

MEMANTINA

Berrocal Javato MA (Farmacéutica del Servicio de Farmacia del Hospital Ntra. Sra. del Prado de Talavera de la Reina)
Tofiño González I (Farmacéutica de la Gerencia de Atención Primaria de Talavera de la Reina)

Memantina es el primer fármaco comercializado para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer de moderadamente grave a grave, a diferencia de los inhibidores de la acetilcolinesterasa (IAC) autorizados para el tratamiento de formas leves a moderadas (rivastigmina, galantamina y donepezilo). Su lugar en la terapéutica está por determinar, ya que produce sólo pequeñas mejoras en la sintomatología de la enfermedad y aún no se ha establecido el significado clínico de estas mejoras. Respecto a los IAC, presenta un mecanismo de acción y un perfil de efectos adversos diferente.

INDICACIONES (1)

Tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Alzheimer de moderadamente grave a grave.

POSOLOGÍA (1)

Con el objeto de disminuir el riesgo de sufrir efectos adversos, la dosis de mantenimiento se consigue aumentando 5 mg por semana durante las tres primeras semanas. El tratamiento se inicia con 5 mg diarios por la mañana durante la primera semana, seguido por 5 mg cada 12 horas en la segunda semana y 10 mg por la mañana y 5 mg por la tarde en la tercera semana. A partir de la cuarta semana, se puede continuar la dosis de mantenimiento recomendada de 10 mg cada 12 horas. La dosis diaria máxima es de 20 mg/día.

Los comprimidos se pueden tomar con o sin alimentos.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (Clcr 40-60 ml/min/1,73m²) la dosis diaria debe reducirse a 10 mg/día.

MECANISMO DE ACCIÓN (1)

Memantina es un antagonista no competitivo de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) del ácido glutámico, de afinidad moderada y voltaje dependiente. Al unirse a estos receptores, bloquea el exceso de actividad glutamatergica existente en pacientes con enfermedad de Alzheimer, pero no afecta el nivel fisiológico de activación de los mismos.

FARMACOCINÉTICA (1, 2, 3)

Memantina tiene una biodisponibilidad de casi el 100%. Alcanza la concentración máxima a las 3-8 horas tras su administración, uniéndose en un 45% a proteínas plasmáticas. Escaso metabolismo, siendo inactivos sus principales metabolitos. Se elimina prácticamente inalterada vía renal (75-90%) y una pequeña cantidad se excreta en bilis y heces (10-25%). Semivida de eliminación de 60-100 horas. El inicio de la respuesta es a los 14 días. La tasa de eliminación renal es de 7 a 9 veces menor en orina alcalina.

EFICACIA CLÍNICA (2, 3, 4, 5, 6, 7)

Ha sido estudiada en 2 ensayos clínicos en fase III, randomizados, doble ciego, controlados con placebo y multicéntricos en pacientes con enfermedad de Alzheimer moderadamente severa a severa. Los criterios de eficacia

utilizados fueron la mejoría en la puntuación de las escalas global (CIBIC-plus, CGI-C, BGP), funcional (ADCS-ADLserv) y cognitiva (SIB).

Los ensayos se realizaron frente a placebo en un total de 419 pacientes. La duración de los mismos fue de 28 y 12 semanas, utilizando memantina 20 mg/día y 10 mg/día, respectivamente. En el primer ensayo se obtuvo una mejora de los criterios global, funcional y cognitivo del 11% en los pacientes tratados con memantina vs al 6% del grupo placebo, si bien no resultó significativa. Sin embargo, al considerar dos criterios, se obtiene una tasa de respuesta del 29% con memantina y 10% para placebo ($p < 0,001$). En el segundo ensayo, un 61% de los pacientes con Alzheimer tratados con memantina mejoraron, frente al 26% de placebo, según la combinación de dos criterios (escala CGI-C y BGP).

Según la revisión Cochrane sobre la memantina en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, demencia vascular y demencia mixta, los ensayos clínicos disponibles, en los que han participado un escaso número de pacientes durante cortos períodos de tiempo, son insuficientes para detectar beneficios clínicos importantes.

En otro ensayo clínico, en 404 pacientes con enfermedad de Alzheimer moderadamente grave a grave, se evaluó la combinación de memantina (20 mg/día) y donepezilo (5-10 mg/día), en comparación con donepezilo solo, durante 24 semanas. Los pacientes tratados con la combinación mostraron una mejoría significativa de la función cognitiva (escala SIB), aunque de pequeña magnitud, así como un menor deterioro de las actividades diarias (ADCS-ADL₁₉).

Memantina ha demostrado sólo una pequeña disminución de la tasa de deterioro en las escalas globales, funcionales y cognitiva. Se desconoce el significado clínico de estas mejorías.

EFFECTOS ADVERSOS (1, 2)

Frecuentes (1-10%): alucinaciones, confusión, vértigo, dolor de cabeza y fatiga. En los ensayos, la RAM más frecuente fue la agitación (9%), aunque en menor proporción que con placebo (17%). Poco frecuentes (0,1-1%): ansiedad, hipertensión, vómitos, cistitis y aumento de la libido. Otros: incontinencia urinaria, diarrea, insomnio, caída, estreñimiento y tos.

CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES (1, 3)

- Hipersensibilidad a memantina o excipientes.
- No se recomienda su uso en insuficiencia renal grave.
- No se dispone de datos en insuficiencia hepática.
- Aquellos factores que aumenten el pH urinario pueden requerir un control riguroso del paciente, ya que puede dar lugar a cambios en la eliminación de memantina con la consiguiente acumulación e incremento de efectos adversos.
- Supervisar a pacientes con epilepsia, historial de infarto de miocardio reciente, enfermedad cardíaca congestiva e hipertensión no controlada.
- Categoría C de la FDA, no se recomienda su uso durante el embarazo y lactancia.

INTERACCIONES (1, 2)

Teóricamente puede: 1) aumentar los efectos de L-dopa, agonistas dopaminérgicos y anticolinérgicos, 2) reducir los efectos de barbitúricos y neurolepticos, 3) modificar la actividad de antiespasmódicos (dantroleno y baclofeno), por lo que se recomienda ajustar las dosis de estos fármacos.

Evitar el uso concomitante de antagonistas NMDA, como amantadina, ketamina y dextrometorfano (riesgo de psicosis

farmacotóxica). Tan sólo existe un caso publicado sobre el riesgo potencial de la combinación memantina y fenitoina.

Cimetidina, ranitidina, procainamida, quinidina, quinina y nicotina podrían incrementar los niveles plasmáticos de memantina.

Podría reducir la excreción de hidroclorotiazida.

En teoría, no interacciona con ninguno de los IAC.

CONCLUSIONES

1. Los ensayos clínicos se han realizado en un número reducido de pacientes con una duración máxima de 6 meses, tiempo insuficiente para evaluar sus efectos en la evolución de la enfermedad de Alzheimer.
2. Los efectos adversos más frecuentes son los neurológicos: alucinaciones, dolor de cabeza, vértigo, confusión y fatiga.
3. El tratamiento con memantina debe iniciarse y ser supervisado por un especialista (DH) y únicamente si se dispone de un cuidador que monitorice la toma del fármaco.

Principio activo	Nombre comercial	DDD	Coste tratamiento/día (€)
Memantina	Axura® Ebixa® (DH)	20 mg	3,84
Galantamina	Reminyl® (DH)	16 mg	4,44
Rivastagmina	Exelon® Prometax® (DH)	9 mg	5,93
Donepezilo	Aricept® (DH)	7,5 mg	4,39

Fuente: Nomenclator DIGITALIS. Junio de 2004. DH: Diagnóstico Hospitalario.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Ficha técnica de Ebixa®. Memantina. Lab. Lundbeck.
2. Discusión científica EMEA. Memantina Ebixa®. <http://www.emea.eu.int>
3. Memantine. Drugdex® Drug Evaluations. Micromedex Healthcare Series. Vol 120. Expires 6/2004.
4. Anónimo. Memantine. New medicines on the market. Evaluated information for the NHS. <http://www.ukmi.nhs.uk/NewMaterial/html/docs/Memantine1103.pdf>
5. Areosa A, Sherriff F. Memantine for dementia (Cochrane Review). In The Cochrane Library, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley&Sons, Ltd.
6. Reisberg B, Rachele D, Sröffler A et al. Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease. N Engl J Med 2003;348:1333-41.
7. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT et al. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil. JAMA 2004; 291:317-24.
8. Anónimo. Medicamentos comercializados en España. Memantina. Panorama Actual Med 2003, N.º 261.

Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Horta Hernández A, Macía Martínez MA, Martínez Cruz S, Montero Fernández M.º J, Pérez Rodríguez I, Rubio Salvador A R, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial:

Área de Farmacia del SESCAM; Comisiones del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Atención Primaria de Albacete, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Puertollano, Talavera de la Reina, Toledo y Comisiones de Farmacia y Terapéutica del Complejo Hospitalario de Albacete, Hospital Comarcal de Hellín, Complejo Hospitalario de Ciudad Real, Hospital la Mancha Centro, Hospital Virgen de Altagracia, Hospital Gutiérrez Ortega, Hospital Santa Bárbara, Hospital Virgen de la Luz, Hospital General Universitario de Guadalajara, Hospital Virgen de la Salud de Toledo, Hospital Nacional de Paraplégicos, Hospital Virgen del Valle y Hospital Ntra. Sra. del Prado.



Edita SESCAM - Área de Farmacia.

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCAM. C/Huérfanos Cristinos 5. Toledo 45005. Teléfono: 925/27.43.90 Fax: 925/27.41.44 e-mail: burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2408

D.L.: M-31461-2004

NIPO: 352-00-029-6