grupo experimental y un grupo placebo, y aleatorización para la asignación de los sujetos a los grupos (Ashford et al., 2011; Fox et al., 2012; Lorenzi et al., 2011; Nakamura et al., 2014; Reisberg et al., 2003; Reisberg et al., 2006; Saxton et al., 2012; Schmidt et al., 2008; Wilkinson et al., 2012). La duración media de los estudios es de 34,44 semanas, y el tamaño medio de la muestra es de 167 sujetos. Sin embargo, tanto en duración

como en el tamaño de la muestra, los estudios seleccionados presentan una alta variabilidad, abarcando un amplio rango de duraciones y tamaños de muestra. Así, dos de los estudios tienen una duración corta, de 12 semanas (Saxton et al., 2012; Fox et al., 2012); tres de los estudios tienen una duración media, de entre 24 y 28 semanas (Nakamura et al., 2014; Reisberg et al., 2003; Reisberg et al., 2006); y cuatro de los estudios tienen una duración larga, de entre 52 y 54 semanas (Ashford et al., 2011; Lorenzi et al., 2011; Schmidt et al., 2008; Wilkinson et al., 2012).

Por otra parte, en lo referente al tamaño de la muestra, tres de los estudios tienen una muestra reducida, que no supera los 40 sujetos (Ashford et al., 2011; Lorenzi et al., 2012; Schmidt et al., 2018); tres de los estudios tienen una muestra de un tamaño mediano, de entre 100 y 250 sujetos (Fox et al., 2012; Reisberg et al., 2003; Reisberg et al., 2006); y tres estudios tienen una muestra de gran tamaño, con más de 250 sujetos (Nakamura et al., 2014; Saxton et al., 2012; Wilkinson et al., 2012).

Por otra parte, los estudios incluyen sujetos con diagnósticos de distintos grados de gravedad. Concretamente, dos de los estudios están formados por sujetos con un diagnóstico de enfermedad de Alzheimer leve a moderado (Ashford et al., 2011; Schmidt et al., 2008); otros dos especificaban un diagnóstico moderado (Saxton et al., 2012; Wilkinson et al., 2012); y cinco están formados por sujetos con un diagnóstico de enfermedad de Alzheimer moderado a grave (Fox et al., 2012; Lorenzi et al., 2011; Nakamura et al., 2014; Reisberg et al., 2003; Reisberg et al., 2006).

En cuanto a los instrumentos utilizados y las variables evaluadas en los distintos estudios, cuatro utilizaron pruebas de neuroimagen para evaluar los niveles de atrofia o pérdida neuronal (Ashford et al., 2011; Lorenzi et al., 2011; Schmidt et al., 2008; Wilkinson et al., 2012); siete midieron variables cognitivas (Ashford et al., 2011; Lorenzi et al., 2011; Nakamura et al., 2014; Reisberg et al., 2003; Reisberg et al., 2006; Saxton et al., 2012; Wilkinson et al., 2012); seis midieron variables neuropsiquiátricas y comportamentales (Ashford et al., 2011; Fox et al., 2012; Nakamura et al., 2014; Reisberg et al., 2003; Reisberg et al., 2006; Wilkinson et al., 2012); y cinco evaluaron, en concreto, medidas lingüísticas y verbales (Ashford et al., 2011; Lorenzi et al., 2011; Nakamura et al., 2014; Saxton et al., 2012; Wilkinson et al., 2012). Además, dos estudios evaluaron la agitación como una variable concreta (Fox et al., 2012; Nakamura et al., 2014); y tres evaluaron la tolerabilidad y la seguridad observando los efectos adversos entre la muestra (Reisberg et al., 2003; Reisberg et al., 2006; Wilkinson et al., 2012).

Finalmente, respecto a las conclusiones de estos estudios, tres encontraron mejoras neuropsiquiátricas y comportamentales (Fox et al., 2012; Nakamura et al., 2014; Reisberg et al., 2006), mientras que uno encontró mejoras pero estas no fueron significativas (Reisberg et al., 2003); cuatro estudios encontraron una mejora de las funciones cognitivas y/o lingüísticas (Nakamura et al., 2014; Reisberg et al., 2003; Reisberg et al., 2006; Saxton et al., 2012), mientras que uno no encontró mejoras en estas variables (Lorenzi et al., 2011). En cuanto a la atrofia cerebral y a la pérdida de tejido neuronal, dos encontraron mejoras de esta variable (Lorenzi et al., 2011; Schmidt et al., 2008), mientras que otros dos no encontraron mejoras (Ashford et al., 2011; Wilkinson et al., 2012). Por otra parte, en la variable de mejora de la agitación, uno de los estudios no obtuvo ninguna mejora (Fox et al., 2012), mientras que otra sí que obtuvo mejoras de esta variable (Nakamura et al., 2014). Y, por último, todos los estudios que midieron la variable de efectos adversos acaecidos a lo largo del estudio obtuvieron un resultado positivo, es decir, que la muestra no presentó efectos secundarios relevantes asociados al fármaco, concluyendo una tolerabilidad alta del mismo (Reisberg et al., 2003; Reisberg et al., 2006; Wilkinson et al., 2012).

10. Discusión

En primer lugar, las diferencias en la duración pueden dar lugar a que los resultados se interpreten como negativos, no ofreciendo una mejora significativa, por no durar lo suficiente para que el fármaco pueda actuar de forma completa. Esta posibilidad puede ser la razón por la que el estudio de Fox et al. (2012), de 12 semanas de duración, no encontró una reducción de la agitación, mientras que el estudio de Nakamura et al. (2014) de 24 semanas sí que encontró una mejora de esta variable.

Por otra parte, la variabilidad en el tamaño de la muestra también supone una limitación, especialmente en el caso de aquellos estudios cuya muestra se encuentra entre aquellos de menor cantidad de participantes. Esto se debe a que, una muestra con escasez de participantes no permite estudiar con precisión qué sucesos se deben a las características concretas de la persona y serían excepciones, y cuáles ofrecen información relevante sobre el estudio. Un ejemplo de esto sería el estudio de los efectos adversos, que no podrían ser analizados correctamente en una muestra demasiado pequeña.

Además, las diferencias en el grado de avance de la enfermedad en la población de estudio suponen que la sintomatología, así como también el grado de atrofia y degeneración cognitiva, se encuentren en distintos estadios en cada estudio. Esto afectará a los resultados,

ya que las variables medidas, aquellas sobre las que tendría efecto el fármaco, pueden no haber entrado en las fases de degeneración en el momento del estudio, lo cual haría que el fármaco no mostrara resultados. Un ejemplo de esto sería el estudio de Ashford et al. (2011), que no muestra mejoras por encontrarse las áreas cerebrales estudiadas aún en perfecto estado, ya que la enfermedad no ha avanzado lo suficiente para que esas zonas empiecen a mostrar un declive que permita la acción de la memantina en una medida que se viera reflejada en los resultados.

También, los instrumentos presentan diferencias que dificultan la comparación entre estudios, ya que algunos estudios utilizan instrumentos para medir variables neurológicas a través de técnicas de neuroimagen, mientras otros se centran en medir sólo variables cognitivas o comportamentales. Por este motivo, resulta difícil crear una conexión entre los resultados obtenidos en relación con la atrofia cerebral con aquellos resultados obtenidos en variables de disfunciones cognitivas o problemas comportamentales como la agitación.

En cuanto a los resultados de los estudios, estos parecen indicar una efectividad de la memantina en el tratamiento de los síntomas comportamentales de la enfermedad de Alzheimer, dado que todos los estudios que midieron estas variables parecieron reflejar una mejora, a pesar de que en uno de ellos no alcanzara el nivel necesario para considerarse significativa (Lorenzi et al., 2011). Además, cabe destacar que todos estos estudios que mostraron mejoras conductuales y neuropsiquiátricas estuvieron formados por participantes con enfermedad de Alzheimer moderada a grave, el nivel de gravedad para el que está recomendado el uso del fármaco. También en el ámbito de la sintomatología, la mayoría de los estudios reporta una mejora de los síntomas cognitivos y lingüísticos. Es decir, que la memantina parecería ser efectiva en el tratamiento de los síntomas de la enfermedad de Alzheimer.

No obstante, en lo referente a la atrofia cerebral, los resultados parecen presentar un conflicto; sin embargo, este equilibrio entre los estudios que parecen recoger una mejora (Lorenzi et al., 2011; Schmidt et al., 2008) y aquellos que no (Ashford et al., 2011; Wilkinson et al., 2012) puede deberse a que la mayoría de estos estudios están formados por muestras pequeñas, aunque de gravedad moderada a grave, y que el único formado por una muestra de gran tamaño sólo reúne sujetos con una gravedad moderada. Por estos motivos, no es posible establecer una conclusión firme acerca de la efectividad de la memantina en el tratamiento de la atrofia cerebral.

Por otro lado en lo relativo a los resultados de los estudios acerca de la efectividad de la memantina sobre la agitación, estos parecen ser positivos, siendo la memantina un fármaco

efectivo en el tratamiento de la agitación. Esto se debe a que, a pesar de que los dos estudios que han medido esta variable (Fox et al., 2012; Nakamura et al., 2014) han obtenido resultados opuestos, el estudio que ha obtenido unos resultados negativos (Fox et al., 2012) tiene una duración corta, una muestra menor, mientras que el estudio que ha obtenido resultados favorables (Nakamura et al., 2014) cuenta con una mayor duración, así como un mayor tamaño de la muestra. Estas características diferentes hacen que los resultados favorables cuenten con una mayor fiabilidad.

Asimismo, el fármaco presenta unos niveles de seguridad muy favorables, dado que ningún estudio que haya medido esta variable ha reportado ningún caso de efectos adversos significativos asociados con el fármaco.

Finalmente, en lo referente a las limitaciones propias de este estudio, la limitación principal de este estudio se encontraría en la selección de artículos escogidos para analizar. A pesar de haberse buscado una exclusión de estudios que incluyeran el uso de inhibidores de las colinesterasas, en la muestra final, varios de los estudios incluían este fármaco en el proceso (Ashford et al., 2011; Fox et al., 2012; Lorenzi et al., 2011; Nakamura et al., 2014; Reisberg et al., 2006; Saxton et al., 2012; Wilkinson et al., 2012), mientras que sólo dos de los estudios usaron un tratamiento monoterapéutico (Reisberg et al., 2003; Schmidt et al., 2008). Esto se debe a que la exclusión se realizó a partir de los títulos, los cuales no mencionaban el uso de fármacos inhibidores de las colinesterasas tales como la rivastigmina, el donepezilo o la galantamina. La decisión de mantener estos estudios en la muestra en las fases posteriores del proceso se debe a que en la mayoría de los casos el uso de estos fármacos está controlando en la selección de los sujetos, por ejemplo, no seleccionando sujetos que no lleven un periodo de tiempo determinado estables en el uso de la medicación, tratando así de controlar los posibles efectos del fármaco en los resultados que interferirían con los resultados mostrados por la memantina.

Sin embargo, esta limitación pone de manifiesto la escasez de estudios llevados a cabo que estudien los efectos de la memantina sobre la enfermedad de Alzheimer sin incluir otros fármacos en el proceso. Este vacío en la investigación de los efectos de la memantina supone una dificultad a la hora de determinar exactamente cuáles son los beneficios del fármaco si éste se administra en solitario, así como también dificulta el estudio diferenciado de los efectos propios de la memantina en comparación con aquellos efectos que surgen como consecuencia de la interacción entre la memantina y los inhibidores de las colinesterasas, sean estos efectos adversos o positivos.

Por otra parte, así como se reconoce esta característica como una limitación en el estudio de los efectos de la memantina, se debe también añadir que este tratamiento combinado es en muchos casos necesario para estabilizar a los pacientes y que negarles el acceso a este tratamiento en aquellas ocasiones en que este se precise supondría un empeoramiento de los síntomas de la enfermedad que sería cuestionable desde un punto de vista ético.

11. Conclusiones

Los datos revisados en este estudio nos permiten concluir que la memantina sería un fármaco adecuado para el tratamiento de los síntomas cognitivos y comportamentales en las etapas avanzadas de la enfermedad de Alzheimer, cuando la gravedad se encuentra en un nivel moderado a grave, incluido su uso para el tratamiento de la agitación. Además, también podemos concluir que el fármaco es seguro para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, presentando pocos efectos adversos, y no siendo ninguno de ellos de gravedad.

No obstante, no podemos concluir de forma firme que el fármaco sea efectivo en el tratamiento de la atrofia cerebral, por lo que una investigación más exhaustiva y detallada deberá llevarse a cabo para dar respuesta a esta cuestión.

Referencias

- American Psychiatric Association. (2016). *Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5*. Editorial Médica Panamericana.
- Ashford, J. W., Adamson, M., Beale, T., La, D., Hernandez, B., Noda, A., Rosen, A., O'Hara, R., Fairchild, J. K., Spielman, D., y Yesavage, J. A. (2011). MR spectroscopy for assessment of memantine treatment in mild to moderate Alzheimer dementia. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 26 Suppl 3(0 3), 331–336. <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-0021>
- Ballard, C., Gauthier, S., Corbett, A., Brayne, C., Aarsland, D., y Jones, E. (2011). Alzheimer's disease. *Lancet* , 377(9770), 1019–1031. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61349-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61349-9)
- Bell, K. F., Bennett, D. A., y Cuello, A. C. (2007). Paradoxical upregulation of glutamatergic presynaptic boutons during mild cognitive impairment. *The Journal of neuroscience* :

- the official journal of the Society for Neuroscience*, 27(40), 10810–10817.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3269-07.2007>
- Conway M. E. (2020). Alzheimer's disease: targeting the glutamatergic system. *Biogerontology*, 21(3), 257–274. <https://doi.org/10.1007/s10522-020-09860-4>
- Cuello, A. C. (2007). *Pharmacological Mechanisms in Alzheimer's Therapeutics* (1.^a ed.). Springer New York. <https://doi.org/10.1007/978-0-387-71522-3>
- Cummings, J., Mega, M., Gray, K., Rosenberg-Thompson, S., Carusi, D. A., y Gornbein, J. (1994). *The Neuropsychiatric Inventory: Comprehensive assessment of psychopathology in dementia*. *Neurology*, 44, 2308-2314.
- Cummings J. (2003). *Neuropsiquiatría de la enfermedad de Alzheimer y demencias relacionadas*. Novartis.
- Dickerson, B., y Atri, A. (2014). *Dementia: comprehensive principles and practice*. Oxford University Press.
- Fox, C., Crugel, M., Maidment, I., Auestad, B. H., Coulton, S., Treloar, A., Ballard, C., Boustani, M., Katona, C., y Livingston, G. (2012). Efficacy of memantine for agitation in Alzheimer's dementia: a randomised double-blind placebo controlled trial. *PloS one*, 7(5), e35185. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035185>
- Hyde, C., Peters, J., Bond, M., Rogers, G., Hoyle, M., Anderson, R., Jeffreys, M., Davis, S., Thokala, P., y Moxham, T. (2013). Evolution of the evidence on the effectiveness and cost-effectiveness of acetylcholinesterase inhibitors and memantine for Alzheimer's disease: systematic review and economic model. *Age and ageing*, 42(1), 14–20. <https://doi.org/10.1093/ageing/afs165>
- Jack C. R., Jr (2011). Alliance for aging research AD biomarkers work group: structural MRI. *Neurobiology of aging*, 32 Suppl 1(0 1), S48–S57. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.09.011>
- Jurado, M., Mataró Serra, M., y Pueyo Benito, R. (2013). *Neuropsicología de las enfermedades neurodegenerativas*. Síntesis.
- Korolev, I. O. (2014). Alzheimer's Disease: A Clinical and Basic Science Review. *Medical Student Research Journal*, 4, 24-33.
- Liang, Y., Guo, Y., Song, P., y Zhang, Y. (2020). Memantine ameliorates tau protein deposition and secondary damage in the ipsilateral thalamus and sensory decline following focal cortical infarction in rats. *Neuroscience Letters*, 731, 135091.
- Lorenzi, M., Beltramello, A., Mercuri, N. B., Canu, E., Zoccatelli, G., Pizzini, F. B., Alessandrini, F., Cotelli, M., Rosini, S., Costardi, D., Caltagirone, C., y Frisoni, G. B.

- (2011). Effect of memantine on resting state default mode network activity in Alzheimer's disease. *Drugs & Aging*, 28(3), 205-217. <http://dx.doi.org/10.2165/11586440-000000000-00000>
- Marotta, G., Basagni, F., Rosini, M., y Minarini, A. (2020). Memantine Derivatives as Multitarget Agents in Alzheimer's Disease. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(17), 4005. <https://doi.org/10.3390/molecules25174005>
- Mesulam, M. (2000). *Principles of behavioral and cognitive neurology*. Oxford University Press.
- Montoro, N., Montes, J. y Arnedo, M. (2012). Demencia de tipo Alzheimer. En M. Arnedo, J., Bembibre, y M. Triviño (Ed.), *Neuropsicología a través de los casos clínicos* (pp. 257-270). Editorial Médica Panamericana.
- Nakamura, Y., Kitamura, S., Homma, A., Shiosakai, K., y Matsui, D. (2014). Efficacy and safety of memantine in patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease: results of a pooled analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled trials in Japan. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 15(7), 913–925. <https://doi.org/10.1517/14656566.2014.902446>
- Niu, H., Álvarez-Álvarez, I., Guillén-Grima, F., y Aguinaga-Ontoso, I. (2017). Prevalence and incidence of Alzheimer's disease in Europe: A meta-analysis. Prevalencia e incidencia de la enfermedad de Alzheimer en Europa: metaanálisis. *Neurología (Barcelona, Spain)*, 32(8), 523–532. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2016.02.016>
- Quinn, J., y Dickinson, S. (2014). *Dementia*. Wiley-Blackwell.
- Reisberg, B., Doody, R., Stöffler, A., Schmitt, F., Ferris, S., y Moebius, H. (2003). Memantine in Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease. *The New England journal of medicine*, 348, 1333-41. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa013128>
- Reisberg, B., Doody, R., Stöffler, A., Schmitt, F., Ferris, S., & Möbius, H. J. (2006). A 24-Week Open-Label Extension Study of Memantine in Moderate to Severe Alzheimer Disease. *Archives of Neurology*, 63(1), 49. <https://doi.org/10.1001/archneur.63.1.49>
- Saxton, J., Hofbauer, R. K., Woodward, M., Gilchrist, N. L., Potocnik, F., Hsu, H.-A., ... Perhach, J. L. (2012). Memantine and Functional Communication in Alzheimer's Disease: Results of a 12-Week, International, Randomized Clinical Trial. *Journal of Alzheimer's Disease*, 28(1), 109–118. <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-110947>
- Schmidt, R., Ropele, S., Pendl, B., Ofner, P., Enzinger, C., Schmidt, H., Berghold, A., Windisch, M., Kolassa, H., & Fazekas, F. (2008). Longitudinal multimodal imaging in mild to moderate Alzheimer disease: a pilot study with memantine. *Journal of*

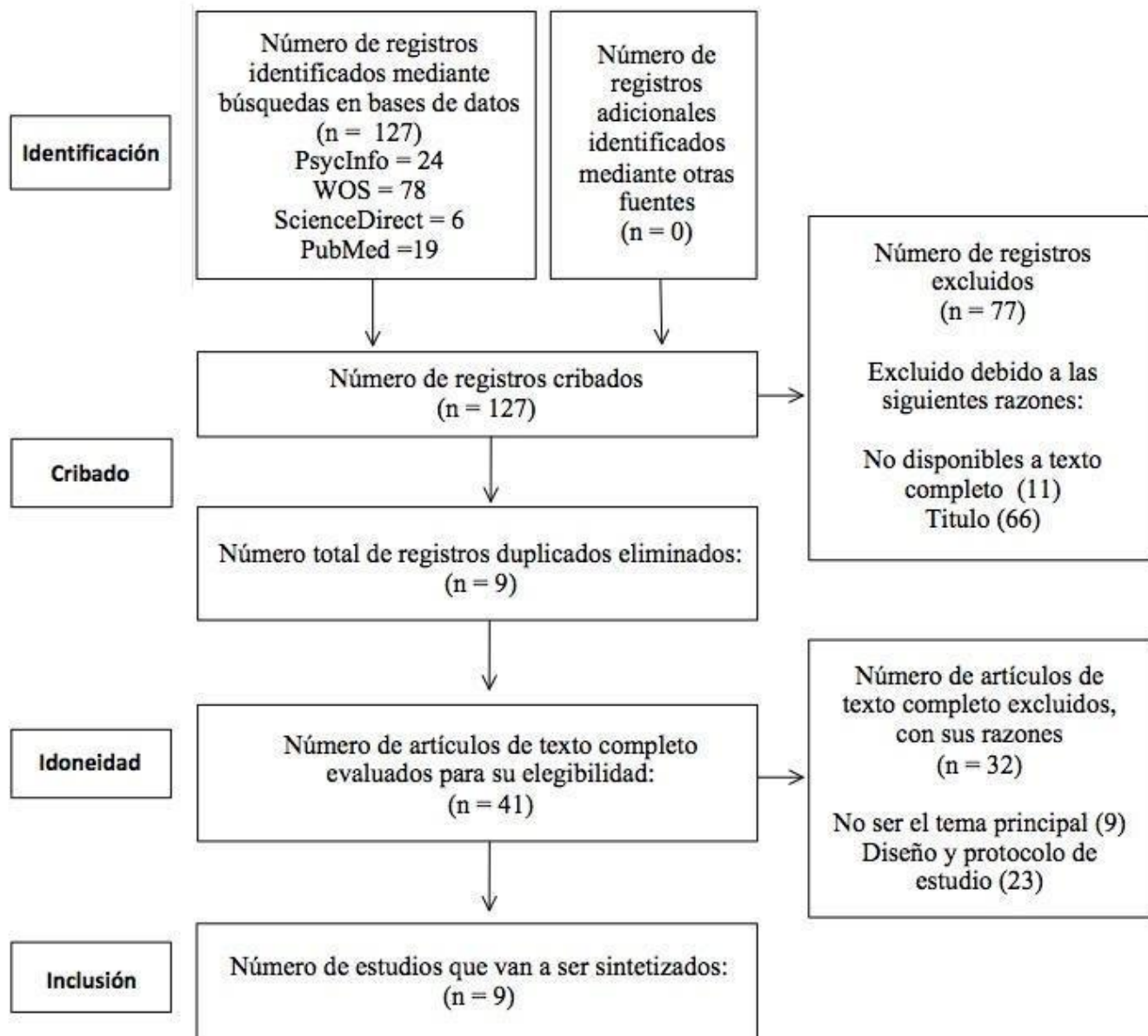
- neurology, neurosurgery, and psychiatry, 79(12), 1312–1317.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.141648>
- Sestito, S., Daniele, S., Pietrobono, D., Citi, V., Bellusci, L., Chiellini, G., ... Rapposelli, S. (2019). Memantine prodrug as a new agent for Alzheimer's Disease. *Scientific Reports*, 9(1). doi:10.1038/s41598-019-40925-8
- Subirana, J., Crusat, M., Cullell, N., Cuevas, R. y Signo, S. (2011). Demencias y enfermedad de Alzheimer. En O. Bruna (Ed.), *Rehabilitación neuropsicológica: intervención y práctica clínica* (pp. 289-317). Elsevier-Masson.
- Urrútia, G., & Bonfill, X. (2010). Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Medicina Clínica*, 135(11), 507–511. doi:10.1016/j.medcli.2010.01.015
- Wilcock, G. K. (2007). The Pharmacological Treatment of Alzheimer's Disease with Cholinesterase Inhibitors and Memantine. En Cuello, A. C. (Ed.), *Pharmacological Mechanisms in Alzheimer's Therapeutics* (1.^a ed., pp. 36–49). Springer New York.
<https://doi.org/10.1007/978-0-387-71522-3>
- Wilkinson, D., Fox, N. C., Barkhof, F., Phul, R., Lemming, O., & Scheltens, P. (2012). Memantine and Brain Atrophy in Alzheimer's Disease: A 1-Year Randomized Controlled. Trial. *Journal of Alzheimer's Disease*, 29(2), 459–469.
<https://doi.org/10.3233/JAD-2011-111616>
- Yiannopoulou, K. G., & Papageorgiou, S. G. (2020). Current and Future Treatments in Alzheimer Disease: An Update. *Journal of central nervous system disease*, 12, 1179573520907397. <https://doi.org/10.1177/1179573520907397>
- Zambrano, P., Suwalsky, M., Jemiola-Rzeminska, M., y Strzalka, K. (2018). Studies on the interaction of NMDA receptor antagonist memantine with cell membranes: A mini-review. *Chemico-biological interactions*, 283, 47–50.
<https://doi.org/10.1016/j.cbi.2018.01.022>

Anexos

Diagrama de Flujo

Tabla de Resultados

Anexo 1: Diagrama de Flujo



Fuente: Elaboración Propia.

Anexo 2: Tabla de Resultados

Autor y Año	Título	Diseño, Duración y Objetivo	Población y Diagnóstico	Muestra (tamaño, edad media, sexo) y grupo	Tratamiento	Instrumentos y Variables Medidas	Resultados	Limitaciones	País
Ashford et al., 2011	MR Spectroscopy for Assessment of Memantine Treatment in Mild to Moderate Alzheimer Dementia	Estudio longitudinal doble ciego aleatorizado con grupo control de placebo. 54 semanas Objetivo: estudiar la eficacia de la memantina en prevenir la pérdida de tejido neural y en variables cognitivas.	Pacientes con un diagnóstico de EA <i>probable</i> de gravedad <i>leve a moderada</i> (mild to moderate)	Total: n= 13 Experimental (Memantina): n=7 76,5 años 14% mujeres Control (Placebo): n=6 75,4 años 67% mujeres ----- 10 completan (4 memantina y 6 placebo)	Dosis objetivo: 20mg/día (a partir de la semana 3, 10mg de memantina o placebo dos veces al día). Aumento de dosis de 5mg semanales a partir de 5mg iniciales. Tratamiento combinado con Donepezilo (todos los participantes)	Instrumentos: -MRS -MMSE -Fluidez verbal -ADAS-Cog - ADL ----- Variables: -NAA/Cr (indicador de pérdida de tejido neural, a través de MRS) -Fluidez verbal (nombrar animales durante 1 minuto)	No muestra beneficios en reducción de pérdida de tejido (NAA/Cr) ni en medidas cognitivas.	La enfermedad (gravedad leve) no está lo bastante desarrollada para que el daño se refleje en las áreas estudiadas (córtex parietal inferior o cognición general), ni en los receptores NMDA, por lo que la memantina no tendría impacto. Necesidad de usar pruebas de memoria más específicas, como pruebas de memoria.	Estados Unidos
Fox et al., 2012	Efficacy of Memantine for Agitation in	Estudio longitudinal doble ciego	Pacientes con un diagnóstico de EA	Total: n= 149 Experimental	Dosis objetivo: 20mg/día	Instrumentos: -Exámenes físicos (medir agitación y comorbilidades)	No muestra una mejora de la agitación (no es	La mejora en NPI no es muy fiable porque no viene	Reino Unido

	Alzheimer's Dementia: A Randomised Double-Blind Placebo Controlled Trial	aleatorizado con un grupo control de placebo. 12 semanas Objetivo: Estudiar la eficacia de la memantina en la reducción de la agitación y en variables cognitivas.	<i>probable</i> de gravedad <i>moderada a grave</i> (moderate to severe) y <i>agitación</i>	(Memantina): n=72 84,9 años 52 mujeres 20 hombres Control (Placebo): n=77 84,4 años 58 mujeres 19 hombres	Aumento progresivo de 5mg cada semana Tratamiento combinado con AChEI (18 de placebo y 14 de memantina) Antipsicóticos Antidepresivos Benzodiazepinas (insomnio)	-CMAI -NPI -CGI-C -SMMSE -SIB ----- -Agitación (medida con CMAI) -Comparación entre Memantina y Placebo en NPI, CGI-C, SMMSE, SIB.	posible determinar si la memantina tiene un rol en la agitación leve). <i>Si</i> muestra una mejora de los síntomas neuropsiquiátricos (NPI). Conclusión: La memantina no debería utilizarse como tratamiento para la agitación aunque sí parece poder usarse para tratar los síntomas neuropsiquiátricos.	acompañada de mejora en otras pruebas cognitivas globales. La reducción de la agitación en los dos grupos con el paso del tiempo puede indicar un descenso natural de la agitación con el avance de la enfermedad, dificultando el estudio de los efectos de las posibles intervenciones.	
Lorenzi et al., 2011	Effect of Memantine on Resting State Default Mode Network Activity in Alzheimer's Disease	Estudio longitudinal doble ciego aleatorizado (tras la RMf) con grupo control de placebo. 52 semanas (1 año)	Pacientes que cumplieran los criterios de EA <i>probable</i> de gravedad <i>moderada a grave</i> (moderate to severe)	Total: n= 15 Experimental (Memantina): n=7 77 años 7 mujeres 0 hombres Control (Placebo): n=8 76 años	Dosis objetivo: 20mg/día (durante 6 meses) Aumento progresivo, empezando en 5mg/día y aumentando hasta alcanzar la dosis final de 20mg/día.	RMf (Resonancia Magnética Funcional) - previo a aleatorización Raven's Coloured Progressive Matrices Token Test Rey-Osterrieth complex figure	<i>No</i> muestra una mejora de los síntomas cognitivos. <i>Si</i> muestra un aumento de la actividad cerebral en zonas asociadas con la DMN (en consecuencia, la	No hay una correspondencia clara entre el aumento de la actividad y una mejora de los síntomas cognitivos (que no mejoran como consecuencia de la mejora en la actividad).	Italia

		Objetivo: Estudiar la eficacia de la memantina en la Red Neuronal por Defecto (DMN)		6 mujeres 2 hombres	Tratamiento combinado con AChEI (todos los pacientes, desde antes de iniciar el estudio, durante al menos 6 meses).	Trail Making Test MMSE (Mini-Mental State Examination) ----- Funciones cognitivas: razonamiento no verbal, comprensión lingüística, fluidez verbal, memoria a corto y largo plazo, habilidades constructivas, atención y funciones ejecutivas, y funciones cognitivas globales. Actividad cerebral en áreas asociadas con la Red Neuronal por Defecto (cuneus, precuneus, córtex cingulado posterior...)	DMN se puede considerar una medida indirecta de la actividad cerebral dependiente del glutamato	Muestra reducida y homogénea	
Nakamura et al., 2014	Efficacy and safety of memantine in patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease: results of a pooled analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled trials in Japan	2 estudios longitudinal doble ciego aleatorizados con grupo control de placebo. 24 semanas Objetivo: Estudiar la eficacia de la	Pacientes mayores de 50 años con un diagnóstico de EA <i>probable a moderada a grave</i> (moderate to severe)	Total: n= 633 Experimental (Memantina): n=318 74 años 213 mujeres 105 hombres Control (Placebo): n=315 74,5 años 211 mujeres 104 hombres	Dosis objetivo: 20mg/día. Aumento progresivo, empezando en 5mg/día durante una semana, y aumentando 5mg cada semana hasta alcanzar la dosis final de 20mg/día. Tratamiento combinado con	SIB-J (Severe Impairment Battery- Japanese) CIBIC plus J (Change plus-Japanese version) BEHAVE AD (Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale) SIB-L-J (SIB-Language) MMSE (Mini Mental State Exam)	Si muestra mejoras en función cognitiva (atención, praxis, habilidad visoespacial, lenguaje). Si muestra mejoras de los síntomas psicológicos y comportamentales, incluida la		Japón

		memantina en la población japonesa.			AChEI (número desconocido).	----- Funciones lingüísticas (SIB-L-J) Funciones cognitivas (SIB-J) Síntomas comportamentales (BEHAVE-AD y CIBIC plus J) Agresión y agitación (post hoc).	agresividad. Al actuar en mecanismos distintos se cree que puede ser efectiva en pacientes que no responden a los AChEI.		
Reisberg et al., 2003	Memantine in Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease	Estudio longitudinal doble ciego aleatorizado con grupo control de placebo. 28 semanas Objetivo: Estudiar la efectividad sobre los síntomas cognitivos y la seguridad de la memantina.	Pacientes con un diagnóstico de EA <i>probable</i> de gravedad <i>moderada a grave</i> (moderate to severe)	Total: n= 181 Experimental (Memantina): n=97 75,5 años 70 mujeres 27 hombres Control (Placebo): n=84 75,8 años 55 mujeres 29 hombres	Dosis objetivo: 20mg/día <i>No combinado.</i> Tratamiento único con memantina.	SMMSE (Standardised Mini- Mental State Examination) SIB (Severe Impairment Battery) NPI (Neuropsychiatric Inventory) CIBIC-Plus (Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input) ADCS-ADLsev (Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living Inventory modified for severe dementia)	<i>Si</i> muestra una reducción del deterioro cognitivo y funcional. <i>No</i> muestra mejora <i>significativa</i> del deterioro en NPI, GDS o MMSE. Conclusión: <i>más efectividad de memantina en todas las variables.</i> <i>Sí</i> demostró una alta tolerabilidad,	Un 28% de la muestra inicial abandonó el estudio por causas relacionadas con la avanzada gravedad de la enfermedad (mayor en el grupo placebo). No se pudo evaluar a esta parte de la muestra que abandonó el estudio en la semana 28, limitando la interpretación.	Estados Unidos

						<p>FAST (Functional Assessment Staging)</p> <p>GDS (Global Deterioration Scale)</p> <p>-----</p> <p>Efectividad en reducción de síntomas cognitivos y funcionales.</p> <p>Seguridad del fármaco y efectos secundarios.</p>	<p>con los efectos secundarios siendo leves o moderados, y en la mayoría de los casos no relacionados con la propia medicación.</p>		
<p>Reisberg et al., 2006</p>	<p>A 24-Week Open-Label Extension Study of Memantine in Moderate to Severe Alzheimer Disease</p> <p>(continuación de Reisberg et al., 2003. Se desarrolla tras las 28 semanas del anterior.)</p>	<p>Estudio longitudinal doble ciego aleatorizado con los dos grupos previos pasando a tener el mismo tratamiento de memantina (plamem y memmem)</p> <p>24 semanas</p> <p>Objetivo: Estudiar la efectividad sobre los síntomas cognitivos y la seguridad de la memantina.</p>	<p>Pacientes con un diagnóstico de EA <i>probable</i> de gravedad <i>moderada a grave</i> (moderate to severe)</p>	<p>Total: n= 175</p> <p>Control (Mem-Mem): n=95 75,5 años 68 mujeres</p> <p>Experimental (Plamem): n=80 75,6 años 51 mujeres</p>	<p>Dosis objetivo: 20mg/día (dos dosis de 10mg).</p> <p>Dosis inicial de 5mg/día, aumentando 5mg cada semana hasta alcanzar la dosis de 20mg.</p> <p>Tratamiento combinado con AChEI en 11 pacientes a lo largo del estudio.</p>	<p>SIB (Severe Impairment Battery)</p> <p>CIBIC-Plus (Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input)</p> <p>ADCS-ADLsev (Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living Inventory modified for severe dementia)</p> <p>-----</p> <p>Efectividad en reducción de síntomas cognitivos y funcionales.</p> <p>Seguridad del fármaco y efectos secundarios.</p>	<p>Si muestra efectividad, probada en el grupo, previamente de placebo, que pasa a tomar el fármaco, que se aproximaron a los niveles del grupo Mem-Mem.</p> <p>Si muestra alta tolerabilidad y seguridad.</p>	<p>La pérdida de un grupo de control con placebo hace que la aproximación del grupo Pla-Mem a los resultados obtenidos por el grupo Mem-Mem deban tomarse con cautela.</p> <p>Podría haber sido una buena idea subdividir los dos grupos del doble ciego anterior y, manteniendo un doble ciego, volver a aleatorizar a los sujetos para obtener 4 grupos</p>	<p>Estados Unidos</p>

								(Pla-Pla, Mem-Mem, Pla-Mem y Mem-Pla), para así mejorar el control de las variables.	
Saxton et al., 2012	Memantine and Functional Communication in Alzheimer's Disease: Results of a 12-Week, International, Randomized Clinical Trial	Estudio longitudinal doble ciego aleatorizado con un grupo control de placebo. 12 semanas Objetivo: Estudiar la efectividad de la memantina sobre el lenguaje.	Pacientes con un diagnóstico de EA <i>probable</i> de gravedad <i>moderada</i> (moderate: MMSE 10-19)	Total: n=264 Experimental (Memantina): n=135 74,8 años 80 mujeres Control (Placebo): n=129 75,1 años 74 mujeres	Dosis objetivo: 20mg/día (dos dosis de 10mg). Dosis inicial de 5mg que va aumentando en 5mg cada semana hasta alcanzar la dosis objetivo de 20mg en la semana 4. Tratamiento combinado con AChEI (Donepezilo, Rivastigmina y Galantamina) en alrededor de un 50% de la muestra que debía haberse iniciado al menos tres meses antes.	FLCI (Functional Linguistic Communication Inventory) ASHA FACS (American Speech-Language-Hearing Association Functional Assessment of Communication Skills for Adults): Subescalas Social Communication (SC) and Communication of Basic Needs (CBN). ----- Efectividad de la memantina sobre el lenguaje.	<i>Sí</i> muestra mejoras en el lenguaje en las subescalas ASHA FACS y también en la escala FLCI, aunque en esta última no alcanza niveles significativos.		Australia, Sudáfrica y Nueva Zelanda
Schmidt et al., 2008	Longitudinal multimodal imaging in mild to moderate Alzheimer disease: a pilot	Estudio longitudinal doble ciego aleatorizado con un grupo control de placebo.	Pacientes con un diagnóstico de EA <i>probable</i> de gravedad <i>leve a moderada</i> (mild to	Total: n= 36 Experimental (Memantina): n=18 76,5 años 13 mujeres	Dosis objetivo: 20mg/día Aumento progresivo de la dosis.	TEP (F-FDG: 18F-fluorodesoxiglucosa) RM (Resonancia Magnética): estructural y CSI (espectroscopía de un corte cerebral)	<i>Sí</i> mostró un menor declive en la metabolización de la glucosa en el grupo que tomó	Tamaño reducido de la muestra. Uso de otros fármacos (no AChEI) entre la muestra (todos los	Austria

	study with memantine.	52 semanas Objetivo: Probar el uso de la neuroimagen multimodal y su posible uso en la estimación de los efectos de la medicación en el avance del Alzheimer a nivel funcional, estructural y de biomarcadores.	moderate)	Control (Placebo): n=18 75,8 años 10 mujeres	<i>No combinado.</i> Tratamiento único con memantina. Escogen a pacientes que no responden al tratamiento con AChEI.	Quantitative H-CSI ----- Metabolización de la glucosa Volumen cerebral y atrofia Niveles de metabolitos cerebrales (concentración de NAA (n-acetyl aspartate))	memantina. <i>Sí</i> hubo menor reducción del volumen hipocampal en los pacientes que tomaron memantina. <i>Sí</i> logró probar la utilidad de las técnicas de neuroimagen en el seguimiento del avance del Alzheimer y de los efectos de la medicación (con todos los métodos excepto CSI).	pacientes de memantina y un 94% de los de placebo): antidepresivos, neurolépticos, sedantes/hipnóticos.	
Wilkinson et al., 2012	Memantine and Brain Atrophy in Alzheimer's Disease: A 1-Year Randomized Controlled Trial	Estudio longitudinal doble ciego aleatorizado con un grupo control de placebo. 52 semanas Objetivo: Estudiar el efecto de la memantina	Pacientes con un diagnóstico de EA probable de gravedad moderada (moderate: MMSE 12-20)	Total: n= 277 Experimental (Memantina): n=133 74 años 83 mujeres Control (Placebo): n=144 74 años 75 mujeres	Dosis objetivo: 20mg/día Aumento progresivo de la dosis a lo largo de 4 semanas hasta alcanzar la dosis objetivo Tratamiento combinado con AChEI (86 de placebo y 79 de memantina)	RM (Resonancia Magnética) COWAT (Controlled Oral Word Association Test) CFT (Controlled Oral Word Association Test) SIT (Stroop Interference Test) OT (Orientation Test) MMSE (Mini Mental State)	<i>No</i> se pudo demostrar un efecto reductor de la memantina sobre la atrofia cerebral. <i>Sí encontró una mejora de la agitación.</i> <i>Sí</i> hay una correlación entre la atrofia y las puntuaciones de	La muestra se seleccionó para ser homogénea y poder soportar la situación de RM, lo cual puede afectar a la validez de los resultados. Se vió una menor atrofia cerebral en pacientes que <i>no</i> tomaban AChEI.	Francia, Alemania, Suiza y Reino Unido

		sobre la atrofia cerebral, así como también sobre variables cognitivas y comportamentales.				Examination) NPI (Neuropsychiatric Inventory) ----- Volumen cerebral total e hipocampal (atrofia). Desórdenes del comportamiento y síntomas cognitivos.	las escalas cognitivas y comportamentales. Sí se mostró una baja incidencia de efectos adversos.	La población que no tomaba AChEI parece ser una muestra atípica. Los pacientes que tomaban AChEI probablemente tuvieron, en mayor proporción, una alteración del alelo APOE4, pero <i>no se controló</i> .	
--	--	--	--	--	--	---	---	---	--

Fuente: Elaboración propia.

Abreviaturas: **EA:** Enfermedad de Alzheimer; **MRS:** Resonancia Magnética Espectroscópica; **MMSE:** Mini Mental State Exam; **ADAS-Cog:** Alzheimer's Disease Assessment Scale, Cognitive Portion; **ADL:** Activities of Daily Living; **NAA/Cr:** Ratio entre NAA (n-acetyl aspartate) y Cr (creatina); **NMDA:** ácido N-metil-D-aspartico; **AChEI:** Inhibidores de Acetilcolinesterasas; **CMAI:** Cohen-Mansfield Agitation Inventory; **NPI:** Neuropsychiatric Inventory; **CGI-C:** Clinical Global Impression Change; **SMMSE:** Standardised Mini-Mental State Examination; **SIB:** Severe Impairment Battery; **DMN:** Default Mode Network; **RMf:** Resonancia Magnética Funcional; **SIB-J:** Severe Impairment Battery- Japanese; **CIBIC plus J:** Change plus-Japanese version; **BEHAVE-AD:** Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale; **SIB-L-J:** SIB-Language; **CIBIC-Plus:** Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input; **ADCS-ADLsev:** Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living Inventory modified for severe dementia; **FAST:** Functional Assessment Staging; **GDS:** Global Deterioration Scale; **Mem-Mem:** Memantina-Memantina; **Pla-Mem:** Placebo-Memantina; **FLCI:** Functional Linguistic Communication Inventory; **ASHA FACS:** American Speech-Language-Hearing Association Functional Assessment of Communication Skills for Adults; **SC:** Social Communication; **CBN:** Communication of Basic Needs; **TEP:** Tomografía por Emisión de Positrones; **F-FDG:** 18F-fluorodesoxiglucosa; **RM:** Resonancia Magnética Estructural; **CSI:** Espectroscopía de un corte cerebral; **NAA:** n-acetyl aspartate; **COWAT:** Controlled Oral Word Association Test; **CFT:** Controlled Oral Word Association Test; **SIT:** Stroop Interference Test; **OT:** Orientation Test.