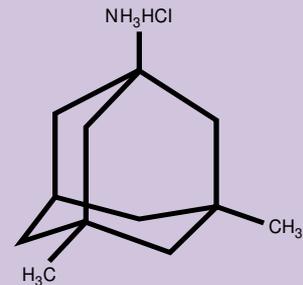


MARIÁN CARRETERO COLOMER  
VOCAL DE DISTRIBUCIÓN DEL COF DE BARCELONA

# Memantina

## Un nuevo tratamiento para la enfermedad de Alzheimer

Memantina es un nuevo tratamiento para la enfermedad de Alzheimer (EA), que restablece la transmisión neuronal glutamatergica fisiológica y mejora los efectos patológicos debidos a unas concentraciones elevadas de glutamato sináptico. Por ello, produce una mejora cognitiva y de las actividades diarias del paciente, lo que supone un tratamiento prometedor para los pacientes con EA de moderada a grave.



La demencia es una enfermedad cerebral grave, a menudo desconocida. No se trata solamente de un signo de vejez, sino que es una enfermedad definible y caracterizada por la aparición de cambios cognitivos y conductuales. Estos cambios, a la larga, impiden a las personas afectadas llevar una vida independiente y pasan a depender de los cuidados de un familiar o cuidador especializado.

La enfermedad de Alzheimer es la causa de demencia más frecuente y representa, aproximadamente, el 55-80% de todos los casos de demencia. Se ha observado que la prevalencia de la demencia aumenta con la edad. Datos procedentes de EE.UU. indican que, a partir de los 65 años, la prevalencia se duplica por cada 5 años de edad adicionales.

La EA es un trastorno neurodegenerativo progresivo, asociado a una acumulación de placas seniles extracelulares de beta amiloide y ovillos neurofibrilares (filamentos de proteína tau anormalmente retorcidos) en el interior de las células. La EA se caracteriza por una lenta acumulación de placas de beta amiloide. Los péptidos de beta amiloide poseen una longitud de 40-43 aminoácidos y son productos derivados del proceso proteolítico fisiológico de una proteína precursora de amiloide mayor. En personas jóvenes, y en numerosas personas de edad avanzada, con un estado de salud normal, los péptidos se eliminan satisfactoriamente. En la mayoría de casos de EA, se produce una sobreacumulación de fragmentos de beta amiloides que se agrupan para formar oligómeros insolubles. Inicialmente, los péptidos insolubles se aglutinan, para formar filamentos largos, para, posteriormente, agruparse con los restos de neuronas moribundas y formar las placas que se observan en la EA. Todavía no se ha esclarecido si estas placas provocan la EA, o son consecuencia de la enfermedad.

En los últimos años, 2 neurotransmisores han adquirido importancia en relación con el tratamiento de la EA: los valores anormalmente bajos de

### Mecanismo de acción

Memantina es un antagonista no competitivo, voltajedependiente y de afinidad moderada por los receptores NMDA. Bloquea los efectos de los valores tónicos patológicamente elevados de glutamato, que pueden dar lugar a una disfunción neuronal.

Memantina posee una notable selectividad por los receptores NMDA del cerebro y no presenta una afinidad significativa por otros receptores del SNC. El efecto que podría tener relevancia terapéutica es el antagonismo de los canales de los receptores 5-HT.

El mecanismo de memantina para bloquear los receptores NMDA es no competitivo, debido a la dependencia de uso del bloqueo, es decir, únicamente puede accederse al punto de unión si se activa el receptor. Se ha demostrado que memantina bloquea las corrientes activadas por el glutamato, dependiendo de las concentraciones en tres combinaciones de receptores recombinantes.

En la EA, memantina actúa al evitar la activación patológica de los receptores NMDA, debida a concentraciones tónicas de glutamato sináptico, al tiempo que preserva su activación fisiológica transitoria, mediada por concentraciones más elevadas de glutamato.

#### ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS COMERCIALIZADAS EN ESPAÑA

Nombre comercial	Laboratorio	Presentación	CN
Axura	Andromaco-Grunenthal	112 comprimidos de 10 mg	822528
Ebixa	Lundbeck	112 comprimidos de 10 mg	832725

acetilcolina y los valores elevados del neurotransmisor excitador, glutamato. La mayor parte de los tratamientos disponibles en la actualidad para la EA, tienen como objetivo aumentar las concentraciones de acetilcolina, para aliviar los síntomas asociados a la pérdida progresiva de neuronas colinérgicas.

No obstante, cada vez existen más indicios sobre la posibilidad de que la demencia cortical con disfunción neuronal pueda derivarse, en parte, de la excitotoxicidad provocada por valores elevados de glutamato. Uno de los receptores más importantes activado por el glutamato es el receptor N-metil-D- aspartato (NMDA), que se ha comprobado que interviene en la potenciación a largo plazo (LTP).

Se cree que la LTP es el principal mecanismo neuronal responsable del aprendizaje y la memoria.

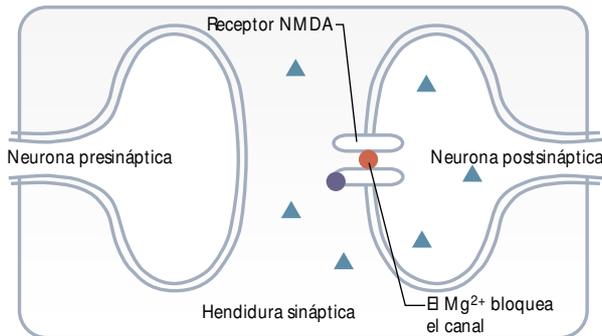
Los fármacos para combatir la demencia se consideran eficaces si logran estabilizar o retrasar la progresión de los síntomas de la enfermedad.

Memantina es el primer fármaco de una nueva clase terapéutica, los antagonistas de los receptores NMDA, para el tratamiento de los pacientes con EA de moderadamente grave a grave. Gracias a su singular mecanismo de acción, memantina restablece la transmisión neuronal glutamérgica fisiológica y evita los efectos excitotóxicos producidos por los valores tónicos patológicamente elevados del glutamato sináptico, que pueden dar lugar a una disfunción neuronal.

En procesos patológicos como la EA, se produce una disfunción crónica de la liberación y captación de glutamato y es probable que se incrementen los valores sinápticos basales de glutamato. Otros factores, como el estrés oxidativo, los radicales libres o el déficit energético, también contribuyen al desarrollo de procesos en los que las neuronas se despolarizan parcialmente. Como consecuencia, el desbloqueo por magnesio permite la activación del receptor NMDA y un aumento del flujo de entrada del calcio. Los valores elevados del flujo de entrada del calcio a través de los receptores NMDA incrementan los valores de «ruido» de fondo que impiden la detección de las señales de calcio y que, en condiciones normales, pro-

### Transmisión glutamatergica normal

#### Neurona en reposo



● Mg<sup>2+</sup> ● Glicina ▲ Calcio

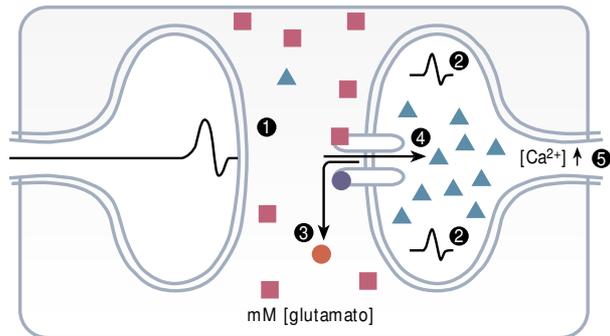
Ruido de fondo



Ruido

Los receptores de NMDA son receptores de glutamato ionotrópicos sensibles al NMDA y permeables a K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup> y Ca<sup>2+</sup>. Su actividad es modulada positivamente por poliaminas y glicina, y negativamente por concentraciones fisiológicas de Mg<sup>2+</sup>, de forma dependiente del voltaje y del uso. En reposo, la neurona postsináptica está polarizada y los iones Mg<sup>2+</sup> bloquean el canal iónico de los receptores NMDA. Los niveles intracelulares de Ca<sup>2+</sup> en la neurona postsináptica son bajos. Ésta no recibe ninguna señal, por lo que el ruido de fondo es bajo.

#### Actividad postsináptica



● Mg<sup>2+</sup> ● Glicina ■ Glutamato ▲ Calcio

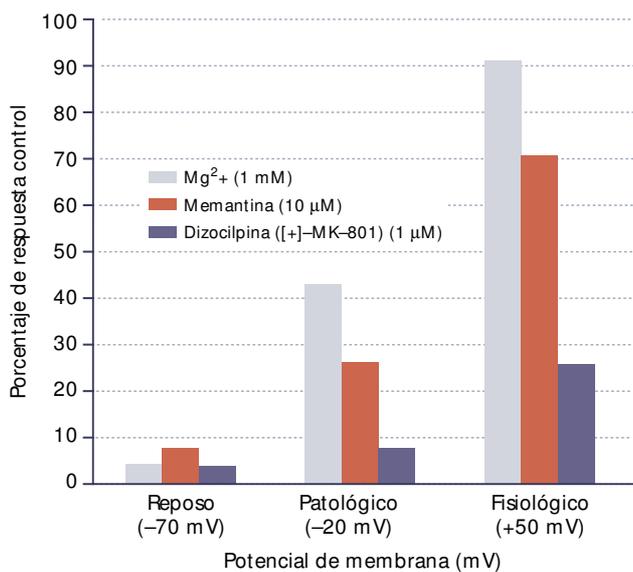
Detección de la señal sobre el ruido de fondo existente; relación señal/ruido suficiente para permitir el aprendizaje y la formación de memoria



Ruido

1. Durante los procesos fisiológicos de aprendizaje y memoria, la neurona postsináptica libera de forma transitoria concentraciones milimolares de glutamato.
2. Esto provoca una despolarización de la membrana postsináptica.
3. Esto, a su vez, da lugar a un desplazamiento, sensible al voltaje, de los iones Mg<sup>2+</sup> de los canales de los receptores NMDA.
4. Los niveles elevados de Ca<sup>2+</sup> activan una cascada de señales que, en último término, facilita la memoria y el aprendizaje.

**La dependencia del voltaje de memantina se sitúa entre la del magnesio y la de la dizocilpina ([+]-MK-801)**



vocarían la LTP. De este modo, la red neuronal responsable de la LTP que forma la base celular de los procesos cognitivos tiene un funcionamiento deficiente, como el observado en la EA.

Por otro lado, las concentraciones intracelulares anormalmente elevadas de calcio provocan la formación de radicales libres, cambios en la cromatina nuclear y la fragmentación del ADN que, a su vez, daña o destruye la neurona. Este proceso, que se denomina «excitotoxicidad», está implicado en la degeneración neuronal de la EA y de otras demencias degenerativas.

### Farmacodinámica

Se han realizado 25 estudios clínicos para investigar las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de memantina.

Debido a su mecanismo de acción (bloqueo de la estimulación patológica, pero que permite la neurotransmisión fisiológica), se espera solamente que memantina tenga efecto cuando la transmisión de glu-

tamato sea anormal, por lo que no existe un criterio de valoración farmacodinámico específico a estudiar en voluntarios sanos.

Una única dosis de memantina no provoca efecto alguno en las capacidades de procesamiento de información o en la memoria de los voluntarios sanos.

Memantina no posee efectos psicóticomiméticos ni en la conducción cardíaca y no muestra ningún efecto hemodinámico clínicamente relevante.

### Farmacocinética

Memantina se absorbe completamente, tras su administración oral. La biodisponibilidad es casi del 100% y la absorción no se ve afectada por la ingestión de alimentos. La concentración plasmática máxima se alcanza en 3-8 horas y la farmacocinética es lineal en el intervalo de dosis de 10-40 mg/ día.

El estado de equilibrio se alcanza en 11 días y las concentraciones plasmáticas, en estado de equilibrio estable, se sitúan en el intervalo de

70-150 ng/ml a dosis de 20 mg/ día, con marcadas variaciones interindividuales.

El volumen de distribución de memantina es de 10 l/kg y la unión a proteínas plasmáticas es del 45%.

Memantina se distribuye rápidamente en el cerebro y también en el hígado y el riñón, lo que se refleja en el metabolismo y excreción del fármaco. Memantina atraviesa rápidamente la barrera hematoencefálica y aparece en el LCR unos 30 minutos después de su administración.

Memantina experimenta un escaso metabolismo y la mayor parte del fármaco (60-80%) se excreta inalterado en la orina. La vida media de eliminación terminal es de 60-100 horas.

La eliminación de memantina y sus metabolitos se realiza, principalmente, a través de los riñones (75-90%) y en menor medida, a través del hígado y de las heces. La eliminación renal tiene lugar mediante filtración, aunque implica también secreción y reabsorción tubular, probablemente mediadas por las proteínas de transporte de cationes y dependientes del pH de la orina.

La tasa de eliminación renal de memantina, en condiciones alcalinas, puede reducirse en un factor de 7 a 9, mientras que el flujo de orina no posee ninguna influencia clínicamente relevante en la función renal.

Las alteraciones en la excreción renal de memantina afectan a las concentraciones plasmáticas del fármaco, por ello, los pacientes deben evitar los cambios drásticos de la dieta que podrían alterar el pH de la orina. Por ejemplo, el cambio de una dieta rica en proteínas a una dieta estrictamente vegetariana, podría aumentar el pH de la orina y reducir la aclaramiento (en este caso, puede considerarse la posibilidad de reducir la dosis de memantina).

### Seguridad y tolerancia

Memantina es bien tolerada incluso por pacientes con demencia de



moderadamente grave a grave. Las tasas de abandono de tratamiento, como consecuencia de reacciones adversas, son semejantes a las de placebo.

Las reacciones adversas que aparecen con mayor frecuencia durante el tratamiento con memantina, en los pacientes con demencia de moderadamente grave a grave, son vértigo, cefalea y alucinaciones, y suelen ser de gravedad leve a moderada.

Se ha demostrado que memantina puede reducir la frecuencia de aparición de agitación.

Memantina no provoca anomalías metabólicas o analíticas clínicamente significativas, ni afecta a las constantes vitales y al electrocardiograma. Es bien tolerada por todos los grupos de pacientes, incluso los de edad avanzada.

## Conclusión

La demencia es una enfermedad definible, de naturaleza generalmente progresiva y caracterizada por cambios conductuales y cognitivos. En la EA se produce una disfunción en las vías glutamatérgicas y colinérgicas. La EA provoca una pérdida de la función cognitiva, hasta el punto de que los pacientes son incapaces de valerse por sí mismos y dependen totalmente de sus cuidadores. La fase final de la enfermedad es de estrés extremo para el enfermo y para sus cuidadores.

Memantina ofrece un nuevo enfoque del tratamiento de la EA de moderada a grave. Normaliza la transmisión glutaminérgica neuronal y previene los efectos tóxicos de los valores elevados de glutamato sin afectar a la activación fisiológica a través del receptor NMDA. Memantina produce una mejora cognitiva y de las actividades diarias del paciente, por lo que supone un tratamiento prometedor para los pacientes con EA de moderada a grave con bajo riesgo de reacciones adversas incluso en pacientes de edad avanzada. ■

**COMPOSICIÓN Iniston antiérgico:** Cada 5 ml contiene Triprolidina (0,11) Clorhidrato, 1,25 mg Pseudoefedrina (0,11) Clorhidrato, 30 mg, Benzetotetrafenilo (0,11) lactato, 10 mg Sacarosa, 2,85 g, Etanol (96%), 0,250 ml (0,05% v/v) Sorbitol 70%, 1 g Benzato de sodio, Hidroclorato de metil e, Pionau 4R (E124), Evonite de Zanzibar, Mentol, Vanilina y Agua purificada, c.a.

**COMPOSICIÓN Iniston expectorante:** Cada 5 ml contiene Triprolidina (0,11) Clorhidrato, 1,25 mg Pseudoefedrina (0,11) Clorhidrato, 30 mg, Guafenesina (0,11) 100 mg, Sacarosa, 2,85 g, Etanol (96%), 1 g, Sorbitol 70%, 1 g, Benzato de sodio, Hidroclorato de metil e, Anisoll amaranjado S (E110), Mentol, Sabonante FC 40853 y Agua purificada, c.a.

**PROPIEDADES:** La triprolidina proporciona alivio sintomático en los procesos alérgicos dependientes, total o parcialmente de la liberación de la histamina. La pseudoefedrina es un descongestionante de la mucosa del tracto respiratorio superior, especialmente de las mucosas nasal. El benzetotetrafenilo tiene una acción inhibidora específica y pronunciada sobre la liberación del ácido de la tos, por lo que es eficaz frente a diferentes formas de tos. No tiene acción narcótica analgésica. La guafenesina reduce la viscosidad de la secreción mucosa reduciendo el efecto húmedo y la actividad de las células que facilitan la expulsión de las secreciones. **INDICACIONES:** Alivio sintomático de la tos y producción (independiente o productiva) de Iniston expectorante, de la congestión nasal debida al resfriado común y a los procesos usualmente POSOLOGÍA: Adultos y niños mayores de 12 años: 10 ml (2 cucharaditas de café) 3 veces al día. Niños de 6 a 12 años: 5 ml (1 cucharadita de café) 3 veces al día, solo para Iniston antiérgico. U-40 en niños. Se recomienda la misma dosis que para adultos, pero esta aconsejable reducir la función renal y/o hepática. Consultar al médico. Beber un vaso de agua después de cada dosis de medicación.

**CONTRAINDICACIONES:** INISTON está contraindicado en individuos con hipersensibilidad a cualquier uno de sus componentes. No se debe administrar en pacientes con tos persistente o crónica como la debida al tabaco, asma o enfisema o cuando la tos está acompañada por secreciones rojas o tuberculosa activa. Iniston antiérgico está contraindicado en pacientes que han recibido antidepresivos inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO) en los días y semanas anteriores. No se debe ser administrado a pacientes con insuficiencia respiratoria. Iniston expectorante está contraindicado en pacientes con hipertensión grave o con enfermedad coronaria grave. **PRECAUCIONES:** No administrar a niños menores de 6 años (Iniston antiérgico) o 12 años (Iniston expectorante) sin consultar con el médico. No es un medicamento. INISTON debe ser administrado con precaución en pacientes con hipertensión, hipertensión, diabetes mellitus, trastornos cardíacos y renal o presión intracraneal elevada (glaucoma). Durante la lactancia y utilización de medicamento únicamente por consejo del médico. INISTON puede causar somnolencia y alteración del nivel de alerta de los bebés de vigilancia auditiva. Los pacientes no deben conducir o manejar maquinaria pesada hasta determinar su nivel de respuesta. Los pacientes en tratamiento con INISTON deben evitar el uso simultáneo de ingestas de alcohol durante el período de tratamiento o la utilización de fármacos que actúan a nivel central y que pueden aumentar la aparición de efectos secundarios. Se deberá utilizar con precaución en caso de alteraciones posibles y enfermedades hepáticas. Consultar al médico si la tos persiste más de 7 días, tarde a recular o si va acompañada de frote, supuración en la piel, dolor de cabeza o dolor de garganta. INISTON debe usarse con precaución en pacientes con tratamiento con antiérgicos o antidepresivos de acción o de acción prolongada en pacientes con hipertensión. **ADVERTENCIAS IMPORTANTES PARA LA MUJER:** Si está usted embarazada o cree que puede estarlo, consulte a su médico antes de tomar este medicamento. El consumo de medicamento durante el embarazo puede ser peligroso para el embrión o el feto y debe ser vigilado por el médico. Si informa a los dispositivos que INISTON contiene un componente que puede establecer un equilibrio ácido de control de azúcar o de potasio (Iniston antiérgico) o de control de azúcar (Iniston expectorante) cada 5 ml, lo que deberá ser tenido en cuenta en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción de glucosa/galactosa, deficiencia de sacarasa isomaltasa y pacientes diabéticos. Este medicamento contiene 0,09% v/v de etanol en solución final. Cada 5 ml contienen 0,250 ml de etanol lo que puede ser causa de riesgo en niños, mujeres embarazadas y pacientes con enfermedad hepática, alcoholismo, epilepsia, diabetes o lesiones cerebrales. Puede modificar o potenciar el efecto de otros medicamentos. Este medicamento contiene 1 g de sorbitol por 5 ml. Puede causar molestias de estreñimiento y diarrea. No debe utilizarse en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa. Este medicamento contiene Pionau 4R (E124) como excipiente. Puede causar reacciones de tipo alérgico, incluido asma especialmente en pacientes alérgicos al ácido acético salicílico. Iniston expectorante contiene 2,85 g de sacarosa por cada 5 ml, lo que deberá ser tenido en cuenta en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción de glucosa/galactosa, deficiencia de sacarasa isomaltasa y pacientes diabéticos. Este medicamento contiene 0,06% v/v de etanol en solución final. Cada 5 ml contienen 0,345 ml de etanol lo que puede ser causa de riesgo en niños, mujeres embarazadas y pacientes con enfermedad hepática, alcoholismo, epilepsia, diabetes o lesiones cerebrales. Puede modificar o potenciar el efecto de otros medicamentos. Este medicamento contiene 1 g de sorbitol por 5 ml. Puede causar molestias de estreñimiento y diarrea. No debe utilizarse en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa. Este medicamento contiene Anisoll amaranjado S (E110) como excipiente. Puede causar reacciones de tipo alérgico, incluido asma especialmente en pacientes alérgicos al ácido acético salicílico. **INDICACIONES FARMACOLÓGICAS:** El uso concomitante de INISTON y fármacos antiparkinsonianos ocasionales puede originar un aumento de la presión sanguínea. INISTON puede cambiar el efecto hipotensor de los fármacos antihipertensivos. No debe administrarse junto con otros medicamentos antidepresivos (MAO) por lo que si se encuentra en tratamiento con alguno de ellos consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento (ver CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS). **EFFECTOS SECUNDARIOS:** Puede producirse depresión o sensación del sistema nervioso central, somnolencia, alteraciones del sueño, alucinaciones, erupciones cutáneas con o sin irritación, lagrimeo, sequedad de boca, nariz, garganta, molestias gastrointestinales y dificultad para orinar. El consumo simultáneo de alcohol durante el tratamiento puede contribuir a la aparición de efectos secundarios. No ingerir bebidas alcohólicas durante el mismo. **SOBREDOSIFICACION Y SU TRATAMIENTO:** En caso de sobredosis o ingestión accidental, consultar al Servicio de Información Toxicológica. Teléfono: 911 562 04 20. Los síntomas y signos de la sobredosis con mal estar gastrointestinal, náusea, vómitos, somnolencia, mareo, náuseas, ojos secos, pupilas dilatadas, depresión respiratoria, sequedad de piel y membranas mucosas, taquicardia, hipertensión, aumento de la temperatura, hiperactividad, irritabilidad y conlusiones, dificultad para orinar. En el tratamiento para la sobredosis aguda se deberán aplicar las medidas terapéuticas necesarias en estas circunstancias. Acudir a un Centro Médico indicando el producto y la cantidad ingerida. La ingestión accidental de dosis muy altas de Iniston antiérgico puede producir en los niños un estado de sopor o alteraciones en la forma de andar. Estos efectos desaparecen mediante la inducción al vómito y lavado gástrico. En caso de depresión respiratoria, administrar melocotón y asistencia respiratoria. En caso de convulsiones, administrar benzodiazepinas intravenosas o oral, en función de la edad. **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN:** Normal. **PRESENTACIÓN:** En envases de 120 ml y 300 ml. **SIN REEB MEDICA.** Los medicamentos de bien mantienen la su calidad al precio de los niños. **TITULAR:** Pfizer Consumer Healthcare, S.OMP.A., Polígono Industrial Manó Mabou, s/n, El Prat de Llobregat, Barcelona. **FABRICANTE:** Parke-Davis France S. de France de cony CH-Paris - Francia. P.V.P. con IVA (Iniston antiérgico) Envase 120 ml, 3,40 euros. Envase 300 ml, 5,30 euros. (Iniston Expectorante) Envase 120 ml, 3,40 euros. Envase 300 ml, 5,30 euros.

