

MEMANTINA: UNA REVISION DE SU USO EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Diego Andrés Osorno Chica (*)

Resumen

Memantine (Ebixa, Axura, Namenda, Akatinol) es una droga que se comporta como un antagonista no competitivo de baja afinidad de los receptores NMDA de glutamato que inhibe la entrada excesiva del calcio a la célula, inducida por una hiperestimulación crónica del receptor de NMDA. Memantine es aceptado en EE.UU. y en Europa para el tratamiento de pacientes con demencia en estadios de moderados a severos del tipo de Alzheimer.

En los ensayos clínicos bien diseñados, la memantina oral, en monoterapia y/ o combinada con una dosis estable de inhibidores del acetilcolinesterasa, se tolera bien y ofrece beneficios a las personas que padecen la enfermedad.

Memantina generalmente modifica el declive sintomático progresivo de la cognición y las alteraciones del comportamiento exhibidos por los pacientes con la enfermedad en dichos estadios. Dicho medicamento es un agente farmacoterapéutico eficaz y actualmente es el único aceptado de su grupo para el manejo de una enfermedad neurodegenerativa.

Palabras clave: Demencia, glutamato, memantina, NMDA

Summary

Memantine (Ebixa, Axura, Namenda, Akatinol) it is a drug that behaves as a non competitive antagonist of low likeness of the NMDA receptor of glutamate that inhibits the entrance from the excessive calcium to the cell, induced by a chronic hiperestimulación of the NMDAR. Memantine is accepted in USA and in Europe for the treatment of patient with dementia in stages from moderate to severe of the Alzheimer type.

In the well designed clinical rehearsals, the oral Memantine, in monoterapia and / or combined with a stable dose of inhibitors of the acetylcholinesterase, it is well tolerated and offers benefits to people that suffer the illness.

Memantine generally modifies the progressive symptomatic decline of the knowledge and the alterations of the behavior exhibited by the patients with the illness in these stages. This medication is an effective

(*) Profesor Asistente Pontificia Universidad Javeriana, Grupo de la Clínica de Memoria, Hospital Universitario de San Ignacio.

Correspondencia: dosorno@javeriana.edu.co

pharmacotherapeutic agent and at the moment it is the only one accepted of its group for the handling of a neurodegenerative disease.

Key words: Dementia, glutamate, Memantine, NMDA.

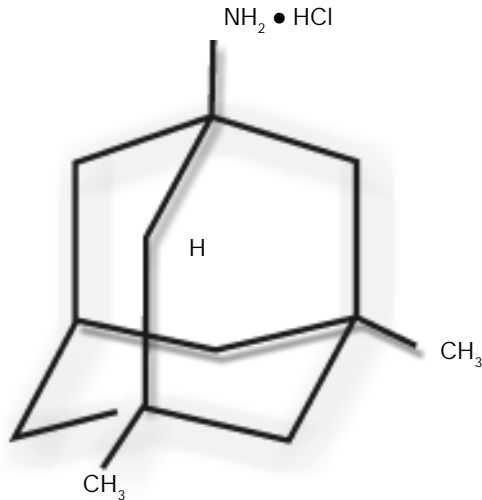


Figura 1. Memantina

Introducción

La Enfermedad de Alzheimer es una enfermedad que involucra la pérdida de neuronas en las áreas del cerebro que modulan muchas de las funciones intelectuales, incluyendo el lenguaje, el comportamiento, el aprendizaje y la memoria. La inflamación, la neuroexcitotoxicidad y la oxidación explican el por qué en presencia de ciertos depósitos anómalos de proteínas alteradas se produce la pérdida acelerada de neuronas que generan las manifestaciones características de la enfermedad (1).

La Enfermedad de Alzheimer se caracteriza en su fisiopatología porque el receptor de NMDA que controlado por ciertos ligandos como el glutamato, estimulado por el depósito de amiloide, dispara la función de canal iónico del mismo prolongando su apertura permitiendo los efectos de la elevación sostenida de las concentraciones intracelulares de calcio, que llevan a la muerte celular (1).

Propiedades farmacodinámicas de la memantina

Durante la neurotransmisión sináptica, los NMDAR, se activan constantemente pero de manera transitoria por

el glutamato y su cotransmisor la glicina, resultando en la despolarización fásica de la neurona; una vez es activado este permite el ingreso unidireccional de cationes divalentes, especialmente el calcio, con el fin de permitir la modificación de proteínas intracelulares que llevan a los fenómenos de plasticidad neuronal que favorecen la potenciación a largo plazo como fenómenos que acompañan a la memoria y el aprendizaje (2, 4).

La activación permanente por una u otra razón de los receptores trae como consecuencia el influjo excesivo de calcio a la neurona con el posterior daño del cuerpo, axón y dendritas, favoreciendo la apoptosis, muerte y necrosis tisular (2, 4).

La memantina es un derivado químico de la amantadina, que se une al sitio de unión del cofactor del glutamato: Magnesio y genera una inhibición del voltaje dependiente del influjo de calcio al interior de la neurona (2, 4).

A pesar de que inhibe la entrada de calcio a la neurona, la memantina no bloquea los mecanismos de plasticidad neuronal por ser un antagonista de baja afinidad, permitiendo la estimulación por cantidades mínimas de glutamato garantizando la función neuronal en relación a la potenciación a largo plazo (2, 4).

La memantina promueve en las neuronas la activación del gen que codifica el mRNA del factor neurotrópico derivado del encéfalo (3).

El efecto neuroprotector de memantina se ha comprobado *in vivo* e *in vitro*, dado que inhibe la hiperfosforilación de proteínas inducida por calcio, por tanto disminuye la probabilidad de depositarse cantidades anómalas de proteína Tau y beta amiloide y la capacidad de generar radicales libres de oxígeno derivados del efecto del calcio sobre el ácido araquidónico (2, 3, 4).

Propiedades farmacocinéticas memantina

La memantina es un fármaco que se administra por vía oral; por esta ruta se absorbe totalmente y alcanza una biodisponibilidad cercana al 100%. Tiene un fenómeno de primer paso casi nulo y esto permite que el estado de equilibrio en plasma se alcance rápidamente en casi 2 semanas luego de iniciar la primera dosis. Una vez alcanza la circulación, penetra rápidamente la barrera

hematoencefálica y se distribuye a todo el encéfalo principalmente a nivel de hipocampo, lóbulo temporal mesial, lóbulo frontal y tallo cerebral (4, 5, 6, 7).

El metabolismo de la memantina es independiente de la vía del citocromo p450 y depende de otro tipo de reacciones hepáticas que no involucran interacciones con otras drogas, se elimina en un 90% por vía renal y tiene una vida media de casi 78 horas una vez alcanza el estado de equilibrio.

A pesar de eliminarse por vía renal parcialmente por filtración en forma de glucurónido, tiene un componente de secreción tubular, por lo que no necesariamente implica modificar su posología en ancianos con compromiso de la función renal aunque algunos autores recomiendan reducir la dosis a 5 mg dos veces al día en personas con un severo compromiso de la función renal (4, 5, 6, 7).

La posología recomendada por la mayoría de los autores oscila entre los 10 mg por día hasta los 30 mg por día pero la dosis terapéutica es de 20 mg por día teniendo en cuenta que dosis superiores no ofrecen ningún beneficio.

El medicamento carece de interacciones farmacológicas importantes dadas las características mencionadas previamente, aunque se recomienda no administrar simultáneamente en conjunto con medicamentos de su misma clase con el ánimo de no inducir reacciones adversas por efecto sumatorio sobre la vía extrapiramidal.

Eficacia terapéutica de la memantina (8, 10, 11, 12)

El uso de la memantina ha sido evaluada en un gran número de ensayos de todo tipo, tanto en monoterapia como asociada a otras drogas como los inhibidores de la colinesterasa, principalmente el donepezilo y en estadios de leves a moderados y de moderados a severos.

En la mayoría de los estudios los efectos se valoran utilizando una serie de escalas que miden de manera objetiva el funcionamiento intelectual y el funcionamiento físico e instrumental además de evaluar las manifestaciones neuropsiquiátricas con inventarios validados para tal fin.

Una revisión recientemente hecha por la colaboración Cochrane, en el año de 2006, utilizando búsquedas en el Registro Especializado de Ensayos Controlados del Grupo Cochrane de Demencia y Trastornos Cognitivos (Specialized Register of the Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group) evaluando ensayos doble ciego, de grupo paralelo, controlados con placebo, aleatorios de memantina para personas con demencia, encontró como resultados principales que:

En EA de moderada a severa, los estudios muestran un efecto beneficioso de la memantina, en los datos agrupados derivados de los distintos estudios evaluados, se evidencia un efecto beneficioso a los 6 meses en la esfera cognitiva (2,97 puntos en el SIB de 100 puntos; IC del 95%: 1,68 a 4,26; $P < 0,00001$), actividades de la vida diaria (1,27 puntos en ADCS-ADLsev de 54 puntos; IC del 95%: 0,44 a 2,09; $P = 0,003$) y la conducta (2,76 puntos en el NPI de 144 puntos; IC del 95%: 0,88 a 4,63; $P = 0,004$), sustentado por la impresión clínica de cambio (0,28 puntos en el CIBIC+ de 7 puntos; IC del 95%: 0,15 a 0,41; $P < 0,0001$).

En EA leve a moderada, los datos agrupados de los estudios valorados indican un efecto beneficioso a los 6 meses en la cognición utilizando el ITT (intention-to-treat analysis) (0,99 puntos en el ADAS-Cog de 70 puntos; IC del 95%: 0,21 a 1,78; $P = 0,01$) que fue detectable clínicamente (0,13 puntos de CIBIC+; IC del 95%: 0,01 a 0,25; $P = 0,03$).

Un análisis hecho sobre trabajos dirigidos a demencia vascular de leve a moderada, indicó en los datos un pequeño beneficioso de la memantina sobre la cognición (1,85 puntos ADAS-Cog; IC del 95%: 0,88 a 2,83; $P = 0,0002$) y la conducta (0,84; IC del 95%: 0,06 a 0,91; $P = 0,03$).

En la mayoría de trabajos que evalúan la eficacia de memantina, los pacientes que la recibieron demostraron tener una probabilidad levemente menor de experimentar agitación (134/1739; 7,7% versus 175/1873; 9,3% OR 0,78; IC del 95%: 0,61 a 0,99; $P = 0,04$). Este efecto fue ligeramente mayor, pero aún pequeño, en EA moderada a severa (58/506 [12%] versus 88/499 [18%]; OR = 0,6; IC del 95%: 0,42 a 0,86; $P = 0,005$) y en todos la tolerancia a la memantina es buena con pocos reportes sobre reacciones adversas que obliguen al retiro del fármaco.

La administración de memantina claramente se ha definido como beneficiosa por la FDA, desde el año 2003, URL: http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2003/21-73_Namenda.htm y agregar un inhibidor de colinesterasa, especialmente el donepezilo ha mostrado mayores beneficios en quienes la reciben.

Tolerancia a la memantina

En general el uso de memantina por períodos de tiempo hasta de 52 semanas, se acompaña de una muy buena tolerancia; el uso de medicamentos con efectos neuropsiquiátricos pueden generar reacciones adversas cuando se usan en conjunto con la memantina, especialmente agitación y alucinaciones. Pero los efectos adversos de la memantina son mínimos y casi siempre aparecen con el uso de otros medicamentos como el caso de neurolépticos y donepezilo, pero en la mayoría de los casos son leves a moderados y prevalecen las manifestaciones neuropsiquiátricas, la sedación, riesgo de caídas con lesión y cefalea y alteraciones del funcionamiento gastrointestinal (11).

El papel de la memantina en el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer

La memantina fue registrada por primera vez en Alemania en el año de 1978, para el manejo de una variedad de condiciones neurológicas, pero solo hasta 1989 se inició su aplicación en el manejo de la Enfermedad Cerebrovascular y la Enfermedad de Alzheimer. Actualmente el medicamento en monoterapia o en combinación se indica en estadios leves, moderados y severos de la enfermedad tanto en monoterapia como asociado a inhibidores de la colinesterasa cerebral.

Los beneficios clínicos de la medicación se ven a nivel de la esfera cognitiva, funcional y los distintos aspectos que se evalúan con la aplicación de los diferentes inventarios neuropsiquiátricos.

Los beneficios se han demostrado en diferentes estudios que la usan por períodos de tiempo que van desde 18 semanas, 24 semanas hasta 54 semanas (11, 12).

Conclusión

La memantina hace parte de una serie de medicamentos que interfieren con la excitotoxicidad al bloquear

los NMDAR y que evita el deterioro mayor en personas con Enfermedad de Alzheimer. La mayoría de los trabajos que se basan en dicha droga evidencia claros beneficios de su uso, teniendo que es un fármaco seguro y bien tolerado por la mayoría de las personas que lo usan, su administración sola o en combinación con un inhibidor de colinesterasa principalmente el donepezilo corresponde a las principales maneras de utilizarla en el abordaje de la patología teniendo que los efectos son benéficos en cualquiera de las dos modalidades.

Bibliografía

1. Farlow MR. NMDA receptor antagonists: a new therapeutic approach for Alzheimer's disease. *Geriatrics* 2004 Jun; 59 (6): 22-7.
2. Cummings JL. Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2004 Jul 1; 351 (1): 56-67.
3. Li L, Sengupta A, Haque N, et al. Memantine inhibits and reverses the Alzheimer type abnormal hyperphosphorylation of tau and associated neurodegeneration. *FEBS Lett* 2004 May 21; 566 (1-3): 261-9.
4. Rogawski MA, Wenk GL. The neuropharmacological basis for the use of memantine in the treatment of Alzheimer's disease. *Drug Rev* 2003 fall; 9 (3): 275-308.
5. Cacabelos R, Takeda M, Winblad B. The glutamatergic system and neurodegeneration in dementia: preventive strategies in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999; 14 (1): 3-47.
6. Lipton SA. Paradigm shift in NMDA receptor antagonist drug development: molecular mechanism of uncompetitive inhibition by memantine in the treatment of Alzheimer's disease and other neurologic disorders. *J Alzheimers Dis* 2004 Dec; 6 (6 Suppl.): S61-74
7. Forest Laboratories Inc. Prescribing information: Namenda tablets (memantine hydrochloride) [online]. Available from URL: http://www.frx.com/pi/namenda_pi.pdf [Accessed 2005 Drugs 2006; 66 (11)]
8. Cochrane Database Syst Rev 2006. CD003154; 2006; 35 (12): 1737-42 [online]. Available from URL: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003154>

9. Pellegrini JW, Lipton SA. Delayed administration of memantine [science.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD003154/prevents N-methyl-D-aspartate receptor-mediated neurotoxicity.pdf_fs.html](http://science.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD003154/prevents-N-methyl-D-aspartate-receptor-mediated-neurotoxicity.pdf_fs.html) [Accessed 2006 Jun 6].
10. Reisberg B, Doody R, Stoffler A, Schmitt F, Ferris S, Mobius HJ: Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003, 348:1333-1341.
11. S.K. Sonkusare, C.L. Kaul, P. Ramarao. Dementia of Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders: memantine, a new hope. *Pharmacological Research*. 51; (2005), 1-17.
12. Glutamate-based therapeutic approaches: clinical trials with NMDA antagonists Keith W Muir *Current Opinion in Pharmacology*. 2006, 6:53-60.