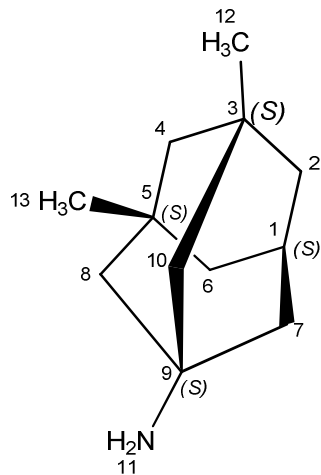


INFORME TÉCNICO SOBRE CLORHIDRATO DE MEMANTINA

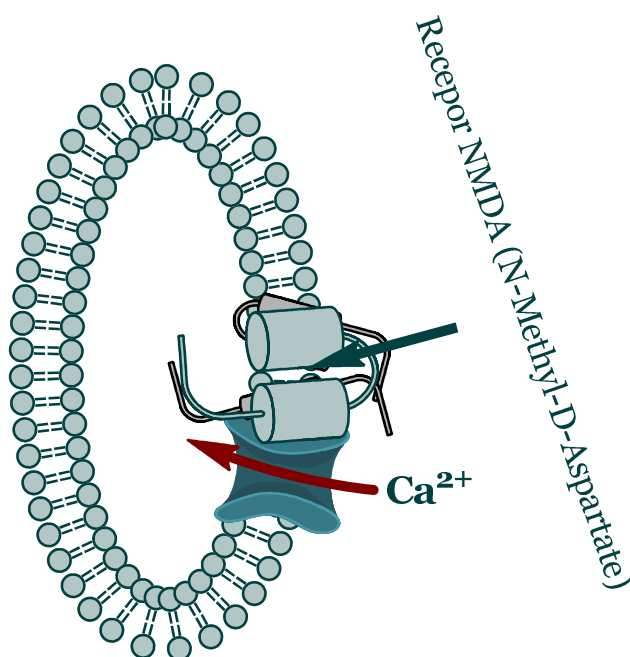


MEMANTINA

(1S,3S,5S,9S)-3,5-dimetiladamantan-9-amina

Memantina (como clorhidrato), comercializada con diversos nombres [*Ebixa*®, *Axura*®, *Nameda*®, *Akatinol*®] es un antagonista no-competitivo, de moderada afinidad, del receptor voltaje-dependiente NMDA¹. *Memantina* inhibe el flujo de Ca^{2+} a través del canal asociado al receptor NMDA. Está autorizado para los estadios moderado a grave de la [enfermedad de alzhéimer](#).

MECANISMO DE ACCIÓN



Memantina es un derivado de la *amantadina* que bloquea el receptor NMDA de un modo similar al Mg. *Memantina* se une al receptor en un lugar próximo, o idéntico, al que se une el magnesio. El bloqueo de este receptor da lugar a una inhibición dependiente del voltaje de la entrada de Ca^{2+} .

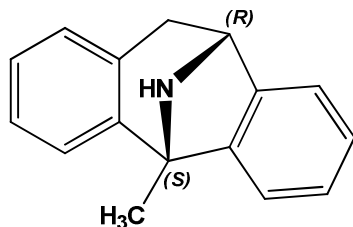
El “tiempo de permanencia” de *Memantina* en el receptor es más prolongado que el del Mg. En el caso de la *Memantina*, para se produzca la unión al receptor se requiere la activación previa por la unión de su ligando fisiológico, el glutamato. Por

esta razón *Memantina* es un «antagonista no-competitivo».

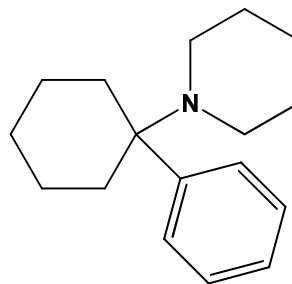
Memantina tiene menor afinidad por el receptor NMDA (>500 nmol/L) que otros antagonistas como *dizocilpina* (<100 nmol/L) o *fenciclidina*. [Ambos antagonistas dan

¹ NMDA, acrónimo en inglés de *N-Methyl-D-Aspartate*

lugar a muy grave toxicidad *neuroconductual*]. Por esta razón (baja afinidad por el receptor), *Memantina* no deteriora la plasticidad de la transmisión neuronal, dejando sin bloquear entre un 15% y un 20% de los receptores NMDA. Ello permite la transmisión nerviosa y el aprendizaje.



Dizocilpina
(5S, 10R)-5-metil-10,11-dihidro-5H-5,10-epiminodibenzo[a,d] [7] anuleno



Fenciclidina
1-(1-Fenilciclohexil)piperidina

ALGUNOS PARÁMETROS CINÉTICOS DE INTERÉS

La *memantina* (formulada para administración oral) tiene una biodisponibilidad próxima al 100%.

Las concentraciones de equilibrio (*steady state*) se alcanzan al cabo de dos semanas de instaurar la pauta de mantenimiento (10mg *b.i.d.*²), manteniéndose las concentraciones en el rango 70 a 150mcg/L.

El AUC³ \approx 1.800 mcg x hora/L, tras cuatro semanas de tratamiento.

Memantina se excreta de manera mayoritaria por vía renal, principalmente en forma inalterada, y una pequeña fracción metabolizada por conjugación con ácido glucurónico, hidroxilación y *N*-oxidación.

La vida plasmática media terminal (en la fase de eliminación) [T_{1/2, β}] se halla en el rango 60 a 100 horas. El aclaramiento renal (estudios en voluntarios sanos) es 70ml/minuto/m².

EFFECTOS ADVERSOS⁴

Efecto adverso	Memantina % pacientes	Placebo % pacientes
Agitación	6,4	9,9
Vértigo	6,3	5,6
Injuria accidental	5,7	7,0
Caídas	5,5	6,2

² *b.i.d.* (*bis in die*) (dos veces al día)

³ AUC, acrónimo en inglés de *Area Under Curve* que representa la cantidad total de fármaco disponible en el organismo.

⁴ *European Medicines Agency. European Public Assessment Report: procedural steps taken and scientific information after authorisation.*

Efecto adverso	Memantina % pacientes	Placebo % pacientes
Cefalea	5,2	3,9
Confusión	4,7	4,1
Estreñimiento	4,6	2,6
Diarrea	4,4	4,6
Síntomas gripales	4,1	3,9
Hipertensión	4,0	2,6

POSOLOGÍA

Memantina (como clorhidrato) está autorizado para su prescripción en pacientes con demencia de alzhéimer en las fases moderada a grave, tanto en Estados Unidos como en la Unión Europea.

El tratamiento ha de comenzar con 5mg *q.d.*⁵, incrementando a 10mg *q.d.* al cabo de 1 o 2 semanas; modificando la posología hasta 10mg *b.i.d.*⁶ que constituye la pauta habitual de mantenimiento, además de ser la dosis máxima.

VALORACIÓN DE LA MEMANTINA EN EL CONTEXTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La [enfermedad de Alois Alzheimer](#) no se suele diagnosticar hasta que los síntomas se han hecho evidentes. En parte es lógico. Es difícil comunicar de modo indubitado un diagnóstico de alzhéimer (no existe una prueba diagnóstica específica) y para el paciente y su familia resulta penoso asumir la nueva situación. Sin embargo, la medicación disponible consigue sus mayores efectos en los estadios tempranos de la enfermedad. Su eficacia es casi inversamente proporcional a la progresión del deterioro cognitivo.

Las escalas que “miden” la capacidad de llevar a cabo las tareas cotidianas son relativamente útiles cuando el deterioro cognitivo y funcional es limitado; su utilidad se pierde conforme progresa la demencia. Una de las escalas más utilizadas es la conocida como MMSE (acrónimo de [Mini-Mental State Examination](#)).

Durante la valoración de un enfermo de alzhéimer es fundamental la atención a las personas (familiares o cuidadores) que lo asisten cotidianamente. Se ha observado que el estrés del cuidador desencadena, o agrava, la agitación, psicosis o depresión del paciente.

Hasta la comercialización de la *memantina*, el tratamiento de la enfermedad de alzhéimer se ha basado en los «inhibidores del enzima acetilcolinesterasa» ([donepezilo](#), [rivastigmina](#) y [galantamina](#)). Estos medicamentos aumentan las concentraciones del neurotransmisor acetilcolina en el tejido nervioso. Los «inhibidores del enzima acetilcolinesterasa» muestran una eficacia ligeramente superior al placebo en el estado

⁵ *q.d.*: *quaque die* (una vez al día)

⁶ *b.i.d.*: *bis in die* (dos veces al día)

cognitivo del enfermo⁷. Alrededor de uno de cada tres pacientes tratados con «inhibidores del enzima acetilcolinesterasa» continúan empeorando a pesar del tratamiento. Además, los fármacos de este grupo dan lugar a efectos adversos tales como náusea, vómito, vértigo, diarrea y anorexia, que limitan su utilización. La valoración inicial de estos medicamentos fue demasiado entusiasta. La experiencia ha enseñado que los «inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa» muestran una eficacia apenas superior al placebo, y la información acerca de su eficacia en las fases avanzadas de la demencia de alzhéimer es limitada.

Diversas líneas de investigación tratan de encontrar el talón de Aquiles de esta enfermedad neurodegenerativa. Citemos algunas:

1. Inhibición de la formación de [proteína amiloide-β](#) (mediante enzimas *secretasas* tipo β y γ)
2. Desarrollo de anticuerpos contra la proteína *amiloide-β* (inmunoterapia β-amiloide⁸)
3. Bloqueo de la *hiperfosforilación* de la proteína τ
4. Prevención del estrés oxidativo
5. Disminución de la *neuroinflamación*
6. Regulación del metabolismo lípido
7. Regeneración neuronal
8. Estimulación *neurotrófica*

Memantina se registró en la entonces República Federal de Alemania en el año 1978 para el tratamiento de diversas patologías del Sistema Nervioso Central. Hasta finales de la década de 1980 no se reconoció su actividad como antagonista del receptor NMDA (acrónimo de *N-Methyl-D-Aspartate*). En base a su mecanismo de acción, su uso fue autorizado en Alemania para el tratamiento de la isquemia cerebral asociada a la enfermedad de alzhéimer.

Memantina mejora la función cognitiva pero no el status global en pacientes con demencia vascular leve a moderada (respuesta favorable cuando se usa la escala ADAS_{COG}, pero no cuando la valoración se lleva a cabo siguiendo las escalas CGI-C⁹ o CIBIS-Plus).

La *Food and Drug Administration* (F.D.A.) norteamericana [exige para autorizar cualquier nuevo fármaco](#) para la [enfermedad de Alzhéimer](#) que:

- a) Demuestre una ventaja respecto al placebo en la mejora de la función cognitiva¹⁰ (estudios clínicos usando escalas estandarizadas)

⁷ Estado cognitivo del enfermo medido por las escalas [ADAS_{COG}](#) (*Alzheimer Disease Assessment Scale cognitive*) y [CIBIS-Plus](#) (*Clinicians Interview Based Impression of Severity-Plus*).

⁸ La inmunoterapia β-*amiloide* se ha interrumpido por el riesgo de meningoencefalitis (~6% de los pacientes).

⁹ Escala CGI-C: *Clinical Global Impression of Change*

¹⁰ La disfunción cognitiva es una manifestación subyacente a la demencia

- b) Demuestre una mejora del status global del paciente (estudios que confirmen eficacia clínica)

Los meta-análisis de los estudios llevados a cabo con *memantina* demuestran un efecto beneficioso de los siguientes parámetros: status global, cognición y conducta. Más específicamente: en pacientes con enfermedad de alzhéimer moderada a grave, se evidencia mejoría de los tres parámetros, mientras en pacientes con estadios entre leve y moderado, no se observa mejoría en las escalas de valoración conductual.

Se puede concluir a partir de los resultados de ensayos clínicos que *memantina* oral, bien en régimen de monoterapia o asociada a «inhibidores del enzima acetilcolinesterasa» se tolera bien, al menos durante 52 semanas (tiempo máximo de monitorización en los estudios clínicos).

En ensayos clínicos con una duración de 12 a 28 semanas, *memantina* modificó favorablemente el deterioro sintomático (status global, cognición y conducta) en pacientes con enfermedad de alzhéimer catalogada de moderada a grave.

Zaragoza, 18 de diciembre de 2014

Dr. José Manuel López Tricas
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
Farmacia Las Fuentes
Florentino Ballesteros, 11-13
50002 Zaragoza