

MEMANTINA: UNA NUEVA PERSPECTIVA TERAPÉUTICA EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La demencia se define como un deterioro crónico de la función cognitiva, lo suficientemente grave como para interferir con la capacidad de realizar las actividades de la vida diaria; puede afectar a jóvenes y adultos (por lesiones o hipoxia cerebral), si bien es fundamentalmente un trastorno propio de la edad avanzada: afecta a más del 15% de la población mayor de 65 años, y al 40% de los mayores de 80 ¹.

Entre las demencias asociadas a la edad senil, la más frecuente es la Enfermedad de Alzheimer (EA), que representa un 60% de todas las demencias y más del 65% de las propias de este grupo de población². Se estima que en España la padecen más de medio millón de personas, y las previsiones y estimaciones para los próximos años muestran un aumento de la frecuencia de esta enfermedad.

La enfermedad evoluciona en tres fases clínicas (inicial, intermedia, y terminal o demencia grave), que pueden ser muy diferentes de unos pacientes a otros en cuanto a duración y manifestaciones. El hecho es que, en unos cinco-siete años y alcanzada la fase terminal, el enfermo se hace totalmente dependiente, siendo incapaz de caminar ni de realizar ninguna de las actividades cotidianas. Se pierden completamente la memoria reciente y la remota, el lenguaje es cada vez más confuso, hasta que por último el paciente enmudece. El estado final conduce al coma y a la muerte, generalmente por una infección intercurrente ^{1,3}.

La etiología de la enfermedad no está clara por el momento, habiéndose atribuido sus causas a numerosos factores

ya sean genéticos, inmunológicos o, más recientemente, de carácter ambiental (exposición a tóxicos) ^{1,2}. Lo que sí está establecido en cuanto a la patogenia de la EA es que la pérdida progresiva e inexorable de la función cognitiva se asocia a la presencia de "haces u ovillos neurofibrilares" constituidos por filamentos de proteína tau anormalmente fosforilados, y situados a nivel de corteza cerebral e hipocampo, y de "placas seniles" ricas en una proteína β -amiloide que también se deposita en los vasos sanguíneos cerebrales. Los depósitos amiloides constituyen la característica principal de la enfermedad, en tanto que los haces neurofibrilares se relacionan con la gravedad de la misma ².

Durante mucho tiempo las investigaciones sobre la etiopatogenia de la EA han estado centradas en la denominada hipótesis colinérgica: efectivamente, el sistema colinérgico ha sido reconocido como el más severamente afectado, al existir una pérdida de las inervaciones colinérgicas en la corteza y el hipocampo con afectación tanto de la síntesis como de la secreción de la acetilcolina ^{2,5}. Sin embargo, los últimos descubrimientos apuntan más bien hacia una variedad de factores biológicos y anatómicos relacionados, lo que está permitiendo el avance de diversas líneas de tratamiento. Se piensa que la neurotoxicidad de los depósitos amiloides puede verse potenciada por distintos factores, como son las alteraciones en la homeostasis del calcio, o los fenómenos "excitotóxicos" mediados por el glutamato ⁵. Aunque la idea de que el glutamato podía estar implicado en la patogenia

Entre las demencias asociadas a la edad senil, la más frecuente es la Enfermedad de Alzheimer (EA), que representa un 60% de todas las demencias y más del 65% de las propias de este grupo de población

de las enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer ya se planteó hace más de dos décadas, esta hipótesis se ha venido soslayando en favor de la hipótesis colinérgica, si bien está claro que ambas no son excluyentes y que la situación en el cerebro de los pacientes con EA probablemente refleje la combinación de una alteración de ambos sistemas ¹². Otros fenómenos que podrían contribuir a la neurotoxicidad del amiloide son la producción excesiva de radicales libres altamente oxidantes en los procesos metabólicos, o los procesos inflamatorios y, más en concreto, las moléculas asociadas a la fase aguda de la inflamación ^{2,5}. También se considera que algunos mecanismos hormonales pueden estar implicados en procesos

S U M A R I O

► **Memantina: una nueva perspectiva terapéutica en la enfermedad de alzheimer**

pag. 1

neurodegenerativos de este tipo, habiéndose postulado que los estrógenos promueven el crecimiento de neuronas colinérgicas y el metabolismo normal de los precursores amiloides ². Por último, se piensa que la exposición a ciertos metales (aluminio, zinc) podría estar implicada en la enfermedad a través de la agregación de proteínas en los ovillos neurofibrilares ⁵.

La opción de futuro del tratamiento farmacológico del Alzheimer gira en torno al desarrollo de fármacos neuroprotectores, capaces de ralentizar significativamente la progresión de la enfermedad.

En cuanto al tratamiento de la EA, por el momento los únicos agentes farmacológicos comercializados cuya eficacia ha sido contrastada en distintos ensayos clínicos son los fármacos colinérgicos, y más concretamente los inhibidores de la acetilcolinesterasa: tacrina, donepezilo, rivastigmina y, más recientemente, galantamina. Estos consiguen una mejoría estadísticamente significativa sobre la función cognitiva en pacientes con EA leve o moderada, aunque la evidencia de mejora sobre la calidad de vida es menos positiva ^{3,4}. Por tanto, la terapéutica actual de la EA está centrada en el tratamiento puramente sintomático, sin incidir en los mecanismos de patogenidad. La opción de futuro del tratamiento farmacológico del Alzheimer gira en torno al desarrollo de fármacos neuroprotectores, capaces de ralentizar significativamente la progresión de la enfermedad. Dentro de esta categoría terapéutica tendrían cabida ^{2,5,7}:

- Antioxidantes: Distintos agentes con actividad antioxidante (vitaminas C y E, IMA Os como selegilina y lazabemida, extracto de Gingko biloba), están

siendo objeto de investigación en este ámbito, con resultados no demasiado esperanzadores ^{5,6}.

- AINES: El análisis sobre su efecto en la EA está basado en estudios retrospectivos, cuyos datos son un tanto confusos. La elección de los agentes adecuados resulta complicada, pues deben ser por una parte económicos (aspirina, otros AINES), y por otra poco gastrolesivos (inhibidores selectivos de la COX-II). Estos últimos están ofreciendo resultados poco prometedores ⁵.
- Estrógenos: Aunque se ha postulado su acción positiva sobre la función cognitiva y su efecto neuroprotector, no es posible por el momento recomendar su uso por otra causa distinta a la de los beneficios demostrados en mujeres post-menopáusicas ⁵.
- Antagonistas de los receptores N-Metil-D-Aspartato (NMDA), activados por el glutamato: **memantina**.

Si pensamos en el tratamiento preventivo de la enfermedad, la obtención de una vacuna cambiaría notablemente la perspectiva, pero las últimas informaciones no son precisamente esperanzadoras. El ensayo clínico con dicha vacuna, basada en una forma sintética de la proteína β -amiloide, tuvo que ser interrumpido en enero de 2002 al encontrarse signos de inflamación cerebral asociados a la inoculación de la misma. En la edición electrónica de Nature Medicine del 17 de marzo de 2003, se señalaban más posibles efectos secundarios para la vacuna. Está claro que la vacuna frente a la EA debe, por el momento, esperar:■

MEMANTINA

A partir de los pertinentes informes de evaluación y los dictámenes favorables correspondientes ^{8,9}, en mayo de 2002 se autorizó la comercialización de la memantina en Europa por parte de dos laboratorios, Merz Pharmaceuticals GmbH (Axura®) ¹⁰ y H. Lundbeck A/S (Ebixa®) ¹¹, con la indicación de tratamiento de pacientes con Enfermedad de Alzheimer moderadamente grave o grave. En España, es en febrero de 2003

cuando la Dirección General de Farmacia aprueba el registro de Axura® (Andrómaco) y Ebixa® (Lundbeck), con dicha indicación.

MECANISMO DE ACCIÓN

La memantina es un antagonista no competitivo de baja afinidad por los receptores NMDA, activados por el glutamato.

Dichos receptores participan en funciones cognitivas superiores como el aprendizaje y la memoria, y están acoplados a canales iónicos que permanecen bloqueados por iones Mg^{2+} mientras no se produzca una despolarización pre-sináptica por la presencia del glutamato. En los procesos normales de formación de la memoria, la despolarización seguida del cese del bloqueo por el Mg^{2+} hace que se produzca la entrada de Ca^{2+} al interior de la neurona. Sin embargo, en circunstancias patológicas de presencia excesiva de glutamato, se acaba produciendo la degeneración y muerte de las neuronas por una entrada de Ca^{2+} en exceso, según el fenómeno conocido con el nombre de "excitotoxicidad". Se piensa que este "ataque" excitotóxico está implicado en diversos trastornos degenerativos del Sistema Nervioso Central.

El mecanismo de acción propuesto para la memantina es que se comporta como un potente ion Mg^{2+} : en condiciones de reposo, tanto la memantina como el Mg^{2+} se unen al canal del receptor NMDA, que abandonan tras la despolarización pre-sináptica normal en los procesos fisiológicos de formación de la memoria. La diferencia entre ambos ligandos es que la memantina, en razón de su cinética rápida de bloqueo/desbloqueo, fuertemente dependiente del voltaje (en mayor grado que la del Mg^{2+}), no se retira del canal tan fácilmente como el Mg^{2+} en situaciones de despolarización prolongada, o lo que es lo mismo, en presencia de niveles altos de glutamato durante el fenómeno excitotóxico crónico. Se evita así la sobrecarga de Ca^{2+} asociada a la toxicidad neuronal ^{7,12}.

Por otro lado, estas características de bloqueo rápido dependiente del voltaje

parecen explicar también la menor incidencia de efectos psicotrópicos negativos de memantina en relación con otros antagonistas NMDA de mayor afinidad, como la fenciclidina ¹³.

FARMACOCINÉTICA

La memantina, administrada a dosis terapéuticas, se ajusta a una farmacocinética de tipo lineal. La biodisponibilidad por vía oral es prácticamente del 100%, alcanzándose el nivel plasmático máximo tras administración de dosis única a las 3-8 horas. El equilibrio estacionario tras la administración continuada del fármaco se alcanza a los 11-12 días de tratamiento, con un máximo en plasma que corresponde a unas 3-4 veces el alcanzado tras una dosis única. La absorción de memantina no parece verse afectada por la administración junto con alimentos.

El elevado volumen de distribución y el bajo índice de unión a las proteínas del plasma sugieren que la memantina experimenta una importante distribución a los tejidos del organismo. Atraviesa con facilidad y rapidez la barrera hematoencefálica, accediendo tanto al líquido cefalorraquídeo como a distintas zonas del tejido cerebral.

Se puede decir que la memantina prácticamente no experimenta procesos de biotransformación en el organismo, de manera que casi el 80% del fármaco circulante está presente como compuesto original. Los diversos metabolitos producidos no han demostrado poseer actividad antagonista de los receptores NMDA.

Como consecuencia de lo anterior, el 60-80% de la memantina se excreta inalterada por la orina, con una semivida de eliminación de 60-100 horas, y un 10-25% de la dosis se recupera en bilis y en heces. La excreción incluye procesos de secreción tubular, como se puede deducir a partir del cálculo del aclaramiento total renal del fármaco. Los cambios en el pH de la orina pueden hacer variar la eliminación de la memantina, en el sentido de que la alcalinización urinaria determina una reducción de hasta 7-9 veces en el índice de eliminación renal del medicamento. Las varia-

ciones en el flujo urinario pueden influir en la eliminación, pero la relevancia clínica de esta circunstancia parece ser menor ^{8, 10, 14}.

INDICACIONES

La utilización de la memantina se ha aprobado para el tratamiento de pacientes con EA moderadamente grave o grave.

Existen diversas publicaciones que refieren su uso para el tratamiento del coma cerebral, hemiplejia infantil, vejiga neurológica, enfermedad de Parkinson... ¹⁴, si bien ninguna de estas indicaciones ha sido aprobada en los países donde se ha comercializado el fármaco.

Por otra parte, entre 1995 y 2000 se han venido realizando ensayos clínicos en Europa, Japón y Estados Unidos evaluando el uso de la memantina en el tratamiento de la demencia asociada al SIDA, neuroprotección del nervio óptico, y dolor neuropático ⁷. El mecanismo de acción y el potencial neuroprotector de memantina sugieren resultados prometedores en la investigación de su empleo en la demencia asociada al SIDA, glaucoma, esclerosis múltiple, dolor crónico... ¹³.

POSOLÓGIA

La recomendación en cuanto a dosis máxima empleada en el tratamiento de la EA indica no sobrepasar los 20 mg diarios.

En cuanto a la pauta posológica, al haberse asociado en algún ensayo la rápida progresión del aumento de dosis con una mayor frecuencia e intensidad de los efectos adversos, se recomienda iniciar el tratamiento con 5 mg/díarios durante una semana, para aumentar semanalmente otros 5 mg en las dos semanas siguientes. Así, en la cuarta semana ya se establece la dosis de mantenimiento de 20 mg/día ^{8, 9}.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

La memantina está contraindicada en individuos con hipersensibilidad o alergia al medicamento.

Asimismo, en base a consideraciones farmacológicas y a la comunicación de

casos clínicos aislados, debe emplearse con precaución en pacientes epilépticos. Considerando la eliminación fundamentalmente renal de la memantina, la existencia de una función renal alterada puede hacer necesario un ajuste de dosis del medicamento. Esto no será preciso en caso de insuficiencia renal leve, pero sí en insuficiencia moderada, en cuyo caso no se recomienda superar una dosis diaria de 10 mg. El uso en la insuficiencia renal grave está desaconsejado, al no existir datos sobre la seguridad en este grupo de pacientes.

Teniendo en cuenta la influencia del pH urinario en la eliminación de memantina, es preciso controlar todas aquellas circunstancias que determinen una variación del pH hacia la alcalinidad. Los cambios dietéticos que propician este efecto, como puede ser la implantación de una dieta vegetariana, deben evitarse durante el tratamiento con memantina. El uso de antiácidos gástricos alcalinizantes debe efectuarse con precaución. Hay que tener en cuenta que ciertas patologías como la acidosis tubular renal (ATR) o las infecciones urinarias por enterobacterias del género *Proteus* pueden determinar también una alcalinización de la orina.

Puesto que en los ensayos clínicos realizados con objeto de determinar la eficacia y seguridad de la memantina se ha excluido sistemáticamente a los individuos con cardiopatías o hipertensión no controlada, es preciso extremar la precaución en la administración del medicamento a pacientes con estas características.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la administración de memantina a niños y adolescentes de menos de 18 años. Recordaremos que las dosis pediátricas publicadas corresponden a casos clínicos con indicaciones distintas y, en cualquier caso, no aprobadas por las autoridades sanitarias.

No se ha establecido tampoco la seguridad de memantina durante el embarazo, si bien los estudios en animales no han revelado teratogenicidad ni incidencia sobre la fertilidad femenina. Si acaso, sí se ha manifestado un riesgo potencial de disminución del crecimiento

intrauterino a niveles terapéuticos o ligeramente superiores a los terapéuticos. En consecuencia, no se debe utilizar en el embarazo salvo cuando sea estrictamente necesario.

No se sabe con seguridad si la memantina se excreta con la leche materna, aunque considerando el carácter lipófilo de la molécula es muy probable que así sea ^{8,9,10,11,14}.

INTERACCIONES

Puesto que la biotransformación hepática de la memantina es muy reducida, el medicamento presenta un escaso potencial de interacción farmacocinética a este nivel. Durante los ensayos clínicos realizados con memantina, no se han detectado interacciones con alimentos ni con los medicamentos siguientes: ácido acetilsalicílico, tocoferol, donepezilo, paracetamol, e hidrato de cloral.

La secreción tubular renal de la memantina comparte transportadores con amantadina, cimetidina, ranitidina, procainamida, quinidina, quinina, y nicotina; esto quiere decir que la administración concomitante de cualquiera de ellos y memantina puede aumentar los niveles plasmáticos de ésta, potenciando su toxicidad. Por otra parte, es probable que la administración conjunta de hidroclorotiazida y memantina determine una reducción del efecto diurético de la primera. Recordemos de nuevo que el empleo de medicamentos que determinen una alcalinización urinaria puede motivar un aumento de los niveles plasmáticos de memantina por reducción de su eliminación.

En cuanto a las interacciones farmacodinámicas, es preciso evitar el empleo conjunto de amantadina y memantina por el riesgo de psicosis farmacotóxica, dado que ambas ejercen una acción antagonista de los receptores NMDA y podrían potenciarse los efectos adversos a nivel de SNC. Aunque no existen datos publicados que lo confirmen, podría pensarse lo mismo de la asociación con el anestésico ketamina, y con el dextrometorfano. Se ha publicado un caso clínico comunicando el riesgo de la asociación de memantina y fenitoína. El mecanismo de acción induce a pensar que la memantina puede potenciar los

efectos de la L-dopa, agonistas dopamínicos y fármacos anticolinérgicos, mientras que puede reducir los de barbitúricos y neurolepticos. En cualquier caso, recientes estudios de combinación de memantina e inhibidores de la acetilcolinesterasa ^{23,24} no han confirmado dicha suposición, por lo que dichas recomendaciones de no asociación están basadas en consideraciones puramente teóricas.

La administración conjunta con agentes antiespásticos como el baclofeno o el dantroleno puede modificar sus efectos, haciendo necesario un ajuste de dosis ^{8,9,10,11}.

EFFECTOS ADVERSOS

Los efectos adversos recogidos en la base de datos de seguridad de uso de memantina fueron en su mayoría de intensidad leve a moderada; los más frecuentes, a los que corresponde una incidencia entre el 1-2%, fueron las alucinaciones, vértigo, cefalea, confusión y fatiga. Otros efectos adversos menos comunes fueron la ansiedad, cistitis, hipertensión muscular, aumento de la libido y vómitos.

La mayoría de efectos adversos se producen al inicio del tratamiento, y no parece existir un aumento de incidencia con la edad, ni tampoco en función del sexo.

Los ensayos clínicos y la experiencia en el empleo de memantina (teniendo en cuenta que se viene utilizando en Europa en los últimos 20 años) permitirían afirmar que la memantina es un fármaco bien tolerado. ^{8,9,22}

EFICACIA CLÍNICA

Existen varios ensayos clínicos que fueron diseñados con objeto de evaluar la eficacia y seguridad de memantina en el tratamiento de la demencia, ya sea de tipo Alzheimer; vascular; o mixta. El de Ditzler (1991), realizado en Alemania, incorpora a 66 pacientes aquejados de demencia leve a moderada, predominantemente de tipo vascular. En dicho ensayo, aleatorio a doble ciego frente a placebo, de seis semanas de duración, se evaluó el efecto de memantina a una dosis de 30 mg/día, valorando aspectos tanto cognitivos como de rea-

Los ensayos clínicos y la experiencia en el empleo de memantina (teniendo en cuenta que se viene utilizando en Europa en los últimos 20 años) permitirían afirmar que la memantina es un fármaco bien tolerado

lización de actividades cotidianas. El resultado fue positivo para memantina respecto a placebo en cuanto a mejoría en todos los ámbitos ¹⁵.

El ensayo de Görtelmeyer y Erbler (1992), también aleatorio a doble ciego frente a placebo y de 6 semanas de duración, se llevó a cabo en 88 pacientes afectados de demencia leve a moderada. Se utilizaron dosis de memantina de 20 mg/día, en un intento de valorar sus efectos empleando escalas globales, de actividades cotidianas, y pruebas de función motora; los resultados fueron favorables a memantina en todos los ámbitos testados ¹⁶.

Pantev y cols. (1993) realizaron otro ensayo de idénticas características aunque de 4 semanas de duración y con pacientes aquejados de demencia leve a moderada, comparando frente a placebo el tratamiento con memantina a dosis de 30 mg/día. La mejoría del tratamiento se manifestó tanto desde el punto de vista puramente sintomático (es decir, psicopatológico), como de comportamiento social y autonomía personal, reduciendo la carga del cuidador ¹⁷.

El ensayo de Winblad y Poritis (1999) es el primero que se lleva a cabo sobre pacientes con demencia severa; se evalúa la eficacia y seguridad de 10 mg diarios de memantina frente a placebo, durante 12 semanas. En este caso, los resultados fueron especialmente favorables en lo que se refiere a la autonomía y el desempeño de las actividades cotidianas en los pacientes tratados con memantina ¹⁸. En Estados Unidos, Reisberg y cols. (1999) efectúan un ensayo clínico

multicéntrico sobre pacientes con demencia tipo Alzheimer de moderada a severa. La comparación de un tratamiento con 20 mg/día de memantina frente a placebo durante 28 semanas, resultó favorable para la primera en cuanto a la progresión de los síntomas cognitivos y la capacidad de realización de actividades cotidianas ¹⁹.

Orgogozo y cols. (2002) publican los resultados de un ensayo aleatorio a doble ciego de 28 semanas de duración, comparando la administración de 20 mg/día de memantina frente a placebo sobre pacientes afectados de demencia vascular leve a moderada. Se evaluaron los efectos sobre la función cognitiva, registrándose una mejora significativa en los pacientes tratados con memantina frente al deterioro experimentado por los que recibieron placebo. Por otro lado, la mejora fue más pronunciada en pacientes con un grado más severo de demencia ²⁰.

Wilcock y cols. (2002) efectuaron un ensayo clínico de 28 semanas para comparar la eficacia de una dosis de 20 mg diarios de memantina frente a placebo en pacientes aquejados, como en el estudio anterior, de demencia vascular leve a moderada. Se demostró una mejora cognitiva con memantina utilizando escalas específicas para este ámbito, si bien se fracasó a la hora de reflejar dicha mejora a través de los resultados de las escalas de valoración global habitualmente utilizadas en la demencia tipo Alzheimer; esta circunstancia puede deberse a la distinta tasa de deterioro en la demencia vascular ²¹. Los siete ensayos clínicos descritos difieren en numerosos puntos, como el tipo de demencia y los criterios de caracterización de la misma, la dosis de memantina, la duración del ensayo o el tamaño de la muestra. Recientemente se ha publicado una revisión Cochrane ²² que trata de extraer conclusiones sobre la eficacia y seguridad del uso de memantina en distintos tipos de demencia (tipo Alzheimer; vascular; o mixta), a través de un meta-análisis de los datos aportados por los siete ensayos anteriores que, de todos los publicados sobre el tema, son los que se ajustan a

sus criterios de selección. Una vez procesados los datos, las conclusiones señalan que es probable que la memantina consiga una ligera mejoría en la función cognitiva de pacientes afectados de demencia leve a moderada ya sea de tipo vascular o mixto; es igualmente probable un efecto beneficioso y clínicamente significativo sobre la conducta, la afectividad y el humor. La información relativa al beneficio sobre las actividades cotidianas resulta aún limitada. El fármaco se tolera bien, con baja incidencia de efectos adversos, la mayoría de carácter leve o moderado.

Las implicaciones que, según esta revisión, se derivan para futuras investigaciones, es que se deben utilizar poblaciones mejor definidas, con mayor número de pacientes afectados por los tres tipos de demencia y con grados de afectación leve, moderada y severa, participando en ensayos de más de 6 meses de duración. La expresión de los resultados deberá incluir medidas de la calidad de vida del paciente, de la carga/autonomía respecto al cuidador, y de coste sanitario, ante el riesgo de que el fármaco simplemente retrase el deterioro sin aliviar la carga personal o social de la enfermedad. Para confirmar el efecto neuroprotector de la memantina ya demostrado en estudios preclínicos en animales, sería conveniente la realización de ensayos en los estadios tempranos de la enfermedad.

CONCLUSIONES

Hasta ahora los anticolinérgicos han constituido la única herramienta terapéutica en la EA, al ser los únicos de eficacia contrastada en la enfermedad leve a moderada. Si, como parecen

De confirmarse el efecto neuroprotector de la memantina, ésta reuniría las condiciones de fármaco sintomático y estabilizador de la enfermedad.

sugerir los ensayos con memantina, ésta resulta eficaz en la EA moderada a grave, se estaría cubriendo todo el espectro de la enfermedad.

Por otra parte, los anticolinérgicos sólo actúan sobre los síntomas de la enfermedad, sin incidir sobre los mecanismos etiopatogénicos de la misma. De confirmarse el efecto neuroprotector de la memantina, ésta reuniría las condiciones de fármaco sintomático y estabilizador de la enfermedad.

El objetivo fundamental del tratamiento de la EA es mejorar la calidad de vida de los pacientes a través del mantenimiento de su autonomía e independencia, lo que también reduce la carga del cuidador y el coste económico y social de la enfermedad. Es probable que la consecución de este objetivo implique la combinación de distintos fármacos que actúen sobre la función cognitiva, las habilidades motoras, la sociabilidad y la afectividad... Por el momento, se están realizando estudios de evaluación de tratamientos que combinan fármacos colinérgicos (inhibidores de la acetilcolinesterasa) con la memantina.

Arantza Viamonte.

NOMBRE	CÓDIGO NACIONAL	CARACTERÍSTICAS DE DISPENSACIÓN
Axura® 10 mg, 112 comp. con cubierta pelicular	822528	DH
Ebixa® 10 mg, 112 comp. con cubierta pelicular	832725	DH

BIBLIOGRAFÍA

1. El Manual Merck de diagnóstico y terapéutica 1999; 10ª edición española. Madrid: Harcourt España; 1999. 1399-1406.

2. Tarazona MV, Soler E, Faus MT, Cuenca A. Enfermedad de Alzheimer: Bases neurobiológicas y nuevas orientaciones terapéuticas. *Farm Clin* 1997; 14(8): 541-8.

3. Castro C, Louro A. Guía de manejo de las demencias. [en línea] [7 de abril de 2003]. Disponible en: <http://www.fisterra.com/guias2/demencias.htm>

4. Brañas F, Serra JA. Orientación y tratamiento del anciano con demencia. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2002; 26(3): 65-77.

5. Wilkinson D. Drugs for treatment of Alzheimer's Disease. *Int J Clin Pract* 2001; 55(2): 129-34.

6. Anónimo. Ginkgo e insuficiencia arterial periférica. *PAM* 2001; 25(241): 238-43.

7. Jain KK. Evaluation of memantine for neuroprotection in dementia. *Exp Opin Invest Drugs* 2000; 9(6): 1397-1406.

8. Axura. European Public Assessment Report (EPAR). Scientific Discussion CPMP 40531/01. Disponible en: <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/axura/094802en6.pdf>

9. Ebixa. European Public Assessment Report (EPAR). Scientific Discussion CPMP 1604/02. Disponible en: <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/ebixa/160402en6.pdf>

10. Community register of medicinal products for human use. Axura. Disponible en <http://pharmacos.eudra.org/F2/register/h218.htm>

11. Community register of medicinal products for human use. Ebixa. Disponible en <http://pharmacos.eudra.org/F2/register/h219.htm>

12. Danysz W, Parsons CG, Möbius HJ, Stöffler A, Quack G. Neuroprotective and symptomatological action of memantine relevant for Alzheimer's Disease: a unified glutamatergic hypothesis on

the mechanism of action. *Neurotox Res* 2000; 2: 85-97.

13. Parsons CG, Danysz W, Quack G. Memantine is a clinically well tolerated N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist: a review of preclinical data. *Neuropharmacology* 1999; 38: 735-67.

14. Drugdex Information System. MLCROMEDEX Inc. Englewood, Colorado. Volumen 15. (Edition expires 3/2003).

15. Ditzler K. Efficacy and tolerability of memantine in patients with dementia syndrome. A double-blind, placebo controlled trial. *Arzneimittelforschung* 1991; 41(8): 773-80.

16. Görtelmeyer R, Erbler H. Memantine in the treatment of mild to moderate dementia syndrome. A double blind placebo controlled study. *Arzneimittelforschung* 1992; 42(7): 904-13.

17. Pantev M, Ritter R, Görtelmeyer R. Clinical and behavioural evaluation in long-term care patients with mild to moderate dementia under memantine treatment. *Zeitschrift für Gerontopsychologie und Psychiatrie* 1993; 6(2): 103-17.

18. Winblad B, Poritis N. Memantine in severe dementia: results of the 9M-BEST study (benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). *Int J Geriatr Psychiatry* 1999; 14: 135-46.

19. Reisberg B, Windscheif U, Ferris SH, Stoeffler A, Moebius HJ, and the Memantine Study Group. Treatment of advanced Alzheimer's disease with memantine, an NMDA antagonist: results of a 6 month multicenter randomised controlled trial. Proceedings of the 39th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology; Dec 10-14, 2000. San Juan, Puerto Rico. 2000.

20. Orgogozo JM, Rigaud AS, Stöffler A, Möbius HJ, Forette F. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia. A Randomized, placebo-controlled trial (MMM 300). *Stroke* 2002; 33: 1834-9.

21. Wilcock G, Möbius HJ, Stöffler A et al. A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM 500). *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17(6): 297-305.

22. Areosa A, Sherriff F. Memantine for dementia (Cochrane Review). En: The Cochrane Library, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software.

23. Wenk GL, Quack G, Moebius HJ, Danysz W. No interaction of memantine with acetylcholinesterase inhibitors approved for clinical use. *Life Sci* 2000; 66(12): 1079-83.

24. Hartmann S, Möbius HJ. Tolerability of memantine in combination with cholinesterase inhibitors in dementia therapy. *Int Clin Psychopharmacol* 2003; 18(2): 81-5.

Centro de Información de Medicamentos

Directora

María Puy Pérez

Farmacéuticas

María Pilar Ardanaz

Eva Armendáriz

Mónica Godino

Arantza Viamonte

Teléfonos

948 22 48 05 - 948 22 16 16

Fax

948 22 70 77

e-mail

cimna@redfarma.org

Edita:

**Colegio Oficial de Farmacéuticos de Navarra. c/ Navas de Tolosa, 19-3º
31002 PAMPLONA**

Depósito legal:

NA-569/2003

Horario del CIM

Lunes a Viernes: de 7,30 h. a 14,30 h.
de 16,30 h. a 19,30 h.

Sábados: de 8 h. a 14h.