



PERÚ

Ministerio  
de Salud

Viceministerio  
de Salud Pública

# EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

## N° 04-2025

### MEMANTINA 10 mg Tableta

Para el tratamiento de pacientes  
adultos con diagnóstico de demencia tipo  
Alzheimer de moderado a severo

**Lima, Marzo 2025**

Proceso de elaboración de la Lista Complementaria de  
medicamentos para el tratamiento de enfermedades de Salud  
Mental al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales -  
PNUME



**DIGEMID**

**Ministerio de Salud. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas****Moisés Eliseo Mendocilla Risco**

Director General de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas - DIGEMID

**Pedro Luis Yarasca Purilla**

Director Ejecutivo de la Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

**Jenner Iván Solís Ricra**

Jefe del Equipo de Uso Racional de Medicamentos - EURM

**Equipo Técnico – Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades de salud mental al PNUME.**

Representantes de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública – Dirección de salud Mental (DSAME), Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), el Seguro Social de salud (EsSalud), Sanidad de las Fuerzas Armadas - Ministerio de Defensa (MINDEF), el Seguro Integral de Salud (SIS), Superintendencia Nacional de Salud (SUSALUD).

**Equipo Evaluador que desarrolla la ETS:**

Área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ASETS) – EURM

**Fuente de financiación:**

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas-MINSA, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego 011-Ministerio de Salud.

**Conflicto de intereses:**

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.



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

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercialNoDerivadas 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Ministerio de Salud.

**Citación:**

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

**DIGEMID-MINSA. Memantina 10mg tableta para el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de demencia tipo Alzheimer de moderado a severo. Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 04-2025. Lima, Perú 2025**

**Correspondencia:**Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: [eurm.digemid@minsa.gob.pe](mailto:eurm.digemid@minsa.gob.pe)**© DIGEMID, Marzo 2025**

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas – DIGEMID

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso-DFAU

Av. Parque de las Leyendas N°240.

Torre B Of. 803 - Urbanización Pando

San Miguel. Lima 32, Perú

<https://www.digemid.minsa.gob.pe>

## TABLA DE CONTENIDO

I.	INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PÚBLICA.....	5
1.1.	Antecedentes.....	5
1.2.	Descripción de la condición de salud de interés .....	5
1.2.1.	Descripción de la condición clínica' .....	5
1.2.2.	Diagnóstico.....	6
1.2.3.	Fisiopatología .....	7
1.2.4.	Datos epidemiológicos.....	7
1.2.5.	Tratamiento' .....	8
1.3.	Descripción de la tecnología de interés.....	8
1.3.1.	Denominación Común Internacional y formulación solicitada.....	8
1.3.2.	Farmacodinamia.....	9
1.3.3.	Farmacocinética .....	9
1.3.4.	Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras .....	9
1.3.5.	Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales-OMS.....	10
1.3.6.	Inclusión en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) .....	10
II.	PREGUNTA CLÍNICA.....	10
III.	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN (EVIDENCIA) .....	10
3.1.	Estrategia de búsqueda Tipos de estudios:.....	10
3.2.	Criterios de inclusión.....	11
3.3.	Criterios de exclusión.....	11
3.4.	Estudios identificados y seleccionados .....	11
IV.	RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA .....	12
4.1.	Sumarios .....	12
4.2.	Guías de Práctica Clínica.....	13
	NICE (2018) .....	13
V.	EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS .....	14
VI.	RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD .....	16
6.1.	Revisiones Sistemáticas.....	16
6.2.	Ensayos Clínicos.....	25
VII.	RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD.....	25
7.1.	Ficha técnica .....	28
7.2.	Avisos de seguridad .....	30
	Revisa Prescribir' .....	30
VIII.	RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS.....	31
IX.	RESUMEN EJECUTIVO.....	33
X.	DECISIÓN DEL EQUIPO TECNICO .....	35
Anexo N°1.	Estrategia de búsqueda de la información .....	36



**La presente Evaluación de Tecnología Sanitaria fue elaborada por el Área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ASETS) – EURM – DIGEMID – MINSA, a solicitud del Equipo Técnico de elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades de salud mental al PNUME.**

## I. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PÚBLICA

### 1.1. Antecedentes

La Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP) solicita la inclusión de Memantina 10 mg Tableta a la *Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de las enfermedades de salud mental al PNUME*, para el tratamiento de 1413 pacientes adultos con diagnóstico de demencia tipo Alzheimer de moderado a severo.

<b>Denominación común Internacional:</b>	Memantina
<b>Formulación solicitada</b>	Memantina clorhidrato 10 mg Tableta
<b>Registro Sanitario<sup>1</sup>:</b>	22 registros sanitarios vigentes
<b>Alternativas en el PNUME<sup>2</sup>:</b>	-----

Fuente: Elaboración propia

### 1.2. Descripción de la condición de salud de interés

#### 1.2.1. Descripción de la condición clínica<sup>3,4</sup>

Los trastornos neurodegenerativos (como la demencia de Alzheimer) se caracterizan por una pérdida neuronal progresiva y selectiva, Las demencias relacionadas con la enfermedad de Alzheimer (ADRD, por sus siglas en inglés) son demencias neurodegenerativas que tienen algunas similitudes clínicas y neuropatológicas con la demencia de Alzheimer, pero son afecciones distintas. Estas incluyen la demencia frontotemporal, la demencia vascular, la demencia con cuerpos de Lewy y las demencias mixtas.

La demencia de Alzheimer, o trastorno neurocognitivo mayor, también llamado: enfermedad de Alzheimer sintomática, síndrome clínico de la enfermedad de Alzheimer, demencia senil tipo Alzheimer, demencia degenerativa primaria tipo Alzheimer es un trastorno progresivo con deterioro cognitivo que interfiere con la independencia en las actividades cotidianas, hay varios tipos y causas de demencia, siendo la demencia de Alzheimer la más común.

La demencia de Alzheimer (EA) es un deterioro gradual y progresivo de la cognición y la memoria, que generalmente afecta a adultos de  $\geq 65$  años. Existen numerosos factores de riesgo potenciales para la EA, incluidos los factores de riesgo cardiovascular (diabetes, hipertensión, dislipidemia, obesidad, síndrome metabólico y tabaquismo), baja actividad física, lesión cerebrovascular, pérdida auditiva en la mediana edad, baja reserva cognitiva, sexo femenino, historia familiar, y la variante genética APOE epsilon- 4.

El patrón típico de la enfermedad puede incluir otros síntomas como ansiedad, síntomas depresivos, apatía y retraimiento, cambios en el sueño, deterioro del juicio, desorientación, confusión, agresión, agitación, delirios, alucinaciones y otros cambios neuropsiquiátricos. La

1 SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso 10. Nov 2024.

2 Resolución Ministerial N° 545-2019-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2018. Fecha de acceso noviembre 2024.

3DynaMed. Dementia Evaluation. EBSCO Information Services. Accessed Noviembre 5, 2022. <https://www.dynamed.com/evaluation/dementia-evaluation>

4DynaMed. Alzheimer Dementia. EBSCO Information Services. Accessed Noviembre 5, 2022. Disponible en: <https://www.dynamed.com/condition/alzheimer-dementia>

mediana de supervivencia de los adultos diagnosticados con demencia a la edad de 60 a 69 años es de aproximadamente 6,7 años y menor en los adultos diagnosticados a edades posteriores.

### 1.2.2. Diagnóstico<sup>5</sup>

Según el Manual de diagnóstico y estadística de los trastornos mentales (DSM-5-TR) los criterios para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer son los siguientes:

Cumplen los criterios para un trastorno neurocognitivo mayor o leve

- **Trastorno neurocognitivo mayor:** evidencia de deterioro cognitivo significativo de un nivel previo de desempeño en uno o más dominios cognitivos que interfiere con la independencia en las actividades cotidianas. Los déficits cognitivos no ocurren exclusivamente en el contexto de un delirio y no se explican mejor por otro trastorno mental.
- **Trastorno neurocognitivo leve:** evidencia de deterioro cognitivo modesto de un nivel previo de desempeño en uno o más dominios cognitivos que no interfiere con la independencia en las actividades cotidianas (mayor esfuerzo, estrategias compensatorias o adaptaciones). Los déficits cognitivos no ocurren exclusivamente en el contexto de un delirio y no se explican mejor por otro trastorno mental.

Hay un inicio insidioso y una progresión gradual del deterioro en uno o más dominios cognitivos (para un trastorno neurocognitivo mayor, al menos dos dominios deben estar deteriorados).

Debe cumplir con los criterios para la enfermedad de Alzheimer probable o posible tal y como se detalla a continuación:

Para trastorno neurocognitivo mayor:

- Evidencia de una mutación genética causante de la enfermedad de Alzheimer a partir de antecedentes familiares o pruebas genéticas
- Evidencia clara de disminución de la memoria y el aprendizaje y al menos otro dominio cognitivo (basado en una historia detallada o pruebas neuropsicológicas en serie); disminución gradual y constantemente progresiva de la cognición, sin mesetas prolongadas y sin evidencia de etiología mixta.

Para trastorno neurocognitivo leve

- Evidencia de una mutación genética causante de la enfermedad de Alzheimer
- Se diagnostica si no hay evidencia de una mutación genética causante de la EA en ninguna de las pruebas genéticas o antecedentes familiares, y los tres siguientes están presentes: clara de disminución de la memoria y el aprendizaje, disminución gradual y constantemente progresiva de la cognición sin mesetas prolongadas y sin evidencia de etiología mixta.

<sup>5</sup> Bestpractice (<https://bestpractice.bmj.com/login>). Alzheimer's dementia. Revisado noviembre 2024.

### 1.2.3. Fisiopatología<sup>6</sup>

La patogénesis de la EA involucra a los ovillos neurofibrilares compuestos de proteína tau fosforilada que son una característica neuropatológica de la demencia de Alzheimer, la proteína Tau consta de isoformas de 3 o 4 repeticiones esta última involucrada normalmente en la estabilización de los microtúbulos, sin embargo la hiperfosforilación de las proteínas tau interrumpe la unión de las isoformas de 4 repeticiones a los microtúbulos, lo que conduce a la formación de ovillos neurofibrilares de proteínas tau. La progresión de la demencia de Alzheimer puede estar asociada con una reducción en el número de isoformas de 4 repeticiones.

Otra característica patológica de la EA es la formación de placas de proteínas beta-amiloide son otra característica patológica, que también puede conducir a otros procesos patológicos, entre ellos: disfunción mitocondrial que conduce a neuro inflamación, daño oxidativo y apoptosis a su vez en la reducción de la liberación de acetilcolina en el hipocampo que conduce a alteraciones de la memoria; y un aumento en glucógeno sintasa quinasa 3 beta (GSK3-beta) que conduce a la fosforilación de tau y a ovillos neurofibrilares.

### 1.2.4. Datos epidemiológicos

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), unos 50 millones de personas en el mundo padecen demencia, con unos 10 millones de casos nuevos cada año, de los cuales la EA representa un 60-70%. Estudios epidemiológicos a nivel europeo y español en una población mayor de 60 años muestran una prevalencia del 3-7%, con una incidencia de 1-10 casos por 1.000 personas-año, cifras que aumentan de forma consistente en grupos de mayor edad<sup>7</sup>.

En el mundo la demencia se duplicó con creces, de 20,2 millones en 1990 a 43,8 millones en 2016. Este aumento se debió principalmente al aumento del envejecimiento y crecimiento de la población. OMS predice que el número total de personas con demencia alcanzará los 82 millones para 2030 y los 152 millones para 2050.

En los EE. UU., la EA representa aproximadamente del 60 % al 70 % de los casos de demencia. Afecta alrededor del 5% de la población menor de 70 años; la prevalencia aumenta al 30% en personas mayores de 80 años. En la actualidad, se estima que hay 5,8 millones de personas en los EE. UU. con DA, y se prevé que esto aumente a unos 14 millones para 2050. La EA ocurre más comúnmente en mujeres que en hombres. La prevalencia es mayor en las personas negras e hispanas que en las personas blancas<sup>8</sup>.

En el Perú, según estadísticas del instituto nacional de ciencias neurológica del 2009, el 1% de la población de 60 años padece Alzheimer, en los adultos mayores de 60 a 65 años es el 2%; mientras que en los mayores de 65 años a 70 es del 4%; porcentaje que sube a 8% si es mayor de 70 años; en tanto que en los mayores de 75 años llega al 16%<sup>9</sup>.

<sup>6</sup> Morley JE, Farr SA, Nguyen AD. Alzheimer Disease. Clin Geriatr Med. 2018 Nov;34(4):591-601. doi: 10.1016/j.cger.2018.06.006. Epub 2018 Aug 21. PMID: 30336989.

<sup>7</sup> Enfermedad de Alzheimer - ScienceDirect. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304541219300538>

<sup>8</sup> Bestpractice. Alzheimer's dementia. Última revisión 1 mayo 2022. Última actualización 21 Julio 2021. Revisado noviembre 2024

<sup>9</sup> MINSA. Nota de Prensa. Disponible: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/noticias/38068-el-10-de-la-poblacion-adulta-mayor-sufre-de-Alzheimer>

En 2022, el Ministerio de Salud atendió 13 mil 66 personas por Alzheimer y otras demencias; mientras que en el primer semestre de 2023 se alcanzaron más de 9600 atenciones en los diferentes establecimientos de salud<sup>10</sup>.

### 1.2.5. Tratamiento<sup>11,12</sup>

Los objetivos del tratamiento de la enfermedad de Alzheimer son: ralentizar los síntomas del avance de la enfermedad, preservación de la memoria y funciones habituales, reducir las alteraciones conductuales, retrasar el ingreso a la atención institucional.

Los medicamentos aprobados contra EA: Inhibidores de la colinesterasa (IACE) (donepezilo, galantamina, rivastigmina) y el antagonista del N-metil-D-Aspartato (NMDA), la memantina. El tratamiento recomendado inicia con uno de los tres IACE en fases leve a moderada de la EA, considerarse también su uso en fase grave. La elección del IACE debe basarse en sus efectos adversos, interacciones, tolerabilidad y las preferencias del paciente y cuidadores en cuanto a la forma de administración. En caso de intolerancia o ineficacia al IACE iniciado, puede probarse a utilizar otro de ellos.

En el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer de moderada a grave: se puede sugerir el uso de memantina en combinación con un inhibidor de la colinesterasa en pacientes con EA avanzada.

No hay evidencia científica sobre el momento de retirada de estos tratamientos, por lo que esta decisión ha de individualizarse, considerándose cuando se estime que ya no ofrezca beneficios al paciente (por ejemplo: pérdida de todas las capacidades cognitivas y funcionales), y reanudando el tratamiento si se objetiva empeoramiento tras su supresión.

La mayoría de los estudios de revisiones sistemáticas, metanálisis y ECAs no han demostrado un efecto clínicamente significativo y relevante para modificar el curso natural de la enfermedad, dentro de los resultados mostrados en esos estudios hay resultados contradictorios del uso de memantina con placebo (unos a favor y otros en contra).

### 1.3. Descripción de la tecnología de interés<sup>13</sup>

#### 1.3.1. Denominación Común Internacional y formulación solicitada

Formulación solicitada	MEMANTINA 10 mg Comprimidos
Grupo farmacoterapéutico	Grupo Terapéutico principal: Psicoanalépticos. Otros Fármacos anti demencia y forma de presentación en tabletas o comprimidos
Código ATC	NO6DX01

<sup>10</sup> MINSa. Nota de prensa. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/noticias/838671-mas-de-9600-personas-atendidas-por-alzheimer-y-otras-demencias-en-lo-que-va-del-2023>

<sup>11</sup> Bestpractice. Alzheimer's dementia. Última revisión 1 mayo 2022. Última actualización 21 julio 2021. Revisado nov. 2024

<sup>12</sup> Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2018. 5. Guía oficial de práctica clínica en demencia s © 2018, Sociedad Española de Neurología ISBN: 978-84-17372-34-7. Depósito Legal: M-36109-2018.

<sup>13</sup> Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Memantina Aurivas 10mg [En línea]. Fecha de consulta noviembre 2024

### 1.3.2. Farmacodinamia

Mecanismo de acción:

Memantina es un antagonista no competitivo de los receptores NMDA, de afinidad moderada y voltaje dependiente. Modula los efectos de los niveles tónicos de glutamato elevados patológicamente que pueden ocasionar disfunción neuronal farmacocinética.

### 1.3.3. Farmacocinética

**Absorción:** Memantina tiene una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente el 100%. La  $t_{máx}$  está entre 3 y 8 horas. No hay indicios de la influencia de alimentos en la absorción de memantina.

**Distribución:** Las dosis diarias de 20 mg producen concentraciones plasmáticas constantes de memantina que oscilan entre 70 y 150 ng/ml (0,5 - 1  $\mu$ mol) con importantes variaciones interindividuales. Cuando se administraron dosis diarias de 5 a 30 mg, se obtuvo un índice medio de líquido cefalorraquídeo (LCR)/suero de 0,52. El volumen de distribución es de aproximadamente 10 l/kg. Alrededor del 45% de memantina se une a proteínas plasmáticas.

**Biotransformación:** En el hombre, aproximadamente el 80% del material circulante relacionado con memantina está presente como compuesto inalterado. Los principales metabolitos en humanos son N- 3,5- dimetil-gludantano, la mezcla isomérica de 4- y 6- hidroxí- memantina y 1-nitroso-3,5-dimetiladamantano. Ninguno de estos metabolitos muestra actividad antagonista NMDA. No se ha detectado in vitro metabolismo catalizado por citocromo P 450.

**Eliminación:** Memantina se elimina de manera monoexponencial con una  $t_{1/2}$  terminal de 60 a 100 horas.

### 1.3.4. Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras

MEDICAMENTO	INDICACIONES APROBADAS		
	FDA <sup>14</sup>	EMA <sup>15</sup>	AEMPS <sup>16</sup>
ARIPIPRAZOL 15 mg tableta	Indicado para el tratamiento de la demencia moderada a grave del tipo Alzheimer.	Indicado para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Alzheimer de moderada a grave.	Indicado para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Alzheimer de moderada a grave

<sup>14</sup> Food and Drug Administration (FDA). Fecha de consulta: noviembre 2024. URL disponible en: <https://www.fda.gov/drugs>

<sup>15</sup> European Medicines Agency (EMA). Fecha de consulta: noviembre 2024. URL disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en>

<sup>16</sup> Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Fecha de consulta noviembre 2024. URL Disponible: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>

### 1.3.5. Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales-OMS

Memantina 10 mg Tableta no se encuentra incluido en la 23va Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS, ni en la 9va Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para niños de la OMS<sup>17,18</sup>

### 1.3.6. Inclusión en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)

El medicamento memantina no se encuentra incluido en el PNUME.

## II. PREGUNTA CLÍNICA

¿Cuál es el nivel de eficacia y seguridad del uso de memantina como monoterapia para el tratamiento de demencia tipo Alzheimer moderada a severa?

### Formulación PICO:

<b>Población</b>	– Pacientes con demencia tipo Alzheimer moderada a severa
<b>Intervención</b>	– Memantina clorhidrato 10mg tableta (monoterapia)
<b>Comparador</b>	– Placebo o medicamentos con registro sanitario vigente en Perú (galantamina, rivastigmina, memantina o memantina+donepezilo)
<b>Outcome (Desenlace)</b>	– Eficacia (Calificación global clínica, función cognitiva, actividades de la vida diaria, síntomas neuropsiquiátricos) – Seguridad (Eventos adversos, mortalidad)

## III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN (EVIDENCIA)

### 3.1. Estrategia de búsqueda Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes<sup>19</sup> y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Evaluaciones de Tecnologías sanitarias (ETS)
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio.

Fuentes de información:

<sup>17</sup> World Health Organization (WHO) WHO model list of essential medicines - 23th edition. 2023. [En línea]. [Fecha de consulta: noviembre 2024]. URL disponible en: <https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>

<sup>18</sup> World Health Organization (WHO). WHO model list of essential medicines for children - 9th edition. 2023. [En línea]. [Fecha de consulta: noviembre 2024]. URL disponible en: <https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>

<sup>19</sup> Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. EvidBasedMed. 2016;21(4):123-5.

## De acceso libre

- Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
- Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)

Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Uppsala Monitoring.

La estrategia de búsqueda se describe en el anexo N° 1.

### 3.2. Criterios de inclusión

- Estudios que respondan a la pregunta de investigación
- Diseño de estudios:
  - Eficacia: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECA, ECAs
  - Seguridad: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECA, ECAs, revisiones sistemáticas de estudios observacionales (caso control / Cohortes)
- Tiempo de publicación: Sin restricciones.

### 3.3. Criterios de exclusión

- Duplicidad de estudios
- Revisiones narrativas
- Guías de práctica clínica no basadas en evidencia

### 3.4. Estudios identificados y seleccionados

#### Sumarios

- BESRACTICE: Dementia, Dementia Alzheimer's
- UPTODATE: Dementia Alzheimer's

Guías de práctica clínica: Se encontraron 3 guías de práctica clínica

- NICE
- SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEUROLOGIA
- IETS (Colombia)

#### Evaluación de tecnologías Sanitarias (ETS)

- 03 ETS

#### Revisiones sistemáticas

- 03 revisiones sistemáticas

## Estudios comparativos de eficacia y seguridad

No se encontraron ECAs que respondan a la pregunta clínica

### IV. RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

#### 4.1. Sumarios

##### **UPTODATE<sup>20,21</sup>**

En la enfermedad de Alzheimer (EA) de moderada a grave el sumario recomienda el uso de memantina en combinación con un inhibidor de la colinesterasa en pacientes con enfermedad de Alzheimer avanzada. La memantina parece tener beneficios modestos en pacientes con EA de moderada a grave. Esto en base a un ensayo aleatorizado (Reisberg 2003) de 28 semanas en 252 pacientes con EA con puntuaciones de 3 a 14 (media de aproximadamente 8) en el Mini-Mental State Examination (MMSE) al inicio del estudio encontró que la memantina redujo significativamente el deterioro en múltiples escalas de eficacia clínica, comparado con placebo.

##### **BESTPRACTICE<sup>22</sup>**

El sumario menciona que para la EA moderada a grave se puede considerar la administración conjunta de memantina con un inhibidor de la colinesterasa a medida que aumenta la variedad de síntomas de la EA y empeora la gravedad de los síntomas conductuales y psicológicos. Los metaanálisis sugieren que agregar memantina a un inhibidor de la colinesterasa puede mejorar modestamente la cognición en personas con EA moderada a grave.

Asimismo, menciona que memantina debe administrarse como tratamiento único si los inhibidores de la colinesterasa están contraindicados, no se toleran o se ha demostrado que son ineficaces.

Esta recomendación se hizo en base a una revisión sistemática que incluyó 44 ECA con 10 000 pacientes. La mayoría de los estudios (29 en 7885 pacientes) se realizaron en pacientes con EA, este estudio concluyó que la memantina tiene un efecto beneficioso pequeño en los pacientes con EA moderada a grave comparado con placebo. Este beneficio afecta al pensamiento, la capacidad de continuar las actividades diarias normales y la gravedad de los problemas del comportamiento y del estado de ánimo. En general, los pacientes con EA moderada a grave la toleran bien, pero en algunos casos puede provocar mareos. En general, la evidencia sobre la memantina para la EA es de calidad alta.

20 Uptodate. tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Revisión de la literatura vigente hasta: octubre de 2024. | Última actualización de este tema: 12 de setiembre de 2024. Revisado noviembre 2024

21 Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ; Memantine Study Group. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. N Engl J Med. 2003 Apr 3;348(14):1333-41. doi: 10.1056/NEJMoa013128. PMID: 12672860

22 Bestpractice. Alzheimer's dementia. Última revisión 7 octubre 2024. Última actualización 5 setiembre 2023. Revisado noviembre 2024

## 4.2. Guías de Práctica Clínica

### NICE (2018)<sup>23</sup>

El **Instituto Nacional para la Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE)** ha actualizado y reemplazado su guía sobre demencia (CG42, publicada en noviembre de 2006). Esta nueva guía también sustituye la recomendación 1.3 de la guía de evaluación de tecnología (TA217) para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, y actualiza el resumen de evidencia NICE ESUOM40.

Respecto al manejo de la enfermedad de Alzheimer, el NICE recomienda el donepezilo, la galantamina y la rivastigmina (como monoterapias) para el manejo de la enfermedad leve a moderada. Esta recomendación se basa en la guía de evaluación de tecnología (TA217) sobre estos medicamentos y la memantina para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

La Memantina como monoterapia, se recomienda como opción para el manejo de la enfermedad de Alzheimer para personas con EA moderada que son intolerantes o tienen una contraindicación a los inhibidores de la AChE o EN LA EA grave en las condiciones especificadas.

Para las personas con un diagnóstico establecido de enfermedad de Alzheimer que ya están tomando un inhibidor ACE: considerar memantina además de un inhibidor de la ACE si presenta una enfermedad moderada o grave.

En cuanto a la eficacia clínica de la memantina después de una revisión de la evidencia disponible el Comité concluyó que la memantina ofrece beneficio sintomático en los resultados cognitivos, funcionales, globales y conductuales, aunque el tamaño de este beneficio es incierto.

En relación a la eficacia clínica de la combinación de ACE y memantina; el Comité concluyó que el tratamiento combinado con memantina e inhibidores de ACE no podía ser (TA217) recomendado debido a la falta de evidencia de eficacia clínica adicional en comparación con la monoterapia con memantina.

**Sociedad Española de Neurología (España 2018)<sup>24</sup>:** La Guía oficial de Práctica Clínica en demencia realiza las siguientes recomendaciones:

Se recomienda tratamiento con uno de los tres IACE en fases leve a moderada de la EA, y ha de considerarse también su uso en fase grave. La elección del IACE debe hacerse basándose en sus efectos adversos, interacciones, tolerabilidad y las preferencias del paciente y cuidadores en cuanto a la forma de administración. En caso de intolerancia o ineficacia al IACE iniciado, puede probarse a utilizar otro de ellos.

Se recomienda tratamiento con memantina en pacientes con EA moderada y grave. Su uso combinado con un anticolinesterásico en estas fases es más beneficioso que la monoterapia

23 NICE GUIDANCE, Demencia: evaluación, tratamiento y apoyo para las personas que viven con demencia y sus cuidadores. NICE guideline [NG97]. Disponible <https://www.nice.org.uk/guidance/ng97> Publicado 20 junio de 2018. Última revisión 26 de septiembre de 2023.

24 Guías diagnósticas y terapéuticas de la sociedad española de neurología 2018. Guía oficial de Práctica Clínica en Demencia. 1.9. Tratamiento farmacológico específico de la enfermedad de Alzheimer – España. Disponible en: [https://www.sen.es/pdf/guias/Guia\\_Demencias\\_2018.pdf](https://www.sen.es/pdf/guias/Guia_Demencias_2018.pdf)

con IACE el cual ha demostrado mejoría en cognición, estado clínico global, actividades de la vida diaria y alteraciones conductuales en EA moderada y grave al igual que los IACE, aunque el beneficio global es modesto (mejoría promedio de 2,97 puntos en escala batería cognitiva grave (SIB), la respuesta interindividual es variable.

Esta recomendación se basó en dos estudios: El ECA Reisberg y col (2003) y Winblad y col (2007). Ambos estudios comparados con placebo. El primer estudio se detalla en la sección de ensayos clínicos. El segundo estudio (Winblad y col (2007) un meta-análisis post-hoc incluyeron 6 ECA los cuales compararon un total de 1,826 pacientes 959 para memantina; 867 para placebo, la mitad tenía EA leve y la otra mitad de moderada a grave, la eficacia evaluada como dominio global, mostro un beneficio modesto SMD IC 95%  $-0.22$  [ $-0.32$ ,  $-0.11$ ] comparado con placebo (dos de los seis estudios incluidos no fueron significativos), también se evaluó la eficacia para la cognición, mostrando también un beneficio modesto a favor de memantina SMD IC 95%  $-0.26$  [ $-0.37$ ,  $-0.16$ ] (cuatro de los seis estudios incluidos no fueron significativos). Se evidencia también un modesto beneficio en el dominio funcional SDM IC 95%  $-0.18$  [ $-0.28$ ,  $-0.08$ ]. Sin evidencia estadísticamente significativa en la parte conductual SDM IC 95%  $-0.12$  [ $-0.22$ ,  $0.01$ ]. El tiempo total de seguimiento fue de 6 meses.

### Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (2017)<sup>25</sup>

En la guía IETS adoptada de Colombia, realizan las siguientes recomendaciones:

Se recomienda cualquiera de los tres inhibidores de la acetilcolinesterasa (donepezilo, galantamina o rivastigmina) como opciones para controlar los síntomas de la enfermedad de Alzheimer en estadios leve a moderado. Debe evitarse la administración concomitante de medicamentos con efectos anticolinérgicos. (\*Calidad de la evidencia baja)

La memantina se recomienda como una opción para las personas con EA de moderada a severa que son intolerantes o tienen contraindicado los Inhibidores de acetilcolinesterasa. Sin embargo, no es consistente la evidencia en relación a la efectividad.

Esta recomendación de esta guía hace referencia a un estudio de la eficacia y costo efectividad de Inhibidores de la colinesterasa y memantina en a enfermedad de Alzheimer: una revisión sistemática y de modelo económico. En cuanto a la memantina un nuevo estudio de baja calidad incluido en esta RS no logro mostrar ningún beneficio en ninguna medida de resultado. Sin embargo, cuando se combinaron los datos con la evidencia del 2004, se encontró un beneficio significativo de la memantina en los resultados globales (sin embargo, se basaron en ensayos de calidad moderada a baja).

## V. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

### Instituto Nacional de Salud – Perú (2019)<sup>26</sup>

En una ETS que respondió a la pregunta clínica de interés desarrollada por el instituto Nacional de salud en el año 2019, cuyo objetivo fue describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de memantina para el tratamiento de pacientes con demencia tipo Alzheimer moderada a severa, se identificaron tres revisiones sistemáticas, cinco guías de práctica clínica y una evaluación de tecnología sanitaria, que respondieron a

25 Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y Tratamiento del Trastorno neurocognoscitivo mayor (Demencia) (Adopción). Sistema General de Seguridad Social en Salud – Colombia. Instituto de Evaluación de tecnología en Salud. 2017. <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IETS/gpc-demencia-completa.pdf>  
26 Perú. Instituto Nacional de Salud (INS - UNAGESP). Lima; Instituto Nacional de Salud; dic. 2019. Consultado en Nov 2024

la pregunta PICO de interés. No se identificaron evaluaciones económicas realizadas en Perú u otros países de América Latina.

Todas las revisiones sistemáticas (RS) identificadas desarrollaron meta-análisis en red (MA-Red) para evaluar el efecto de memantina, en comparación con placebo, galantamina, rivastigmina y donepezilo. Las RS incluyeron entre 41 y 110 ensayos clínicos aleatorizados. Una RS fue financiada por un organismo gubernamental y dos RS no recibieron ningún financiamiento. De las tres RS incluidas, dos RS fueron consideradas como nivel de confianza medio, y el restante como nivel de confianza bajo. Cuatro GPC incluidas obtuvieron una puntuación superior al 80% en la valoración global de la calidad metodológica, mientras que la restante obtuvo una puntuación de 61%.

Dentro de los resultados evaluados para la eficacia como la función cognitiva, actividades de la vida diaria, síntomas neuropsiquiátricos, eventos adversos totales, mortalidad, eventos adversos serios. La ETS concluye que en la EA moderada a severa, memantina no fue superior a placebo para la mejora de la función cognitiva, actividades de la vida diaria, y reducción de síntomas neuropsiquiátricos. Asimismo, el perfil de seguridad de memantina fue similar a placebo e inhibidores de la acetilcolinesterasa como donepezilo, galantamina o rivastigmina.

El equipo de la ETS **no concluye** con una recomendación a favor o en contra sobre el uso de memantina en la EA de moderada a grave.

### CONITEC (2017)<sup>27</sup>

Una ETS desarrollada por la Comisión Nacional para la incorporación de Tecnologías al Sistema Único de Salud, fue un informe que evaluó la memantina en la enfermedad de Alzheimer por lo cual se incluyeron diez metanálisis y una revisión sistemática Cochrane. Entre los 11 estudios incluidos, siete se refirieron al uso de memantina como monoterapia versus placebo y 4 evaluaron la combinación de memantina con inhibidores de la acetilcolinesterasa versus inhibidores en monoterapia. En los estudios que evaluaron la monoterapia con memantina, un solo estudio incluyó participantes con EA leve a moderada, no encontrándose evidencia de eficacia en la EA leve, sin embargo, hubo un pequeño beneficio en la EA moderada en los desenlaces de cognición e impresión clínica global. En dos de estos estudios sólo se evaluó el resultado de los síntomas conductuales, con beneficio en uno de ellos. De los cuatro estudios restantes, hubo evidencia de beneficio en todos los resultados de la pregunta PICO, con la excepción de un estudio en el que no hubo evidencia de beneficio en los resultados conductuales y la impresión clínica global.

La calidad de la evidencia en los dominios estudiados es variable y la recomendación es débil. En los estudios, solo se evalúa la monoterapia con memantina en comparación con placebo y no con inhibidores de la colinesterasa. Al examinar la combinación de memantina con inhibidores de la colinesterasa versus inhibidores de la colinesterasa en la EA moderada a grave, el beneficio es pequeño.

Los miembros de CONITEC presentes en la sesión plenaria del 31/08/2017 decidieron por unanimidad la incorporación de la memantina para la Enfermedad de Alzheimer, de acuerdo con el Protocolo Clínico y Guías Terapéuticas del Ministerio de Salud.

<sup>27</sup> Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Brasília; CONITEC; out. 2017. graf, tab.

Una de las limitaciones de las ETS es que, en la mayoría de los estudios, los resultados mostrados, aportan solo un pequeño beneficio contra placebo y que a su vez no son perdurables en el tiempo (poco tiempo de seguimiento).

### Oficina Federal Suiza de Salud Pública (OFSP)<sup>28</sup>

En una solicitud de evaluación de tecnología sanitaria (ETS) de la OFSP cuyo propósito fue encontrar evidencia disponible sobre los inhibidores de la acetilcolinesterasa (ACE) y la memantina para el tratamiento sintomático de la Enfermedad de Alzheimer y la Enfermedad del Parkinson. En una de las preguntas clínicas evaluó el uso de memantina como monoterapia en el tratamiento de pacientes con EA de moderada a grave comparado con placebo o el no uso de memantina.

En total se identificaron dos ECA. Se encontraron mejores resultados estadísticamente significativos para la memantina en comparación con placebo en pacientes con demencia moderada a grave en lo que respecta a la función (medido con el ADCS-ADL, MD 1,41 (IC95%: 0,04 a 2,78), certeza moderada de la evidencia) y resultados globales (medidos con CIBIC-plus, DM -0,3 (IC95%: - 0,47 a -0,13), certeza moderada con un tiempo de seguimiento de 28 semanas. Asimismo, se obtuvieron resultados favorables, pero no estadísticamente significativos para la cognición medida con el SIB (DM 3,26 (IC95%: -2,23 a 8,75), certeza muy baja de la evidencia). En cuanto a la mortalidad (RR 0,85 (IC95%: 0,22-3,32), certeza muy baja de la evidencia) y eventos adversos graves (RR 0,79 (IC95%: 0,54-1,15), certeza baja de la evidencia) no se encontró evidencia estadísticamente significativo.

En resumen, los resultados mostrados por la ETS muestran hallazgos previos similares con revisiones Cochrane y otras revisiones sistemáticas. A pesar de las diferencias estadísticamente significativas para muchos resultados investigados, el equipo concluye que la relevancia clínica de las diferencias entre el tratamiento con y sin medicamentos antidemencia es cuestionable según los valores de corte publicados para Mínimo Diferencia clínicamente importante (MCID)

Sobre la base de una RS de evaluaciones económicas de la salud se recuperó 30 estudios, 17 de los cuales se consideraron transferibles y se adaptaron para investigar la costo efectividad con ACE y memantina. En relación a memantina resulto dominante en cuatro de siete estudios y costo efectiva en los tres restantes, sin embargo, los resultados deben interpretarse con precaución ya que existe una alta incertidumbre relacionada con los parámetros de entrada y los supuestos de las evaluaciones económicas de salud identificadas. El resultado principal en la mayoría de estos estudios que influye en el costo-utilidad y los resultados de costo-efectividad fueron el efecto sobre la institucionalización.

## VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

### 6.1. Revisiones Sistemáticas

**Deng X, Li D. (2024)<sup>29</sup>** realizaron una revisión sistemática y un metanálisis en red para comparar la eficacia y la seguridad de distintos medicamentos para el tratamiento de pacientes con Enfermedad de Alzheimer a largo plazo (>1 año), y ayudar a proporcionar una

28 Mattli et al. Medicines for dementia due to Alzheimer's disease and Parkinson's disease. 2022. Disponible en: <https://database.inahta.org/article/20631>. Consultado en Noviembre 2024

29 Deng X, Li D. Effect of long-term pharmacological treatments on Alzheimer disease: A systematic review and network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2024 Sep 20;103(38):e39753. doi: 10.1097/MD.00000000000039753. PMID: 39312316; PMCID: PMC11419515

referencia inicial para la selección de fármacos. Las medidas de resultados incluyeron uno o más de las siguientes variables: evaluación funcional, cognición, comportamiento y eventos adversos. Dentro de los criterios de selección se incluyeron ECAs que compararan placebo o cualquier intervención farmacológica activa, ya sea sola o en combinación.

Dentro de las características poblacional, participaron sujetos mayores de 18 años, que se le diagnosticó EA según los criterios descritos en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales o el Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos. Se excluyó a los participantes si se les había diagnosticado otros tipos de demencia, como la demencia vascular.

Después de excluir varios estudios se incluyeron finalmente 17 estudios que cumplieron con los criterios de inclusión. Hubo 7 intervenciones farmacológicas en estos ECAs, incluyendo donepezilo, rivastigmina, galantamina, memantina, extracto de Ginkgo biloba, atorvastatina-calcio y vitamina B. Diez de los estudios incluidos fueron ensayos controlados con placebo y en total comprendieron 7214 pacientes, con una edad media que oscilaba entre 64 y 80 años.

Para el resultado primario se analizó la cognición, evaluada utilizando la sub-escala de cognición de la enfermedad de Alzheimer. Los resultados secundarios incluidos fueron: la función se midió mediante la escala de actividades de la vida diaria, el comportamiento se midió mediante el inventario neuropsiquiátrico, los EA incluyeron náuseas y/o vómitos, diarrea, mareos, pérdida de apetito y/o anorexia, dolor de cabeza e hipertensión u otros.

Meta-análisis por pares: Valoración de la eficacia

Cognición ADAS-Cog:

En la valoración de la eficacia para la cognición, los cambios de más de 1 año se evaluaron utilizando la Escala de evaluación de la enfermedad de Alzheimer-sub-escala cognitiva (ADAS-cog). Diez ensayos se incluyeron en este análisis. Se encontró que rivastigmina 12mg frente a memantina 20mg no mejoró la cognición, no hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos fármacos (MD = 1.67, IC -3,58, 6,92)  $p=0.53$ . Cuando se analizó la memantina 20 mg + galantamina 24 mg vs galantamina 24 mg tampoco hubo diferencia estadísticamente significativa (MD = 0.47, IC -0,00, 0,94)  $p=0.05$ ).

*Función-ADCS-ADL:*

Para la evaluación funcional los cambios de más de un año se evaluaron utilizando las escalas de actividades de la vida diaria (ADCS-ADL) del Estudio Cooperativo de la Enfermedad de Alzheimer. Ocho ensayos se incluyeron en el análisis. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los fármacos excepto por los siguientes hallazgos: Rivastigmina 12 mg fue mejor que placebo (MD = -0,18, IC -0,27, -0,09); Memantina 20 mg + Galantamina 24 mg fue mejor que Galantamina 24 mg (MD = -2,64, IC -3,39, -1,89); La memantina 20 mg + EGb 120 mg fue mejor que EGb 120 mg (MD = -13,20, IC -3,39, -1,89); la rivastigmina 12 mg + EGb 120 mg fue mejor que EGb 120 mg (MD = 9,11, IC 2,48, 15,74) y cuando se valoró la memantina 20 mg vs rivastigmina 9 mg no se encontró diferencia estadísticamente significativa (MD = 2.03, IC -2,87, 6,93),  $p=0.42$ ).

*Comportamiento-NPI:*

En cuanto al comportamiento, se evaluaron los cambios a lo largo de más de un año mediante un inventario neuropsiquiátrico. Se incluyeron en el análisis cinco ensayos. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los fármacos. No se evaluó la memantina como monoterapia o combinado para este resultado. En la tabla N1 se muestra el meta-análisis en pares.

Compare	Outcomes	Effect	95% CI	P
	Cognition-ADAS-cog			
Rivastigmine 12 mg vs placebo		3.18	[-0.91, 7.27]	.13
EGb 120 mg vs placebo		-0.83	[-3.78, 2.13]	.58
Donepezil 5 mg + teprenone 300 mg vs donepezil 5 mg		-0.20	[-2.41, 2.01]	.86
Rivastigmine 12 mg + EGb120 mg vs EGb120mg		9.27	[2.76, 15.78]	.005*
Rivastigmine 13.3 mg vs rivastigmine 9.5 mg		2.30	[0.95, 3.65]	.0008*
Rivastigmine 12 mg vs memantine 20 mg		1.67	[-3.58, 6.92]	.53
Memantine 20 mg + galantamine 24 mg vs galantamine 24 mg		0.47	[-0.00, 0.94]	.05
Vitamin b vs placebo		-0.04	[-1.31, 1.23]	.95
Atorvastatin calcium 80 mg vs placebo		6.93	[6.07, 7.79]	<.00001*
	Function-ADCS-ADL			
Rivastigmine 12 mg vs placebo		-0.18	[-0.27, -0.09]	.0001*
Rivastigmine 12 mg + EGb 120 mg vs EGb 120 mg		9.11	[2.48, 15.74]	.007*
Memantine 20 mg vs rivastigmine 9 mg		2.03	[-2.87, 6.93]	.42
Rivastigmine 13.3 mg vs rivastigmine 9.5 mg		2.30	[0.95, 3.65]	.0008*
Memantine 20 mg + galantamine 24 mg vs galantamine 24 mg		-2.64	[-3.39, -1.89]	<.00001*
Memantine 20 mg + EGb 120 mg vs EGb 120 mg		-13.20	[-16.58, -9.82]	<.0001*
Rivastigmine 12 mg vs Donepezil 10 mg		0.82	[-0.39, 2.03]	.19
Vitamin B vs placebo		0.44	[-1.53, 2.41]	.66
	Behavior-NPI			
Donepezil 5 mg combined teprenone 300 mg vs donepezil 5 mg		-1.20	[-3.21, 0.81]	.24
Rivastigmine 12 mg vs donepezil 10 mg		-0.57	[-5.05, 3.91]	.80
Rivastigmine 13.3 mg vs rivastigmine 9.5 mg		0.50	[-1.58, 2.58]	.64
Vitamin B vs placebo		-0.16	[-2.10, 1.78]	.87
Atorvastatin calcium 80 mg vs placebo		-4.30	[-6.01, -2.60]	<.0001*
	Safety			
Donepezil 10 mg vs placebo		1.08	[0.96, 1.22]	.22
EGb 120 mg vs placebo		1.11	[1.02, 1.21]	.01*
Rivastigmine 12 mg vs placebo		1.20	[0.64, 2.25]	.57
Donepezil 5 mg combined teprenone 300 mg vs donepezil 5 mg		0.66	[0.25, 1.73]	.40
Memantine 20 mg combined galantamine 24 mg vs galantamine 24 mg		1.06	[0.63, 1.80]	.82
Rivastigmine 12 mg and donepezil 10 mg		1.26	[1.20, 1.34]	<.0001*
Galantamine 24 mg vs placebo		1.11	[1.02, 1.21]	.01*
Rivastigmine 12 mg combined EGb 120 mg vs EGb120 mg		19.00	[1.16, 310.37]	.04*
Memantine 20 mg vs rivastigmine 9 mg		0.58	[0.36, 1.76]	.77
Rivastigmine 13.3 mg vs rivastigmine 9.5 mg		1.02	[0.93, 1.13]	.50

ADAS-cog = Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognition subscale, ADCS-ADL = Alzheimer's Disease Cooperative Study activities of daily living scale, EGb = Ginkgo biloba extract, NPI = neuropsychiatric inventory.  
\* The comparison was statistically significant.

Tabla N° 1: Resultados de Meta-análisis por pares

Fuente: Extraído del estudio realizado por Deng x. et al (2024)

Meta-análisis en Red (NMA): Valoración de la eficacia:

Los resultados del meta-análisis en red sobre la cognición (ADAS-cog) comprendió 9 ECA que involucraron a 1468 participantes. Se compararon directamente seis intervenciones con el placebo. Hubo un circuito cerrado, lo que indica comparaciones tanto directas como indirectas que mejoran la confiabilidad de las conclusiones en todas las comparaciones.

**Memantina vs placebo:** Los resultados indicaron que memantina 20mg a largo plazo (>1 año) para la Enfermedad de Alzheimer no fue superior al placebo (MD = -1.66, IC -9.33, 6.01).

**Memantina vs inhibidores de la colinesterasa (donepezilo, rivastigmina):** Los resultados indicaron que no hubo diferencia estadísticamente significativa entre donepezilo 10mg frente a memantina 20mg a largo plazo (>1 año) (MD = 0.39, IC -6.78, 7.56), memantina 20mg vs rivastigmina 12mg (MD = -1.67, IC -8.63, 5.29) y memantina 20mg vs rivastigmina 4mg (MD = 0.39, IC -7.77, 8.55).

**Memantina vs rivastigmina + Ginkgo biloba (EGb):** Los resultados indicaron que no hubo diferencia estadísticamente significativa entre memantina 20mg a largo plazo (>1 año) para la EA frente a rivastigmina 12mg + EGb 120 mg (MD = 6,78 (-4,75, 18,31) y memantina

20mg vs rivastigmina 12mg (MD = 0.39 (-7.77, 8.55)). Los resultados del MA RED se muestran en la Tabla N2.

**Tabla N2: Resultados del meta-análisis en red para cognición**

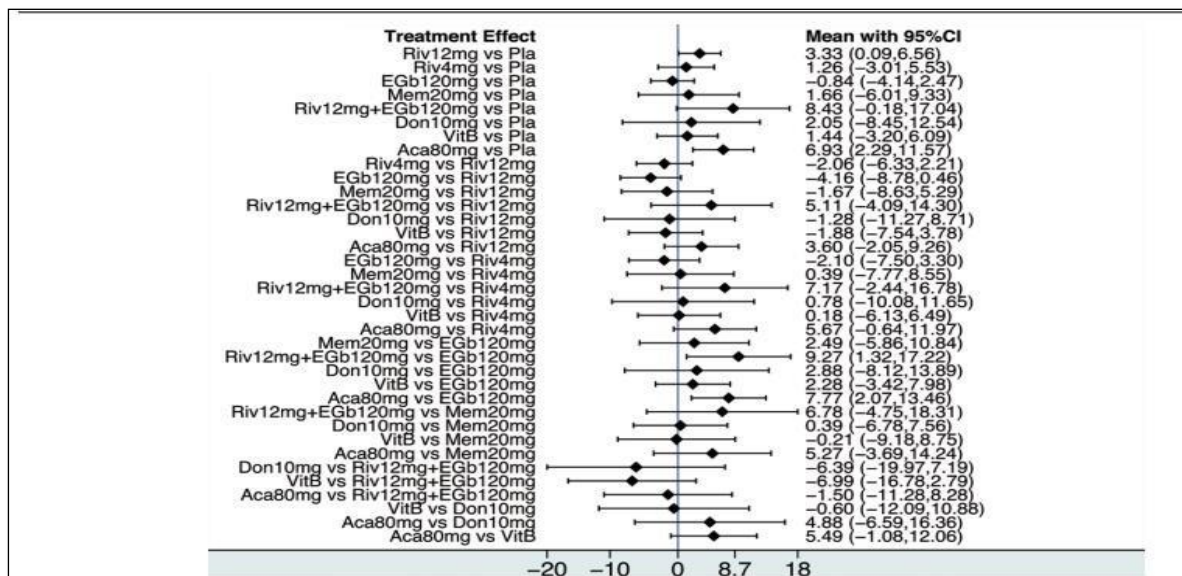
Placebo	AC 80 mg	Vitamin B	Donepezil 10 mg	R 12 mg + EGb 120mg	Memantine 20 mg	-	EGb 120 mg	Rivastigmine 4 mg	Rivastigmine 12 mg
<b>-6.93 (-11.57, -2.29)</b>	5.49 (-1.08, 12.06)	-0.60 (-12.09, 10.88)	-6.39 (-19.97, 7.19)	6.78 (-4.75, 18.31)	2.49 (-5.86, 10.84)	-	2.49 (-5.86, 10.84)	-2.06 (-6.33, 2.21)	
-1.44 (-6.09, 3.20)	4.88 (-6.59, 16.36)	-0.21 (-9.18, 8.75)	0.39 (-6.78, 7.56)	7.17 (-2.44, 16.78)	0.39 (-7.77, 8.55)	-	0.39 (-7.77, 8.55)		
-2.05 (-12.54, 8.45)	-1.50 (-11.28, 8.28)	2.28 (-3.42, 7.98)	2.88 (-8.12, 13.89)	5.11 (-4.09, 14.30)	-1.67 (-8.63, 5.29)	-			
-8.43 (-17.04, 0.18)	-1.50 (-11.28, 8.28)	0.18 (-6.13, 6.49)	0.78 (-10.08, 11.65)						
-1.66 (-9.33, 6.01)	5.27 (-3.69, 14.24)	-1.88 (-7.54, 3.78)	-1.28 (-11.27, 8.71)						
0.84 (-2.47, 4.14)	<b>7.77 (2.07, 13.46)</b>								
-1.26 (-5.53, 3.01)	5.67 (-0.64, 11.97)								
<b>-6.93 (-11.57, -2.29)</b>	3.60 (-2.05, 9.26)								

Bold values mean MDs are statistically significant.  
AC = Atorvastatin-calcium; R + EGb = Rivastigmine 12 mg + Ginkgo biloba extract 120 mg.

Fuente: Extraído del estudio realizado por Deng x. et al (2024)

En la siguiente figura se analiza el Forest Plot para cognición a través de la escala de ADAS cog. Los resultados muestran las comparaciones de distintos medicamentos para la EA

**Figura N1: Forest Plot para cognición basado en sub-escala de evaluación para cognición (ADAS cog)**



Los resultados del Forest plot indica que no hubo una diferencia estadísticamente significativa cuando se comparó memantina vs placebo y memantina vs rivastigmina y donepezilo.

**Evaluación del riesgo de sesgo**

Después de analizar el riesgo de sesgo, se considera que hubo bajo y moderado riesgo de sesgo. En la mayoría de los ensayos se empleó la generación de secuencias aleatorias, En 10 ensayos, la ocultación adecuada de la asignación se consideró como un riesgo bajo de sesgo sin embargo no se precisó si hubo cegamiento de los participantes y el personal en 7 ensayos, los demás estudios precisaron bajo riesgo de sesgo para el cegamiento de los participantes y el personal. No se precisó cegamiento de los evaluadores en 10 ECA, mientras que en cuatro estudios presento bajo riesgo de sesgo. En 14 ensayos, los datos de resultados incompletos se consideraron como un riesgo bajo de sesgo. En 15 ensayos, la notificación selectiva se consideró como un riesgo bajo de sesgo.

**Tabla N°3: Evaluación del riesgo de sesgo**

Fuente: Extraído del estudio realizado por Deng x. et al (2024)

**McShane et al. (2019)<sup>30</sup>** realizaron una revisión sistemática que cubriera el efecto de la memantina en la demencia de todas las causas considerando que la EA es la causa más común de demencia. El objetivo principal de la revisión es evaluar la eficacia y seguridad de la memantina para el tratamiento de la demencia. Los resultados de interés analizados fueron los siguientes: (1) Calificación clínica global. (2) Función cognitiva. (3) Rendimiento funcional en las actividades de la vida diaria (AVD). (4) Alteración del comportamiento. (5) Incidencia de abandono y eventos adversos.

En todos los tipos de demencia, se disponía de datos de casi 10.000 participantes en 44 ensayos incluidos, la mayoría de los cuales tenían un riesgo de sesgo bajo o incierto. La mayoría de los ensayos (24 en 7.102 participantes) se realizaron en personas con EA.

**RESULTADOS**

**Efecto de la memantina (20 mg o equivalencia) frente a placebo** (independientemente de si se toma adicionalmente un inhibidor de la colinesterasa) en personas con EA de moderada a grave a un seguimiento de seis o siete meses.

Con evidencia de alta certeza, 14 estudios en alrededor de 3700 participantes muestran un pequeño beneficio clínico para la memantina frente al placebo. No todos los estudios informaron todos los resultados: para los resultados de eficacia, 10 estudios aportaron datos al resultado clínico global, 13 a la función cognitiva, 11 al deterioro de las actividades de la vida diaria (AVD) y 14 al resultado de comportamiento y estado de ánimo.

La evidencia para esta sección se resume en la posteriores tablas , que cubre los resultados de eficacia y seguridad; un valor SMD negativo (o MD) significa que el efecto favorece a la memantina.

Calificación clínica global (CGR): Los hallazgos del metanálisis muestra una SMD (95% CI) - 0.20 (-0.28 to -0.13) con un N°participantes: 2797 (10 RCTs) (Alta certeza de la evidencia). 0,21 puntos Impresión de Cambio Basada en Entrevistas Clínicas (CIBIC)+ ([IC] del 95 %: 0,14 a 0,30). (escala Likert de 7 puntos/binaria)

<sup>30</sup>McShane R, Westby MJ, Roberts E, Minakaran N, Schneider L, Farrimond LE, Maayan N, Ware J, Debarros J. Memantine for dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Mar 20;3(3):CD003154. doi: 10.1002/14651858.CD003154.pub6. PMID: 30891742; PMCID: PMC6425228

**Función cognitiva (CF):** Los hallazgos del metanálisis muestra una SMD (95% CI) -0.27 (-0.34 to -0.21) con un N°participantes: 3337 (13 RCTs) (Alta certeza de la evidencia). 3,11 puntos de la Batería de deterioro grave (SIB) (IC del 95 %: 2,42 a 3,92). (100-point scale/positiva)

**Desempeño en las actividades de la vida diaria (AVD):** Los hallazgos del metanálisis mostro una SMD (95% CI) 0.16 (-0.24 to - 0.09) con un N°participantes: 2687 (11 RCTs) (Alta certeza de la evidencia). 1,09 puntos de la AVD19 (IC del 95 %: 0,62 a 1,64). (54-point scale/positiva).

**Comportamiento y estado de ánimo (CM):** Los hallazgos del metanálisis muestra una SMD (95% CI) -0.14 (-0.21 to -0.08) N°participantes: 3674 (14 RCTs) (Alta certeza de la evidencia). 1,84 puntos del Inventario neuropsiquiátrico (NPI) (IC del 95 %: 1,05 a 2,76). (144-point scale/negativa)

El estudio realizo un análisis de subgrupos para los cuatro resultados de eficacia para investigar cualquier diferencia en el efecto de la memantina (versus placebo) entre la memantina como monoterapia o con IACE concomitante. Examinamos los análisis de subgrupos entre ensayos y dentro del ensayo. Los resultados para los pacientes que recibieron monoterapia y para los que recibieron IACE concomitante se resumen a continuación:

### **Efecto de la memantina frente a placebo en personas con EA moderada a grave que reciben monoterapia.**

En esta sección, informaron los resultados de los análisis restringidos a estudios en participantes que recibieron monoterapia. Nueve estudios analizaron los resultados de 2215 participantes. Un valor SMD (o MD) negativo significa que el efecto favorece a la memantina,

**Calificación clínica global, CIBIC+:** Con evidencia de certeza alta, el metanálisis de 7 estudios en 1672 participantes arrojó una SMD de -0,20 (IC del 95 %: -0,30 a - 0,10) a favor de la memantina.

**Función cognitiva:** Con evidencia de alta certeza: el metanálisis de 8 estudios en 1485 participantes arrojó una SMD de -0,33 (IC del 95 %: -0,43 a -0,23). Hay cierta heterogeneidad en las estimaciones puntuales, pero, a excepción de un estudio, los resultados son consistentes con un beneficio para la memantina y no se rebajaron por inconsistencia ( $I^2 = 41 \%$ ,  $P = 0,11$ ).

**Disminución de las AVD:** evidencia de alta certeza: un metanálisis de 7 estudios en 1368 participantes arrojó una SMD de -0,20 (IC del 95 %: -0,30 a -0,09).

**Conducta y estado de ánimo, NPI:** Con una evidencia de alta certeza: el metanálisis de 9 estudios en 1819 participantes arrojó una SMD de -0,10 (IC del 95 %: -0,19 a - 0,01).

### **Efecto de la memantina frente a placebo en personas con EA de moderada a grave que reciben inhibidores de la colinesterasa de forma concomitante.**

**Calificación clínica global, CIBIC+:** evidencia de certeza moderada (reducida por inconsistencia): el metanálisis de tres estudios en 1125 participantes arrojó una DM (efectos

aleatorios) de -0,21 (IC del 95 %: -0,36 a -0,06), a favor de la memantina. Hubo cierta heterogeneidad en las estimaciones puntuales ( $e I^2 = 32 \%$ ,  $P = 0,23$ ).

Función cognitiva: evidencia de alta certeza: el metanálisis de 6 estudios en 1852 participantes arrojó una SMD de -0,24 (IC del 95 %: -0,33 a -0,14).

Disminución de las AVD: evidencia de alta certeza: el metanálisis de 5 estudios en 1319 participantes arrojó una SMD de -0,13 (IC del 95 %: -0,24 a -0,03).

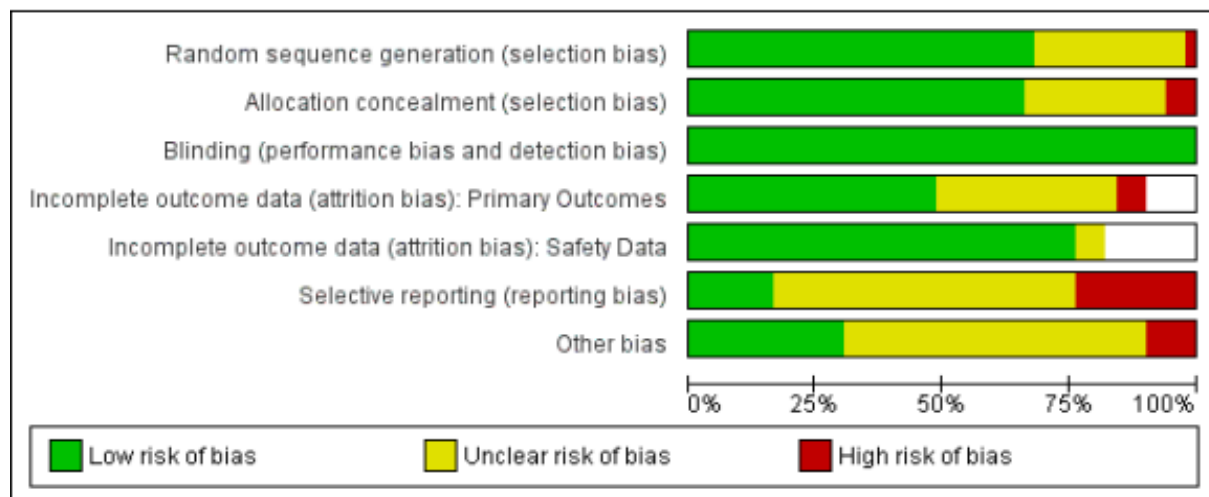
Comportamiento y estado de ánimo: Con evidencia de alta certeza, el metanálisis de 6 estudios en 1855 participantes arrojó una SMD de -0,18 (-0,27 a -0,09). Hubo heterogeneidad no importante ( $I^2 = 10 \%$ ,  $P = 0,35$ ).

### Evaluación del riesgo de sesgo

Después de analizar el riesgo de sesgo de los estudios incluidos, se considera que existe un moderado y alto riesgo de sesgo.

Se pudo analizar que el 67% de los estudios, reportaron un bajo riesgo de sesgo para el sesgo de aleatorización y asignación, sin embargo, el resto de estudios no precisaban y hubo alto riesgo de sesgo en algunos estudios (menos del 10%). Hubo riesgo de sesgo bajo en la mitad de los estudios incluidos para datos incompletos de resultado primario y datos de seguridad (75% informaron resultados para seguridad). Hubo alto riesgo de sesgo en los reportes selectivos (25% de los estudios) y otros sesgos (10% de los estudios).

**Tabla N6: Evaluación del Riesgo de sesgo**



Fuente: Extraído del estudio realizado por McShane R et al (2019)

### Conclusiones

En conclusión, el estudio muestra que memantina en monoterapia y en combinación con los inhibidores de la colinesterasa, ofrece un beneficio pequeño y modesto cuando se compara con placebo en las diferentes escalas utilizadas en el estudio ya que los intervalos de confianza están muy cercano a la línea de no efecto en todos los resultados evaluados, por lo que genera mucha incertidumbre.

En los estudios mostrados se incluyeron periodos de seguimiento cortos (hasta 6 meses) Se necesitaría un ensayo de larga duración en la EA moderada a grave para establecer si el modesto beneficio persiste más allá de los seis meses.

**Fink et al. (2020)**<sup>31</sup> realizaron una revisión sistemática de diagnóstico y tratamiento de demencia clínica tipo Alzheimer con el objetivo de resumir la evidencia sobre: (1) la precisión de las pruebas cognitivas para identificar la demencia clínica tipo Alzheimer (CATD) en personas con sospecha de deterioro cognitivo; (2) la precisión de los biomarcadores para identificar la enfermedad de Alzheimer (EA) en personas con demencia; y (3) los beneficios y daños de los medicamentos recetados y los suplementos para la cognición, la función y los síntomas conductuales y psicológicos de la demencia (BPSD) en pacientes con CATD.

Se analizaron 67 ensayos sobre el tratamiento de CATD (54 informaron cognición o función, 13 informes de síntomas conductuales y psicológicos de la demencia (BPSD). De los 4,742 participantes en los estudios (18 ensayos con más de 24 semanas de duración), la mayoría fueron categorizados MMSE leve o moderado CATD (p. ej., puntuación de 10 a 26 en el Mini-Mental State Exam [MMSE]) y aproximadamente una cuarta parte de los participantes estaban en estudios restringidos a personas con CATD grave. Se evaluaron resultados para cognición, función, calidad de vida, estadificación global, cambio de impresión clínica o daños, y se consideraron con riesgo de sesgo bajo o medio.

Resultados:

Memantina versus placebo:

Un total de 16 ECAs (2227 pacientes) comparó memantina con placebo en adultos con CATD y reportó resultados para la cognición, funcional, calidad de vida, estadificación global, impresión clínica de cambio o daños. Diez ensayos fueron excluidos de los análisis. (RoB alto por alta deserción), los seis ensayos restantes tenían RoB medio y fueron analizados.

La edad media de los participantes fue de 77 años, el 64 % eran mujeres y el 93% eran blancos; cinco ensayos evaluaron dosis de memantina de 20 mg una vez al día o 10 mg dos veces al día y un ensayo evaluó memantina de liberación prolongada 28 mg una vez al día.

**Evaluación de la cognición:** El análisis de la prueba de cognición a través de distintas escalas (MMSE, ADAS cog y SIB) para el medicamento memantina vs placebo, arrojó resultados insuficientes y de baja calidad en los pacientes de EA de moderada a severa tal y como se detalla en la siguiente tabla N7

<sup>31</sup>Fink HA, Hemmy LS, Linskens EJ, Silverman PC, MacDonald R, McCarten JR, et al. Diagnosis and Treatment of Clinical Alzheimer's- Type Dementia: A Systematic Review. Comparative Effectiveness Review No. 223. AHRQ Publication No. 20-EHC003. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; April 2020. DOI: <https://doi.org/10.23970/AHRQEPCCER223>.

**Tabla N 7: Cognición, Memantina vs placebo, según la gravedad inicial CATD**

Dominio	# Estudios/ Diseño (n Analizado) Temporización	CATD Población	Hallazgos (incidencia, cambio desde la línea de base)	Solidez de la evidencia
Cognición: Pruebas breves independientes	1 <a href="#">ECA<sup>262</sup></a> (n=433) 24 semanas	Leve a moderado	<b>Variación media del MMSE:</b> <a href="#">DME</a> , -0,11 (IC del 95%: -0,31 a 0,09)	Insuficiente
	2 <a href="#">ECA<sup>259, 260</sup></a> (n=310) 24-30 semanas	De moderado a grave	<b>Variación media del MMSE:</b> <a href="#">DME</a> , 0,47 [IC 95%, 0,14 a 0,80]; 1 ensayo, n=295 <sup>259†</sup> <b>MMSE al final del tratamiento:</b> <a href="#">DME</a> , -0,77 (IC del 95%: -1,82 a 0,28); 1 ensayo, n=15 <sup>260</sup>	Insuficiente
Cognición: Breves baterías multidominio	1 <a href="#">ECA<sup>262</sup></a> (n=433) 24 semanas	Leve a moderado	<b>Cambio medio de ADAS-Cog:</b> <a href="#">DME</a> , 0,04 (IC del 95%: -0,16 a 0,25)	Insuficiente
	2 <a href="#">ECA<sup>257, 263</sup></a> (n=1.081) 24 semanas	De moderado a grave	<b>Variación media del SIB:</b> Favorece la memantina complementaria ( <a href="#">DME</a> , 0,27 [IC del 95%, 0,12 a 0,42])	Bajo
Cognición: las pruebas de nivel de dominio suelen formar parte de una batería más grande	2 <a href="#">ECA</a> (n=692) <sup>257, 260</sup> 24 semanas	De moderado a grave	<b>Cambio medio en la fluidez verbal (lenguaje):</b> <sup>‡</sup> <i>28 mg/d de liberación prolongada:</i> <a href="#">DME</a> , 0,23 (IC del 95%, 0,07 a 0,38); 1 ensayo, n=677 <sup>257</sup>	Insuficiente

Fuente: Extraído del estudio realizado por Fink HA et al (2020)

**Evaluación de la función:** En el análisis de estado de evaluación de la función, no se demostró una diferencia estadísticamente significativa cuando se comparó memantina vs placebo siendo la calidad de la evidencia baja (bajo SOE): Cambio medio de ADCS-ADL: DME 0.14 IC del 95% (-0.01 a 0.29). Valoración media de BADLS: Ninguna diferencia DME, -0.26 IC 95% (-0.58 A 0.07).

**Tabla N8: Cambio medio, Memantina vs placebo, según la gravedad inicial CATD**

Función	1 <a href="#">ECA<sup>262</sup></a> (n=433) 24 semanas	Leve a moderado	<b>Cambio medio de ADCS-ADL:</b> Ninguna diferencia ( <a href="#">DME</a> , 0,12 [IC del 95%: -0,08 a 0,32]) <sup>**</sup>	Bajo
	3 <a href="#">ECA<sup>257, 259, 263</sup></a> (n=1.229) 24-30 semanas	De moderado a grave	<b>Cambio medio de ADCS-ADL:</b> Ninguna diferencia ( <a href="#">DME</a> , 0,14 [IC del 95%: -0,01 a 0,29]; dos ensayos, n=983) <sup>257, 263</sup> <b>Variación media de BADLS:</b> Ninguna diferencia ( <a href="#">DME</a> , -0,26 [IC del 95%: -0,58 a 0,07]; un ensayo, n=246) <sup>259</sup>	Bajo

Fuente: Extraído del estudio realizado por Fink HA et al (2020)

**Impresión clínica del cambio:** En el análisis de la impresión clínica del cambio, los resultados arrojaron una pequeña mejoría en la impresión clínica de cambio para memantina, sin embargo, hubo una certeza de la evidencia baja (SOE bajo). Valoración media de CIBIC-Plus: DME, -0.25 IC 95% (-0.37 A -0.12).

**Tabla N 9: Impresión clínica del cambio, Memantina vs placebo, según la gravedad inicial CATD**

Impresión clínica del cambio	1 ECA <sup>262</sup> (n=433) 24 semanas	Leve a moderado	Variación media de CIBIC-Plus: Ninguna diferencia (DME, 0,00 [IC del 95%; -0,20 a 0,20])	Bajo
	2 ECA <sup>257, 263</sup> (n=1.081) 24 semanas	De moderado a grave	Variación media de CIBIC-Plus: Favorece la memantina complementaria (DME, -0,25 [IC del 95%, -0,37 a -0,12])	Bajo

Fuente: Extraído del estudio realizado por Fink HA et al (2020)

## 6.2. Ensayos Clínicos

No se encontraron más ensayos clínicos fuera de los que se incluyeron en las revisiones sistemáticas con meta-análisis.

## VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

Deng X, Li D. (2024)<sup>32</sup> realizaron una revisión sistemática y un metaanálisis en red (NMA) para comparar la eficacia y la seguridad de varios fármacos, ofreciendo así mejores opciones de tratamiento para pacientes con EA a largo plazo (>1 año), también tuvo como objetivo proporcionar al personal médico una referencia inicial para seleccionar fármacos en el tratamiento a largo plazo de la EA. Las medidas de resultados fueron: función, cognición, comportamiento y Eventos adversos.

Eventos adversos

Metaanálisis en pares:

Se analizaron, 13 ECA que fueron incluidos en el análisis. En este periodo de seguimiento, se evaluó la comparación entre memantina 20mg vs rivastigmina (OR = 0.58, IC 0.36, 1,76) sin embargo no se encontró una diferencia estadísticamente significativa, los cuales se muestran en la Tabla N11.

**Tabla N11: Resultados de metaanálisis en pares para seguridad**

	Safety		
Donepezil 10 mg vs placebo	1.08	[0.96, 1.22]	.22
EGB 120 mg vs placebo	1.11	[1.02, 1.21]	.01*
Rivastigmine 12 mg vs placebo	1.20	[0.64, 2.25]	.57
Donepezil 5 mg combined teprenone 300 mg vs donepezil 5 mg	0.66	[0.25, 1.73]	.40
Memantine 20 mg combined galantamine 24 mg vs galantamine 24 mg	1.06	[0.63, 1.80]	.82
Rivastigmine 12 mg and donepezil 10 mg	1.26	[1.20, 1.34]	<.0001*
Galantamine 24 mg vs placebo	1.11	[1.02, 1.21]	.01*
Rivastigmine 12 mg combined EGB 120 mg vs EGB120 mg	19.00	[1.16, 310.37]	.04*
Memantine 20 mg vs rivastigmine 9 mg	0.58	[0.36, 1.76]	.77
Rivastigmine 13.3 mg vs rivastigmine 9.5 mg	1.02	[0.93, 1.13]	.50

ADAS-cog = Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognition subscale, ADCS-ADL = Alzheimer's Disease Cooperative Study activities of daily living scale, EGB = Ginkgo biloba extract, NPI = neuropsychiatric inventory.  
\* The comparison was statistically significant.

Fuente: Extraído del estudio realizado por Deng x. et al (2024)

<sup>32</sup>Deng X, Li D. Effect of long-term pharmacological treatments on Alzheimer disease: A systematic review and network meta-analysis. *Medicine* (Baltimore). 2024 Sep 20;103(38):e39753. doi: 10.1097/MD.00000000000039753. PMID: 39312316; PMCID: PMC11419515.

Metaanálisis en red:

Memantina vs placebo y otros medicamentos:

Se analizó los resultados de NMA de eventos adversos (9 ECA) en el cual se concluye que la memantina 20mg vs placebo no mostro diferencias significativas DM-0,32 (-1,96, 1,31), de igual forma cuando se analizó los eventos adversos de los EC, el análisis de MMA no mostro diferencia significativa entre memantina 20mg vs rivastigmina de 12mg y 4mg (DM-0,31 (-1,84, 1,22), DM 0,12 31 (-1,74, 1,99) respectivamente) y memantina 20mg vs donepezilo 10mg DM-0,31 (-1,44, 2,07).

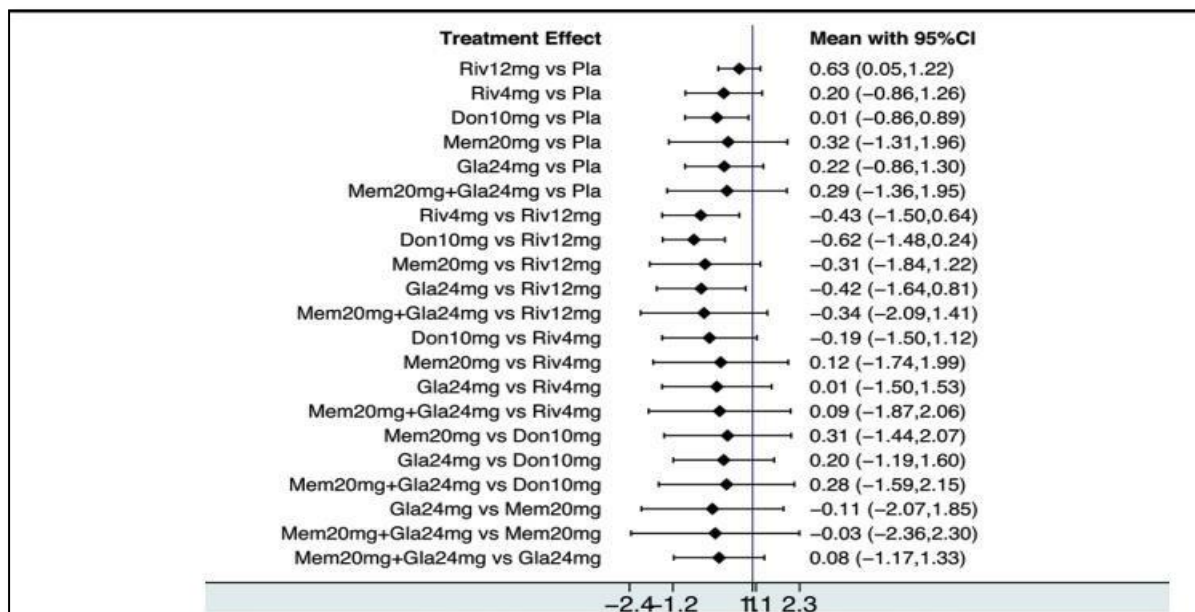
**Tabla N12: Resultados de metaanálisis en Red de eventos adversos**

Placebo	Memantine 20 mg + Galantamine 24 mg	Galantamine 24 mg	Memantine 20 mg	Donepezil 10 mg	Rivastigmine 4 mg	Rivastigmine 12 mg
-0.29 (-1.95, 1.36)	0.08 (-1.17, 1.33)	-0.11 (-2.07, 1.85)	0.31 (-1.44, 2.07)	-0.19 (-1.50, 1.12)	-0.43 (-1.50, 0.64)	
-0.22 (-1.30, 0.86)	-0.03 (-2.36, 2.30)	0.20 (-1.19, 1.60)	0.12 (-1.74, 1.99)	0.62 (-1.48, 0.24)		
-0.32 (-1.96, 1.31)	0.28 (-1.59, 2.15)	0.01 (-1.50, 1.53)	-0.31 (-1.84, 1.22)			
-0.01 (-0.89, 0.86)	0.09 (-1.87, 2.06)	-0.42 (-1.64, 0.81)				
-0.20 (-1.26, 0.86)	-0.34 (-2.09, 1.41)					
-0.63 (-1.26, 0.05)						

Fuente: Extraído del estudio realizado por Deng x. et al (2024)

La siguiente figura N2 de Forest Plot muestra los resultados de seguridad de las distintas comparaciones directas de memantina vs placebo y otros fármacos para la demencia de Alzheimer, donde se puede concluir que no se muestra alguna diferencia estadísticamente significativa en los medicamentos evaluados.

**Figura N2: Forest plot de seguridad basado en eventos adversos**



Fuente: Extraído del estudio realizado por Deng x. et al (2024)

**McShane et al. (2019)<sup>33</sup>** El objetivo principal de la revisión fue evaluar la eficacia y seguridad de la memantina para el tratamiento de la demencia, como se ha demostrado en ensayos clínicos en los que participaron personas con Alzheimer, demencia vascular, mixta u otras formas de demencia.

Los eventos adversos (EA) se informaron de varias maneras: como el número de personas con cualquier Evento adverso, el número con al menos una Evento adverso grave (EAG), interrupción por cualquier causa, los resultados también se dieron por separado para el número de personas con eventos adversos específicos (agitación, insomnio, confusión (como EA), depresión, dolor de cabeza, hipertensión, mareos, caídas, lesiones accidentales, incontinencia urinaria, diarrea y síntomas similares a los de la gripe).

### **Efecto de la memantina en comparación con placebo para la EA de moderada a grave**

#### Interrupción por cualquier causa

Al analizar los hallazgos de pacientes que interrumpieron el tratamiento por cualquier causa (5087 participantes 17 ECA) 924 eventos) no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre memantina y placebo RR 0,93 (0,83 a 1,04); el riesgo absoluto muestra que por cada 1000 participantes 182 dejaron el tratamiento con placebo y 169 por 1000 (151 a 189) dejaron el tratamiento con memantina. (Certeza de la evidencia GRADE Alto)

#### Número de personas que sufren al menos un EA

Este desenlace mostro que no hubo una diferencia estadísticamente significativa entre memantina y placebo RR 1.03 (1.00 a 1.06), el riesgo absoluto encontró que por cada 1000 participantes en el grupo placebo 717 sufren al menos un EA con placebo y 737 por 1000 (716 a 759) sufren al menos un EA con memantina. (Certeza de la evidencia GRADE Alto)

#### Número de personas que sufren al menos un EA grave

Este desenlace mostro que no hubo una diferencia estadísticamente significativa entre memantina y placebo RR 0,91 (0,82 a 1,02) siendo su riesgo absoluto que por cada 1000 participantes en el grupo placebo 114 sufren al menos un EA grave y por cada 1000 (93 a 116) 104 sufren al menos un EA grave con memantina. (Certeza de la evidencia GRADE Alto)

#### Número de personas que sufren agitación como EA

Este desenlace mostro que si hubo una diferencia estadísticamente significativa entre memantina y placebo RR 0,81 (0,66 a 0,99) a favor de memantina, para ese desenlace, el riesgo absoluto mostro que por cada 1000 participantes en el grupo placebo 129 sufren agitación como EA y por cada 1000 (85 a 128) 104 sufren agitación como EA con memantina. (Certeza de la evidencia GRADE moderado)

### **Efecto de la memantina en comparación con placebo con ChEI concomitante, para la EA de moderada a grave**

#### Interrupción por cualquier causa

<sup>33</sup>McShane R, Westby MJ, Roberts E, Minakaran N, Schneider L, Farrimond LE, Maayan N, Ware J, Debarros J. Memantine for dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Mar 20;3(3):CD003154. doi: 10.1002/14651858.CD003154.pub6. PMID: 30891742; PMCID: PMC6425228.

El análisis de los hallazgos de pacientes que interrumpieron el tratamiento por cualquier causa, muestra que no hubo una diferencia estadísticamente significativa entre memantina y placebo con IACE concomitante RR 0,93 (0,83 a 1,04) siendo el riesgo absoluto que por cada 1000 participantes 168 dejaron el tratamiento con placebo y 156 de cada 1000 (151 a 189) participantes interrumpieron el tratamiento por cualquier causa con memantina. (Certeza de la evidencia GRADE Alto)

Número de personas que sufren al menos un EA

Este desenlace mostro que si hubo una diferencia estadísticamente significativa entre memantina y placebo con IACE concomitante RR 1.03 (1.00 a 1.06) a favor de placebo, el riesgo absoluto encontró que por cada 1000 participantes en el grupo placebo 639 sufren al menos un EA con placebo y IACE y 658 por 1000 (639 a 677) sufren al menos un EA con memantina y IACE. (Certeza de la evidencia GRADE Alto)

Número de personas que sufren al menos un EA grave

Este desenlace mostro que no hubo una diferencia estadísticamente significativa entre memantina y placebo con IACE RR 0,91 (0,82 a 1,02) siendo su riesgo absoluto que por cada 1000 participantes en el grupo placebo con IACE 114 sufren al menos un EA grave y por cada 1000 (93 a 116) 104 sufren al menos un EA grave con memantina y IACE. (Certeza de la evidencia GRADE Alto)

Número de personas que sufren agitación como EA

Este desenlace mostro que no hubo una diferencia estadísticamente significativa entre memantina y placebo con IACE RR 0,92 (0,60 a 1,40) para ese desenlace IACE, el riesgo absoluto mostro que por cada 1000 participantes en el grupo placebo con IACE 45 sufren agitación como EA y por cada 1000 (27 a 63) 41 sufren agitación como EA con memantina y IACE. (Certeza de la evidencia GRADE Bajo)

## 7.1. Ficha técnica

### FDA<sup>34</sup>

Experiencia en ensayos clínicos: El clorhidrato de memantina se evaluó en ocho ensayos doble ciego controlados con placebo que incluyeron un total de 1.862 pacientes con demencia (enfermedad de Alzheimer, demencia vascular) (940 pacientes tratados con clorhidrato de memantina y 922 pacientes tratados con placebo) durante un período de tratamiento de hasta 28 semanas.

Eventos adversos que conducen a la discontinuación

En ensayos controlados con placebo en los que pacientes con demencia recibieron dosis de clorhidrato de memantina de hasta 20 mg/día, la probabilidad de interrupción del tratamiento debido a una reacción adversa fue la misma en el grupo de clorhidrato de memantina (10,1%) que en el grupo placebo (11,5%). No se asoció ninguna reacción adversa individual con la interrupción del tratamiento en el 1% o más de los pacientes tratados con clorhidrato de memantina y en una tasa mayor que con placebo.

<sup>34</sup>Food and Drug Administration. Memantin. Consultado el 22 de noviembre 2024. Revisado en <https://www.drugs.com/pro/memantine.html#section-1>

## Reacciones adversas más comunes

En ensayos doble ciego controlados con placebo en pacientes con demencia, las reacciones adversas más frecuentes (incidencia  $\geq 5\%$  y superior a la del placebo) en pacientes tratados con clorhidrato de memantina fueron mareos, dolor de cabeza, confusión y estreñimiento. La Tabla enumera todas las reacciones adversas que se produjeron en al menos el 2% de los pacientes tratados con clorhidrato de memantina y con una incidencia superior a la del placebo.

El perfil general de reacciones adversas y las tasas de incidencia de reacciones adversas individuales en la subpoblación de pacientes con enfermedad de Alzheimer de moderada a grave no fueron diferentes del perfil y las tasas de incidencia descritas anteriormente para la población general con demencia.

## Experiencia postcomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de la memantina. Debido a que estas reacciones se notifican voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco. Estas reacciones incluyen:

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: agranulocitosis, leucopenia (incluida neutropenia), pancitopenia, trombocitopenia, púrpura trombocitopénica trombótica.
- Trastornos cardíacos: insuficiencia cardíaca congestiva.
- Trastornos gastrointestinales: pancreatitis.
- Trastornos hepatobiliares: hepatitis.
- Trastornos psiquiátricos: ideación suicida.
- Trastornos renales y urinarios: insuficiencia renal aguda (incluido aumento de creatinina e insuficiencia renal). Trastornos de la piel: síndrome de Stevens Johnson.

## AEMS<sup>35</sup>

### Resumen del perfil de seguridad

En los ensayos clínicos en pacientes con demencia de leve a grave, en los que se incluyeron 1784 pacientes tratados con memantina y 1595 pacientes tratados con placebo, la incidencia global de reacciones adversas con memantina no difirió de la de aquellos tratados con placebo; las reacciones adversas fueron, por lo general, de leves a moderados en gravedad. Las reacciones adversas con mayor frecuencia de aparición que se observaron con una incidencia superior en el grupo de memantina respecto al grupo placebo fueron vértigo (6,3% frente a 5,6%, respectivamente), dolor de cabeza (5,2% frente a 3,9%), estreñimiento (4,6% frente a 2,6%), somnolencia (3,4% frente a 2,2%) e hipertensión (4,1% frente a 2,8%).

35 AEMPS. Ficha técnica. Memantina Alter 10 mg comprimidos recubiertos. [En línea]. Fecha de consulta noviembre 2024

## 7.2. Avisos de seguridad

### Revisa Prescrire<sup>36,37,38</sup>

La revista francesa Prescrire ha publicado una actualización de la "Lista de medicamentos a evitar" y en la revisión del 2022, cubre todos los medicamentos analizados por Prescrire entre 2010 y 2021 y que tienen una autorización de comercialización (AMM) francesa o europea.

Esta revisión ha identificado 105 medicamentos (incluyendo 89 comercializados en Francia) divididos en diferentes áreas terapéuticas, cuyo balance beneficio-riesgo es desfavorable en todas las situaciones clínicas en que están autorizados.

En lo neurológico (en Enfermedad de Alzheimer)<sup>39</sup> señalan que los medicamentos para el Alzheimer disponibles a finales de 2021 tienen una eficiencia mínima y transitoria. Asimismo, que ninguno de estos fármacos ha demostrado eficacia para frenar la progresión y exponen a efectos adversos graves, a veces mortales. Sin embargo, se utilizan en tratamientos prolongados y están involucrados en interacciones peligrosas. Los medicamentos evaluados en esta área son: donepezilo, galantamina, rivastigmina, memantina.

En cuanto a la memantina un antagonista de los receptores de glutamato NMDA, expone a: trastornos neuropsiquiátricos como alucinaciones, confusión, mareos o dolor de cabeza, a veces conduce a un comportamiento violento, convulsiones, trastornos de tipo psicótico; insuficiencia cardíaca, bradiarritmia. Esto datos son basados en un programa de farmacovigilancia regional y francesa.

Según la comisión de transparencia "la efectividad sigue siendo insuficientemente documentada más allá de los 6 meses y no es establecido en criterios clínicos importantes".

La comisión de transparencia concluye que, en la práctica, estos datos muestran que en Francia los tratamientos con inhibidores de acetilcolinesterasa o memantina superan los 6 meses de tratamiento en 3 de cada 4 pacientes tratados y exponen a pacientes a un riesgo indebido. La comisión orienta a descartar el uso de estos fármacos y centrarse en medidas no medicadas.

Según el análisis de Prescrire, el balance riesgo-beneficio de los medicamentos objeto de esta evaluación es desfavorable en todas las indicaciones autorizadas y que algunos de ellos son todavía comercializados para muchos años y son de uso común, e instan a las autoridades sanitarias a tomar medidas concretas para proteger a los pacientes y alentar a los cuidadores y pacientes a orientarse hacia tratamientos con un balance riesgo-beneficio favorable.

---

36 Revista Prescrire 2022: actualización de la lista de medicamentos a evitar. Disponible en: <https://bvccenadim.digemid.minsa.gob.pe/noticias/427-revista-prescrire-2022-actualizacion-de-la-lista-de-medicamentos-a-evitar>

37 Prescrire. "Enfermedad de Alzheimer: pacientes sobreexposados a anticolinesterasas y memantina en Francia" Rev Prescrire 2014; 34 (363): 23

38 Prescrire. "Donepezil: hipersexualidad" Rev Prescrire 2017; 37 (409): 830

## VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS

En esta sección se presentan los resultados de la estimación de los costos de adquisición de las tecnologías sanitarias bajo evaluación, tanto los referidos al costo de tratamiento por paciente, como el costo de tratamiento agregado que resulta de considerar el costo para todos los casos identificados por las IPRESS solicitantes de la evaluación.

Los precios de referencia que se emplean en la estimación se determinan priorizando el uso de información pública y de acceso libre. La fuente de información principal es la base de datos de compras públicas del OSCE (CONOSCE)<sup>40</sup> la misma que se complementa con el catálogo de precios de MINSA y GORES (CATPREC)<sup>41</sup>. Ahora bien, en aquellos casos en donde no se encuentre información pública se empleará la información disponible en el observatorio de precios de productos farmacéuticos de la DIGEMID<sup>42</sup>.

En la siguiente tabla se presentan los precios para cada una de las tecnologías bajo evaluación, es preciso destacar que el precio para cada una de ellas se obtuvo a través de fuentes públicas (CATPREC y CONOSCE).

**Tabla N12. Precios de las tecnologías sanitarias bajo evaluación**

Tecnologías sanitarias	Presentación	Tipo	Precio	Año	Fuente	Detalles
Memantina	10 mg	Alternativa de interés	S/0.27	2024	CONOSCE	Precio ponderado
Rivastigmina	3 mg	Alternativa comparadora	S/3.95	2024	CATPREC	Precio promedio
Donepezilo	10 mg	Alternativa comparadora	S/4.00	2024	CATPREC	Precio mediano

Elaboración propia

En la siguiente tabla se presenta la estimación del costo de adquisición de las alternativas bajo evaluación en el tratamiento de un paciente.

**Tabla N13. Estimación de los costos de tratamiento por paciente**

Tecnologías sanitarias	Posología <sup>a</sup>	Unidades totales	Precio unitario	Costo por paciente		Costo por paciente incremental <sup>b</sup>
				Unidad	Total <sup>c</sup>	
Alternativa de interés	Memantina 10 mg	709	S/0.27	S/194	S/194	-

<sup>40</sup>Conosce. Disponible en: <https://bi.seace.gob.pe/pentaho/api/repos/%3Apublic%3Aportal%3Adatosabiertos.html/content?userid=public&password=key>

<sup>41</sup>CATPREC. Precios de operación aplicados a la producción-2024. Disponible en: <https://www.sis.gob.pe/ipresspublicas/guias.html>

<sup>42</sup>MINSA. Observaciones Peruano de productos farmacéuticos. Disponible en: <https://opm-digemid.minsa.gob.pe/#/consulta-producto>

Tecnologías sanitarias	Posología <sup>1/</sup>	Unidades totales	Precio unitario	Costo por paciente		Costo por paciente incremental <sup>2/</sup>
				Unidad	Total <sup>2/</sup>	
Alternativa comparadora 1	Rivastigmina 3 mg	1,334	S/3.95	S/5,269	S/5,269	-S/5,076
Alternativa comparadora 2	Memantina 10 mg	709	S/0.27	S/194		
	Donepezilo 10 mg	350	S/4.00	S/1,400	S/1,594	-S/1,400

1/ Para el caso de la alternativa de interés se presenta el costo promedio por paciente, para el resto es el costo total.

2/ Esta columna representa cuánto más se gastará en un paciente empleando la alternativa de interés, respecto a cada uno de los comparadores.

Elaboración propia

Como se observa en la tabla, el costo promedio de adquisición para cubrir el tratamiento de un paciente con la alternativa de interés asciende a S/ 194, en contraste, el costo con las alternativas comparadoras oscila entre S/ 1,594 y S/ 5,269. Este resultado refleja que incorporar la alternativa de interés (Memantina) representará, en promedio, un gasto menor de aproximadamente 17 veces a lo que podría requerirse con alguna de las alternativas comparadoras.

**Tabla N 14. Estimación de los costos de tratamiento agregados**

Tecnologías sanitarias	Número de casos <sup>1/</sup>	Costo por paciente	Costo agregado	Costo agregado incremental <sup>2/</sup>
Alternativa de interés Memantina 10 mg	1,413	S/194	S/273,496	-
Alternativa comparadora 1 Rivastigmina 3 mg	1,413	S/5,269	S/7,445,521	-S/7,172,025
Alternativa comparadora 2 Memantina 10 mg Donepezilo 10 mg	1,413	S/1,594	S/2,251,696	-S/1,978,200

1/Esta columna representa cuánto más se requeriría gastar en el caso se atiende a todos los casos identificados con la alternativa de interés, respecto a cada uno de los comparadores.

Elaboración propia

Finalmente, en la tabla correspondiente a los costos agregados, se aprecia que, de tratarse a todos los casos identificados con la alternativa de interés, se requerirá un costo de adquisición agregado de S/273,496, en contraste, si se empleasen las alternativas comparadoras este costo oscilaría entre S/ 2,251,696 y S/ 7,445,521.

En suma, los costos de adquisición de las alternativas bajo evaluación, tanto los referidos al costo de tratamiento para un paciente, como el costo de tratamiento agregado que resulta de considerar todos los casos identificados por las IPRESS solicitante, representa, en promedio, 17 veces menos a lo que se requeriría en lugar de emplear alguna de las alternativas comparadoras, generándose así una mayor presión presupuestal.

## IX. RESUMEN EJECUTIVO

- La Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP) solicita la inclusión de Memantina 10 mg tableta a la *Lista Complementaria de Medicamentos para el tratamiento de enfermedades de Salud mental al PNUME*. Esta solicitud se justifica para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer moderada a severa, reportando un estimado de 1413 casos anuales.
- La demencia de Alzheimer, o trastorno neurocognitivo mayor es un trastorno progresivo con deterioro cognitivo que interfiere con la independencia en las actividades cotidianas, hay varios tipos y causas de demencia, siendo la demencia de Alzheimer la más común y suele afectar a mayores de 65 años.
- Para evaluar la gravedad de la enfermedad de Alzheimer (EA), se utiliza comúnmente la escala del Mini-Examen del Estado Mental (MMSE), una prueba que toma alrededor de 7 minutos. La puntuación total del MMSE es de 30 puntos, y estos son los rangos de interpretación: Puntuación normal: 25 o más, Deterioro leve: 19 a 24, Deterioro moderado: 14 a 18 y Deterioro grave o demencia: Menos de 14
- Según la OMS, unos 50 millones de personas en el mundo padecen demencia, con unos 10 millones de casos nuevos cada año, de los cuales la EA representa **un 60-70%, con una** prevalencia del 3-7% y una incidencia de 1-10 casos por 1.000 personas- año. A nivel Nacional (2009) se han reportado que el 1% de la población tiene EA, 2% en 60-65años, 4% en 70 a 75 años y mayores de 75 años un 16%.
- La Memantina es un antagonista no competitivo de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). Está indicada para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Alzheimer (EA) de moderada a grave, contando con la aprobación de la FDA, EMA y AEMPS. Es importante señalar que la memantina no se incluye en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS.
- Los sumarios de evidencia como Uptodate y Bestpractice recomiendan de forma general la administración de memantina en combinación con los inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACE) para el manejo de la EA de moderada a grave. Si bien esta combinación es sugerida, se observa que los resultados asociados al uso de la memantina pueden ser modestos.
- La Guía NICE (2018), la Guía de la sociedad española de neurología (2018), y la Guía de Práctica Clínica del IETS (Colombia 2017) recomiendan como una opción el uso de la memantina en casos de intolerancia a los IACE (primera línea) o

memantina en combinación con IACE en EA grave. Aunque consideran un beneficio incierto, debido a la falta de evidencia de eficacia clínica.

- Se identificaron tres ETS para responder la pregunta clínica de interés; La ETS del INS-Perú, concluye que memantina no fue superior a placebo para los resultados de cognición, actividades de la vida diaria y reducción de los síntomas neuropsiquiátricos, sin embargo, no da una recomendación a favor o en contra sobre su uso. Con una calidad de la evidencia débil una ETS evaluada por CONITEC (2017) recomendó la incorporación de memantina para EA de moderada a grave, a pesar de mostrar que los estudios incluidos aportan solo un pequeño beneficio entre memantina versus placebo. Otra ETS (OFSP/SUIZA-2022) si bien encontraron resultados estadísticamente significativos en algunos dominios estos no se consideraron de relevancia clínica en las diferencias mínimas importantes.
- Una revisión sistemática y metaanálisis (RS y MA) de Deng (2024), que evaluó la eficacia y seguridad de varios tratamientos con un seguimiento superior a un año, encontró que la memantina no produjo diferencias significativas en cognición, actividades de la vida diaria o seguridad al compararla con inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACE) como rivastigmina (4mg y 12mg) y donepezilo, o con placebo. El riesgo de sesgo de este estudio se consideró entre bajo y moderado.
- Por otro lado, una RS y MA de McShane et al. sí mostró una diferencia estadísticamente significativa al comparar memantina con placebo, y memantina asociada a IACE. Sin embargo, los beneficios clínicos fueron muy modestos en la clínica global, cognición, actividades de la vida diaria, comportamiento y estado de ánimo. El riesgo de sesgo de esta revisión se calificó entre moderado y alto.
- Adicionalmente, un estudio de Fink (2020), que comparó memantina vs. placebo, reportó evidencia insuficiente o baja respecto a la eficacia en cognición y función (sin diferencia entre grupos) y eventos adversos. Solo se observó una pequeña mejoría en la impresión clínica de cambio, también con evidencia baja.
- Las reacciones adversas a la memantina suelen ser de leves a moderadas. Las más frecuentes incluyen vértigo, cefalea, estreñimiento, somnolencia e hipertensión, y en pacientes con enfermedad de Alzheimer grave, alucinaciones. La base de datos VigiAccess de la OMS ha registrado un total de 10,777 reacciones adversas asociadas a la memantina hasta 2024.
- Por otro lado, la revista Prescrire ha incluido a los inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACE) como la memantina en su lista de medicamentos a evitar, considerando que su balance beneficio-riesgo es desfavorable en todas las situaciones clínicas para las que están autorizados.
- En cuanto a los costos de adquisición, la alternativa bajo evaluación representa un costo promedio 17 veces menor en comparación con las alternativas comparadoras, tomando en cuenta los casos reportados por las IPRESS. Este cálculo aplica tanto al costo por paciente como al costo agregado del tratamiento.

## X. DECISIÓN DEL EQUIPO TECNICO

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al medicamento **Memantina 10 mg tableta para el tratamiento de pacientes adultos con demencia por Enfermedad de Alzheimer de moderado a grave**, el equipo técnico responsable de elaborar la Lista Complementaria de Medicamentos para el Tratamiento de Enfermedades de Salud Mental al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), Basándose en este análisis, el Equipo Técnico ha determinado que la evidencia presentada no es suficiente para respaldar su inclusión a la Lista. Por lo tanto, **decide no incluir la memantina 10 mg tableta a la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de salud mental al PNUME.**

**Anexo N°1. Estrategia de búsqueda de la información**

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
MEDLINE PUBMED	<b>Árbol de búsqueda Resultados</b>	<b>2 RS</b> <b>Krause, 2018</b> <b>Harvey, 2016</b>
	(("schizophrenia"[MeSH Terms] OR "schizophrenia"[All Fields] OR "schizophrenias"[All Fields] OR "schizophrenia s"[All Fields] OR ("early"[All Fields] AND ("age of onset"[MeSH Terms] OR ("age"[All Fields] AND "onset"[All Fields]) OR "age of onset"[All Fields] OR "onset"[All Fields] OR "onsets"[All Fields] OR "onsetting"[All Fields]) AND ("schizophrenia"[MeSH Terms] OR "schizophrenia"[All Fields] OR "schizophrenias"[All Fields] OR "schizophrenia s"[All Fields])) OR ("schizophrenia, childhood"[MeSH Terms] OR ("schizophrenia"[All Fields] AND "childhood"[All Fields]) OR "childhood schizophrenia"[All Fields] OR "schizophrenia childhood"[All Fields])) AND ("aripiprazole"[MeSH Terms] OR "aripiprazole"[All Fields] OR "aripiprazol"[All Fields] OR "aripiprazole s"[All Fields]) AND (("atypic"[All Fields] OR "atypicalities"[All Fields] OR "atypicality"[All Fields] OR "atypically"[All Fields] OR "atypicals"[All Fields] OR "atypism"[All Fields] OR "atypisms"[All Fields]) AND ("antipsychotic agents"[Pharmacological Action] OR "antipsychotic agents"[MeSH Terms] OR ("antipsychotic"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "antipsychotic agents"[All Fields] OR "antipsychotic"[All Fields] OR "antipsychotics"[All Fields] OR "antipsychotic s"[All Fields] OR "antipsychotically"[All Fields])) OR ("risperidon"[All Fields] OR "risperidone"[MeSH Terms] OR "risperidone"[All Fields] OR "risperidone s"[All Fields]) OR ("clozapine"[MeSH Terms] OR "clozapine"[All Fields] OR "clozapin"[All Fields] OR "clozapine s"[All Fields]) OR ("olanzapine"[MeSH Terms] OR "olanzapine"[All Fields] OR "olanzapin"[All Fields] OR "olanzapine s"[All Fields])	
TRIPDATABASE	(((Schizophrenia, Childhood) AND (aripiprazole)) AND (antipsychotic agents)) OR (haloperidol)) OR (clorpromacina)	<b>3 GPC</b> <b>NICE, 2016</b> <b>AACAP, 2013</b> <b>CANADA, 2017</b>
DYNAMED	"Schizophrenia, Childhood"	<b>01</b>
UPTODATE	Schizophrenia, Childhood"	<b>01</b>