

**SIM EXPRESS**  
**Información dirigida a los profesionales de la salud**

**Memantina**

Psicoanaléptico<sup>1</sup>. Fármaco para la demencia<sup>2</sup>. Código ATC: N06DX01

**Mecanismo de acción**

La *memantina* es un antagonista no competitivo de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) del ácido glutámico, de baja a moderada afinidad. Estos receptores operan como canales catiónicos. La *memantina* al unirse a estos receptores, bloquea el exceso de actividad glutamérgica existente en pacientes con enfermedad de Alzheimer, pero no afecta el nivel fisiológico de activación de los mismos.

La *memantina* también bloquea el receptor de la serotonina (5-HT) tipo 3 (con una potencia similar al receptor NMDA) y receptores nicotínicos de acetilcolina (con menor potencia). No obstante, tiene baja a despreciable afinidad por otros receptores como de: el ácido gamma-aminobutírico, la benzodiacepina, la dopamina, los adrenérgicos, la histamina y la glicina, y para los canales de potasio, sodio, calcio voltaje-dependientes.

**Dosificación**

**Adultos**

*Enfermedad de Alzheimer moderada a severa*

La dosis inicial recomendada es de 5 mg, una vez al día, por la mañana, en la primera semana. La dosis de mantenimiento se consigue aumentando 5 mg por semana durante las tres primeras semanas, para disminuir el riesgo de efectos adversos. El intervalo mínimo recomendado entre los incrementos de dosis es de 1 semana. En la segunda semana se recomienda 5 mg, dos veces al día, y en la tercera 10 mg por la mañana y 5 mg por la tarde. A partir de la cuarta semana se puede continuar el tratamiento a dosis de mantenimiento recomendada de 10 mg, dos veces al día. La dosis diaria máxima es de 20 mg/día.<sup>3</sup>

**Niños**

La eficacia y seguridad de *memantina* no ha sido documentada en este grupo etario.

**Poblaciones especiales**

*Pacientes con insuficiencia renal*

En pacientes con insuficiencia renal severa (ClCr de 5 a 29 mL/min) se recomienda una reducción de la dosis a 5 mg, dos veces al día.

<sup>1</sup> Sustancia que ejerce un efecto estimulante sobre la mente.

<sup>2</sup> La demencia se define como el deterioro adquirido en las capacidades cognitivas que entorpece la realización satisfactoria de actividades de la vida diaria. No es una enfermedad específica, hay muchos trastornos que la causan, entre ellos la enfermedad de Alzheimer.

<sup>3</sup> En Argentina, actualmente, sólo se encuentran disponibles las formulaciones de liberación inmediata a diferencia de otros países que cuentan, también, con la de liberación prolongada. [ANMAT. Listado Oficial de Medicamentos Actualmente Comercializados (LOMAC). Fecha última consulta: 07/10/2013.]

En pacientes con insuficiencia renal leve (ClCr > a 50-80 mL/min) o moderada (ClCr de 30-49 mL/min), no se requiere ajuste de la dosis.

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

No es necesario el ajuste de la dosis en paciente con insuficiencia hepática leve o moderada. Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia hepática severa debido a que la *memantina* es parcialmente metabolizada en el hígado.

### **Farmacocinética**

*Absorción:* la biodisponibilidad oral es del 100%.

La absorción de *memantina* en formulaciones de liberación inmediata, no es afectada por los alimentos.

*Distribución:* su unión a proteínas es del 45%. Se encontraron altas concentraciones en el cerebro, particularmente en el lóbulo temporal, hipotálamo y protuberancia, también en riñón y pulmón, y bajas concentraciones en hígado.

*Metabolismo:* hepático parcial. No se metaboliza significativamente por el sistema enzimático del Cit. P450 microsomal hepático. La *memantina* se metaboliza a los siguientes 3 metabolitos polares: N-glucurónido conjugado (25%), 6-Hidroxi-memantina y 1-nitroso-memantina desaminada. Los metabolitos tienen mínima actividad antagonista sobre el receptor NMDA.

*Excreción:* renal 48-50 % como droga sin cambios. Es excretada por secreción tubular, moderada por reabsorción tubular dependiente del pH.

*Tiempo de vida media* ( $t_{1/2}$ ): 60-80 hs.

En pacientes con:

- insuficiencia renal leve: 76,1 +/- 18,1 hs. ( $t_{1/2}$  se incrementa en un 18%).
- insuficiencia renal moderada: 91 +/- 21,7 hs. ( $t_{1/2}$  se incrementa en un 41%).
- insuficiencia renal severa: 126 +/- 56,5 hs. ( $t_{1/2}$  se incrementa en un 95%).
- insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B, puntuación 7 a 9) el  $t_{1/2}$  se incrementa en un 16%.

### **Efectos adversos**

*Efectos cardiovasculares:* insuficiencia cardíaca (1%), hipertensión (4%), hipotensión (2%), edema periférico ( $\geq 2\%$ ), síncope ( $\geq 1\%$ ). Taquicardia.<sup>4</sup>

*Efectos dermatológicos:* rash ( $\geq 1\%$ ). Síndrome de Stevens-Johnson.<sup>4</sup>

*Efectos endócrinos/metabólicos:* pérdida del apetito ( $\geq 2\%$ ), disminución de peso ( $\geq 1\%$ ).

*Efectos gastrointestinales:* constipación (3-5%), diarrea (2-5%), náuseas ( $\geq 2\%$ ), vómitos (2-3%).

*Efectos hematológicos:* anemia ( $\geq 1\%$ ). Trombosis de vena profunda.<sup>4</sup>

*Efectos hepáticos:* aumento de los niveles de fosfatasa alcalina ( $\geq 1\%$ ). Elevación de los niveles de ALT/SGPT y AST/SGOT, hepatitis e insuficiencia hepática.<sup>4</sup>

*Efectos músculo-esqueléticos:* artralgia ( $\geq 2\%$ ), dolor de espalda (3%).

*Efectos neurológicos:* insomnio ( $\geq 2\%$ ). Ataxia, comportamiento que muestra actividad motora reducida, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, vértigo ( $\geq 1\%$ ). Confusión, dolor de cabeza (6%). Mareos (5-7%), somnolencia (3%), convulsiones (0,2%).

Infarto cerebral, hemorragia intracraneal, disquinesia tardía, crisis del gran mal.<sup>4</sup>

*Efectos oftálmicos:* cataratas, conjuntivitis ( $\geq 1\%$ ).

*Efectos psiquiátricos:* comportamiento agresivo (1-2%). Agitación, ansiedad ( $\geq 2\%$ ), depresión (2-4%), alucinaciones (3%). Ideación suicida.<sup>5</sup>

<sup>4</sup> Se notificó durante la farmacovigilancia poscomercialización.

*Efectos renales:* micción frecuente ( $\geq 1\%$ ).

Incontinencia urinaria ( $\geq 2\%$ ), enfermedad infecciosa del tracto urinario ( $\geq 2\%$ ). Insuficiencia renal aguda.<sup>5</sup>

*Efectos respiratorios:* bronquitis e infecciones respiratorias superiores ( $\geq 2\%$ ), tos (4%), disnea (2%), neumonía ( $\geq 1\%$ ).

*Otros:* fatiga (2%). Síntomas tipo influenza, caídas ( $\geq 2\%$ ), dolor (3%). Síndrome neuroléptico maligno.<sup>5</sup>

## **Embarazo**

Se desconoce si la *memantina* atraviesa la placenta.

La FDA clasifica a la *memantina* como **categoría B** en el embarazo para todos los trimestres (no se ha demostrado riesgo para el feto en la experimentación animal, no existe información en la mujer embarazada).

Hasta que se disponga de más información, el fármaco sólo debería usarse durante el embarazo si las condiciones clínicas de la madre justifican el potencial riesgo para el feto.

## **Lactancia**

Se desconoce si la *memantina* se excreta en la leche materna.

Las evidencias disponibles y/o los consensos de expertos son inconclusos o inadecuados para determinar el riesgo en los niños cuando la *memantina* se usa durante la lactancia. Antes de prescribir *memantina* durante la lactancia se debería valorar los beneficios y riesgos potenciales del tratamiento con el fármaco.

## **Precauciones**

- Condiciones que eleven el pH urinario (por ej: acidosis tubular renal, infección del tracto urinario severa) ya que pueden aumentar los niveles plasmáticos de *memantina*.
- Insuficiencia hepática severa.
- Insuficiencia renal severa (ClCr de 5 a 29 mL/min).

## **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al fármaco u otro componente del producto.

## **Indicaciones Terapéuticas**

*Usos aprobados por la ANMAT*

- tratamiento de la enfermedad de Alzheimer moderada a severa.
- tratamiento de trastornos motores (espasticidad) de origen central.<sup>6</sup>

*Usos aprobados por la FDA:*

- tratamiento de la demencia moderada a severa del tipo Alzheimer.

## **Tratamiento combinado *memantina* y donepecilo para la enfermedad de Alzheimer (EA) moderada a severa**

Según los resultados del ensayo *Donepecilo y memantina en la EA moderada a severa* (DOMINO, sigla en inglés), el tratamiento combinado con memantina y donepecilo no presenta ventajas sobre el donepecilo solo.

---

<sup>5</sup> Se notificó durante la farmacovigilancia poscomercialización.

<sup>6</sup> La dosis inicial recomendada es de 10 mg, una vez al día, durante la primera semana. En la segunda semana de tratamiento se puede aumentar a 20 mg/día, la tercera semana 20 a 30 mg/día y la cuarta semana y siguientes igual a la tercera semana o bien, según respuesta terapéutica y tolerancia se puede aumentar a 60 mg/día. [ANMAT. Listado Oficial de Medicamentos Actualmente Comercializados (LOMAC). Memantine/a Fecha última consulta: 07/10/2013.]

Se evaluaron unos 300 pacientes con enfermedad moderada o grave tratados con donepecilo que fueron aleatorizados a: a)- seguir con donepecilo, b)- suspenderlo, c)- suspender el donepecilo y empezar con memantina, d)- seguir con donepecilo y empezar con memantina. Después de un año de seguimiento, y en comparación con suspenderlo, seguir con donepecilo se asoció a mejoras moderadas de las escalas cognitivas y de las actividades de la vida diaria. A diferencia de los efectos observados en un ensayo norteamericano de 6 meses (JAMA 2004;291:317-24), añadir memantina al donepecilo no se asoció a una mejora cognitiva o funcional, en comparación con seguir con donepecilo solo. Los pacientes que cambiaron a memantina no presentaron mejoras clínicas significativas. Los resultados de este ensayo no apoyan la práctica habitual en Estados Unidos y al uso aprobado por la FDA de añadir memantina al tratamiento con donepecilo. Además, estos hallazgos no deben interpretarse como la prueba de la eficacia del tratamiento indefinido con donepecilo. Se necesitan más estudios para evaluar la eficacia a largo plazo, los posibles efectos adversos y la tolerancia psicológica, así como la suspensión segura del inhibidor de la colinesterasa a medida que la enfermedad progresa.

### Bibliografía

- Berrocal Javato MA y col. Memantina. Hoja de Evaluación de Medicamentos de Castilla-La Mancha. Servicios de Salud Castilla-La Mancha (SESCAM). Año 2004. Disponible en: [http://sescam.jccm.es/web1/profesionales/farmacia/usoRacional/documentos/V\\_8\\_Memantina.pdf](http://sescam.jccm.es/web1/profesionales/farmacia/usoRacional/documentos/V_8_Memantina.pdf)
- Colegio de Farmacéuticos Prov. de Santa Fe, 1º C. SIM Express. Enfermedad de Alzheimer: Añadir memantina al donepecilo no es mejor que donepecilo solo. 09/03/2012. Disponible en: <http://www.colfarsfe.org.ar/newsfiles/marzo2012/SIM.Alzheimer.donepecilo-memantina.pdf>
- Dorland. Diccionario Médico Ilustrado de Bolsillo. McGraw Hill. 26 ed. Madrid. 2001.
- Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares (NINDS, sigla en inglés). Demencias: esperanzas en la investigación. Disponible en: <http://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/demencias.htm>
- Micromedex Inc-2013

### Especialidades medicinales que contienen *memantina*. Argentina. Setiembre 2.013

Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA)	Nombre Comercial	Laboratorio
<b>Memantine</b>	Akatinol <sup>®</sup>	Phoenix
	Carrier <sup>®</sup>	Casasco
	Conexine <sup>®</sup>	Beta
	Ebixa <sup>®</sup>	Lundbeck
	Fentina <sup>®</sup>	LKM Pharma
	Lucidex <sup>®</sup>	Bagó
	Memantina Elea <sup>®</sup>	Elea
	Merital <sup>®</sup>	Roemmers
	Neuroplus <sup>®</sup>	Baliarda
	Precel 20 <sup>®</sup>	Temis-Lostaló
	Prilben <sup>®</sup>	Richmond
	Pronervon <sup>®</sup>	Ivax Arg.
Tonibral <sup>®</sup>	Gador	
<b>memantine clorh + Donepecilo clor</b>	Carrier Plus <sup>®</sup>	Casasco
	Valpex Duo <sup>®</sup>	Ivax Arg.

<b>memantine</b> + <b>Donepecilo</b>	Neuroplus Dual®	Baliarda
	Tonibral MD®	Gador

**Fuente:** Manual Farmacéutico N°: 640. Septiembre 2013.

### **El neurotransmisor Glutamato. Implicancia en la enfermedad de Alzheimer.**

El Glutamato (Glu) es el principal neurotransmisor excitatorio del sistema nervioso central (SNC). Este neurotransmisor es un aminoácido no esencial que no atraviesa la barrera hematoencefálica, se sintetiza en la mitocondria de la neurona a partir de glucosa y varios precursores. El Glu después de sintetizarse se libera hacia el citoplasma en donde se acumula en vesículas sinápticas por un proceso dependiente de  $Mg^{++}/ATP$ . La propagación del impulso nervioso hacia la terminal axónica, promueve la liberación de Glu en la sinapsis a través de un mecanismo dependiente de la concentración intracelular de  $Ca^{++}$ , mediante un proceso de exocitosis, para interactuar con sus receptores específicos.

Los **receptores a Glu se clasifican en** dos tipos: los receptores **metabotrópicos** que promueven la activación de segundos mensajeros vía proteínas G, y los receptores **ionotrópicos** que están acoplados a un canal iónico y su activación permite la entrada de diversos iones, principalmente  $Ca^{++}$ ,  $Na^{+}$ , así como la salida de  $K^{+}$ .

Los **receptores ionotrópicos** se dividen de acuerdo a la afinidad de sus agonistas específicos en: N-metil-D aspartato (NMDA), ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol (AMPA) y ácido kaínico (KA).

La estructura de los **receptores NMDA** no es del todo clara, ya que se ha propuesto que puede formar estructuras tetra o pentaméricas, en su conjunto forma un **canal iónico permeable a  $Ca^{++}$** .

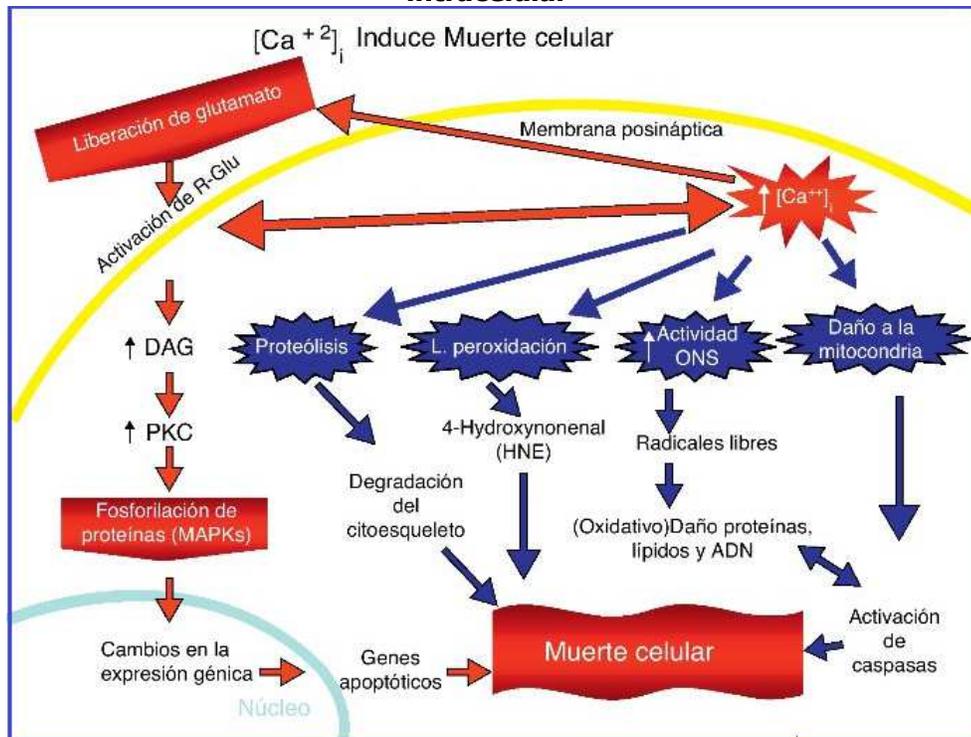
La **sobreactivación de los receptores a Glu principalmente el tipo NMDA** es uno de los procesos **implicados** en la **neurodegeneración** y la **muerte celular**<sup>7</sup> que se observa en diversas condiciones como el accidente cerebrovascular, la hipoxia, la isquemia y la epilepsia entre otras, y en enfermedades neurodegenerativas crónicas como el **Alzheimer**, Parkinson, Huntington y la esclerosis lateral amiotrófica (ALS). Aunque los grupos neuronales principalmente afectados varían según la enfermedad, y las causas de la muerte neuronal se desconocen, la sobreactivación de los receptores a Glu generalmente conlleva a un aumento en la concentración citoplásmica de  $Ca^{++}$  y la generación de especies reactivas de oxígeno, factores que parecen desempeñar un papel muy relevante en los mecanismos de neurodegeneración y muerte neuronal progresiva en estos padecimientos, como son el Alzheimer y Huntington.

Se conoce que la exposición aguda del tejido nervioso a isquemia o traumatismo promueve el fallo de la sodio-potasio adenosín trifosfatasa ( $Na^{+}-K^{+}-ATPasa$ ) de la membrana plasmática, la inversión del funcionamiento de los transportadores de Glu, y el final de la conversión Glu-glutamina en los astrocitos. Estos fenómenos provocan la efusión de Glu al medio extracelular; la activación de receptores ionotrópicos con entrada de sodio, potasio y calcio; la despolarización prolongada de la neurona lesionada y las próximas; la liberación del Glu vesicular; la estimulación de canales de calcio voltajedependientes y de los receptores NMDA; el mayor ingreso de calcio en la neurona; y la movilización de sus depósitos celulares. Se acumula Glu fuera de la célula y calcio dentro de ella, con lo que se inicia un proceso tóxico que puede propagarse y perpetuarse. La presencia de calcio en la célula resulta necesaria para una serie de funciones, aunque cantidades excesivas activan enzimas como las fosfolipasas, proteincinasa C, proteasas, proteínfosfatasa, endonucleasas y la sintetasa de óxido nítrico (ONS). Estos procesos pueden concluir fácilmente en la digestión de la neurona, a través de catabolismo

<sup>7</sup> La muerte neuronal inducida por una excesiva liberación de Glu y sobreactivación de los receptores a Glu, se conoce como excitotoxicidad.

proteico, peroxidación de lípidos, formación de radicales libres de oxígeno y ataque a los ácidos nucleicos. (Gráfico N°: 1)

**Gráfico N°: 1. Muerte celular inducida por aumento de calcio intracelular**



Fuente: Flores-Soto M.E. y col. Estructura y función de las subunidades del receptor a glutamato tipo NMDA. Neurología. Vol. 27. Núm. 05. Junio 2012. Disponible en: <http://zl.elsevier.es/es/revista/neurologia-295/articulo/estructura-funcion-las-subunidades-del-90138631>

Diversos trabajos demuestran que los primeros eventos que ocurren en la enfermedad de Alzheimer es una alteración de las sinapsis glutamatérgicas que se correlaciona de manera significativa con el grado de deterioro cognitivo de esta enfermedad. Evidencias experimentales, tanto clínicas como moleculares, han demostrado que los receptores a Glu del tipo NMDA son disfuncionales en las primeras etapas de la enfermedad.

**Fuente**

- Flores-Soto M.E. y col. Estructura y función de las subunidades del receptor a glutamato tipo NMDA. Neurología. Vol. 27. Núm. 05. Junio 2012. Disponible en: <http://zl.elsevier.es/es/revista/neurologia-295/articulo/estructura-funcion-las-subunidades-del-90138631>
- Gazulla J. y col. Glutamato y enfermedad de Alzheimer. REV NEUROL 2006; 42 (7): 427-432. Disponible n: <http://www.neurologia.com/pdf/Web/4207/u070427.pdf>