



También en este número:

Carisoprodol: un relajante muscular con riesgo de dependencia

pág. 7

bg

Memantina en la enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer es un problema sanitario muy importante que aumenta con el envejecimiento progresivo de la población y tiene una enorme repercusión familiar y social. Desgraciadamente, no obstante, no disponemos de un tratamiento curativo. Por tanto, las medidas de apoyo son esenciales. Algunos problemas asociados, como la agitación, la ansiedad, el insomnio y la depresión, pueden responder a fármacos. En los pacientes con enfermedad de Alzheimer ligera o moderada, los inhibidores de la acetilcolinesterasa, como el donepecilo, la rivastigmina o la galantamina tienen una eficacia modesta. En un 10% de los pacientes el tratamiento durante 6 meses puede frenar el deterioro de las funciones cognitivas, pero también da lugar a reacciones adversas (sobre todo digestivas) que pueden obligar a suspender su administración. Además, persisten las dudas sobre si este efecto se traduce en mejoras de la calidad de vida, efectos beneficiosos importantes para los pacientes, familiares y cuidadores, y sobre su relación coste/efectividad.^{1,2}

La hipótesis de que otros neurotransmisores diferentes de la acetilcolina podrían estar implicados en la enfermedad de Alzheimer condujo al desarrollo de los antagonistas del receptor NMDA (N-metil-D-aspartato) del glutamato, y en concreto de la memantina. Se ha sugerido que este receptor estaría implicado, en el hipocampo, en procesos de memoria y aprendizaje. La memantina (Axura®, Ebixa®), conocida desde los años setenta, es un derivado de la amantadina que se evaluó inicialmente en la enfermedad de Parkinson, se utilizó en el tratamiento de la espasticidad, y reciente-

mente se ha autorizado para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer moderadamente grave o grave.³

Una eficacia marginal

«Futuro del control del Alzheimer», «Mejora la capacidad cognitiva de pacientes con fases avanzadas de enfermedad de Alzheimer», «Eficaz en fase avanzada». Con estos titulares la prensa médica saludaba el lanzamiento de la memantina. No obstante, a diferencia de lo que se concluye en un *butlletí d'informació terapèutica* reciente,⁴ las pruebas disponibles no sugieren un efecto tan favorable. A continuación revisamos los datos de eficacia y seguridad.

En un ensayo clínico controlado con placebo, 252 pacientes con enfermedad de Alzheimer moderadamente grave o grave (escala MMSE de entre 3 y 14) fueron tratados durante 28 semanas con memantina (20 mg al día) o bien placebo.⁵ Las dos variables principales fueron las puntuaciones en sendas escalas, una de respuesta clínica global (CIBIC-plus, *Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input*), y otra de funcionalidad en actividades de la vida diaria (ADCS-ADLsev, *Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living Inventory*). En la escala CIBIC-plus, que empeoró en ambos grupos, el deterioro fue de 4,4 puntos con memantina, comparado con 4,7 con placebo. Es preciso puntualizar que esta diferencia de 0,3 puntos se refiere a una escala con un recorrido de 6 puntos, que

¿Medicina basada en pruebas? Los antidepresivos ISRS en niños

Una de las sorpresas del año 2003 ha sido la relativa a los efectos desfavorables de los antidepresivos ISRS en niños y adolescentes. En un número anterior nos hacíamos eco del riesgo de ideación y conducta suicida y de intentos de autólisis en niños tratados con ISRS o con venlafaxina (véase *Butll Groc* 2003;16:13-4). La señal inicial surgió de un ensayo clínico con paroxetina, pero la revisión del conjunto de los ensayos clínicos en niños y adolescentes con este fármaco y con otros ISRS condujo a que la agencia británica (MHRA) decidiera contraindicar casi todos los ISRS en menores de 18 años con depresión, porque su relación beneficio/riesgo en esta indicación se consideró desfavorable.

Pero se ve que las autoridades sanitarias y la comunidad científica no tuvieron a su disposición, y por tanto no pudieron examinar la totalidad de los datos. Recientemente, ha salido a la luz un documento interno confidencial de la compañía GlaxoSmithKline (GSK) en el que se aconsejaba a su personal que escondiera los hallazgos de dos ensayos clínicos con resultados desfavorables a la paroxetina en el tratamiento de la depresión en adolescentes.^{1,2} El primero de estos ensayos, realizado en Estados Unidos entre 1993 y 1996, mostró que la paroxetina no era más eficaz que un placebo.³ Los resultados del otro estudio, realizado en Europa, Sudamérica y otros países, indicaban que el antidepresivo era menos eficaz que placebo, lo que sugiere que la paroxetina empeora el curso de la enfermedad.

Estos hechos son muy inquietantes. No sólo generan preocupación sobre la falta de eficacia y el riesgo de

efectos adversos graves de los ISRS en niños y adolescentes, sino que de manera más general cuestionan la validez de los metanálisis y revisiones sistemáticas, que se basan casi por entero en datos publicados.

Efectivamente, se acaba de publicar un metanálisis sobre el tratamiento de la depresión en niños con ISRS, en dos partes: por un lado, se examinaron los ensayos clínicos publicados, y después se añadieron los no publicados, pero que eran conocidos por la MHRA.⁴ Excepto para la fluoxetina (que mostró una relación beneficio/riesgo aparentemente favorable), la adición de los ensayos clínicos no publicados al metanálisis indicó que paroxetina, sertralina, citalopram y venlafaxina tienen un efecto desfavorable.

Tras revisar la relación beneficio/riesgo de todos los ISRS para el tratamiento de la depresión mayor en menores de 18 años, la MHRA ha considerado que ésta es desfavorable para todos excepto para la fluoxetina. La FDA recomienda precaución en el uso de diez antidepresivos en niños y adultos. La legislación debería exigir que, cuando presentan una solicitud para hacer un ensayo clínico a un CEIC y a las autoridades sanitarias, los promotores se deberían comprometer a publicar los resultados. Éstos deberían poder ser analizados por expertos independientes, con el fin de garantizar que los posibles conflictos de intereses no distorsionen su interpretación.⁵ En la época de internet ya no es válido el argumento de que las revistas médicas aceptan difícilmente los ensayos clínicos «negativos» para publicación.

¹ Spurgeon D. BMJ 2004;328:422. <http://bmj.bmjournals.com/cgi/content/full/328/7437/422-a>

² Kondro W, Sibbald B. Can Med Assoc J 2004;170:783. <http://www.cmaj.ca/cgi/reprint/170/5/783.pdf>

³ Keller MB, Ryan ND, Strober M, et al. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2001;40:762-72.

⁴ Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P, Cottrell D, Cotgrove A, Boddington E. Lancet 2004;363:1341-45.

⁵ Garland EJ. Can Med Assoc J 2004;170:489-91. <http://www.cmaj.ca/cgi/reprint/170/4/489.pdf>

estos resultados se refieren sólo a pacientes que completaron el estudio, y que cuando los pacientes que se habían retirado o muerto fueron incluidos en los análisis, la diferencia no fue significativa ($p=0,06$). El deterioro en la puntuación de la escala ADCS-ADLsew también fue menos marcado con memantina, pero la diferencia también fue marginal. No hubo diferencias significativas entre los dos grupos en otras escalas utilizadas como variables, como el MMSE, la *Global Deterioration Scale* y el *Neuropsychiatric Inventory*. Si se considera la combinación de los resultados en tres escalas psicométricas, un 11% de los pacientes tratados con memantina y un 6% de los del grupo placebo presentaron respuesta clínica, pero sin significación estadística.^{6,4} Por otro lado, algunas limitaciones metodológicas dificultan la interpretación de estos resultados. En primer lugar, no se evaluaron de manera separada los pacientes con enfermedad moderadamente grave y los que presentaban una forma grave, de manera que no se puede garantizar que los dos grupos de tratamiento fueran comparables, porque los criterios para con-

siderar que un cambio es una respuesta clínica no son los mismos según la fase de la enfermedad. En segundo lugar, la tasa de retiradas fue muy elevada (33% con placebo y 23% con memantina). Además, no se especificaron los tratamientos sintomáticos asociados.

En otro ensayo clínico, en 404 pacientes con enfermedad de Alzheimer moderadamente grave o grave (escala MMSE de entre 5 y 14), se evaluó la combinación de memantina (20 mg al día) y donepecilo (5 a 10 mg al día) en comparación con donepecilo solo durante 24 semanas.⁷ Los tratados con la combinación mostraron una mejoría significativa, pero de pequeña magnitud, de la función cognitiva, determinada por la escala SIB (*Severe Impairment Battery*) y un menor deterioro de las actividades diarias (según la escala ADCS-ADL₁₉), en comparación con los que recibieron donepecilo solo. Aunque en los valores de las escalas consideradas por separado hubo diferencias significativas a favor de la combinación, no se informó sobre la tasa de pacientes que presentaron

respuesta clínica según la combinación de las escalas. En la publicación correspondiente tampoco se mencionó que se hubieran considerado por separado los pacientes con enfermedad moderadamente grave de los que presentaban formas graves. Tampoco se conocen los tratamientos sintomáticos asociados que recibieron los participantes.

En otro ensayo, de 3 meses de duración, en 167 pacientes con enfermedad de Alzheimer grave (MMSE <10) (82 pacientes) o de demencia de origen vascular (85 pacientes), se comparó memantina (10 mg al día) con placebo.^{4,8} Un análisis de subgrupos de los pacientes con enfermedad de Alzheimer mostró que un 61% de los tratados con memantina y un 26% de los del grupo placebo mejoraron según la combinación de dos criterios: mejoría del estado global (escala CGIC) y mejoría de la subescala de dependencia a la atención de la BGP (*Behavioural Rating Scale for Geriatric Patients*). El uso de esta subescala no validada y el hecho de que los pacientes no fueran estratificados según el tipo de demencia, hace difícil sacar conclusiones.

Efectos adversos neurológicos

La información clínica sobre los efectos adversos de la memantina procede de 2.863 pacientes tratados en ensayos clínicos. Un 11% de los pacientes suspendieron el tratamiento a causa de efectos adversos (los más frecuentes fueron sensaciones vertiginosas), en comparación con un 10% con placebo. En el conjunto de los pacientes tratados, a menudo a la dosis de 20 mg al día, los principales efectos adversos relacionados con el uso de memantina han sido los neurológicos. Se han descrito vértigo, cefalea, fatiga, confusión y alucinaciones, mientras que los casos de agitación han sido menos frecuentes que con placebo.⁴ Hay que tener en cuenta, no obstante, que estos efectos adversos tienen un valor relativo, porque en estos pacientes son difíciles de valorar.

Conclusión

La memantina, primer antagonista del receptor del NMDA aprobado para el tratamiento de la enfer-

medad de Alzheimer moderadamente grave o grave, tiene una eficacia marginal en las fases avanzadas. Los datos disponibles a partir de un número reducido de pacientes sugieren que produce sólo una pequeña disminución de la tasa de deterioro en las escalas globales, cognitivas y funcionales, y no se sabe si esto se traduce en cambios importantes de la calidad de vida ni qué resultados produce a más largo plazo. En las formas moderadas de la enfermedad de Alzheimer, en ausencia de ensayos clínicos comparativos, no se ha demostrado que la memantina sea más eficaz que los anticolinesterásicos, los cuales dan lugar a mejoras cognitivas modestas a cambio de efectos adversos gastrointestinales frecuentes. No obstante, la memantina podría ser una alternativa en pacientes que no toleran estos fármacos, porque su perfil de efectos adversos es diferente. Aunque en las formas graves de la enfermedad no se dispone de un tratamiento eficaz, con los datos disponibles no podemos considerar que la memantina cubra un vacío terapéutico ni que los resultados de los estudios sean esperanzadores a corto plazo.

Bibliografía

- 1 Gauthier S. CMAJ 2002;166:616-23.
<http://www.cmaj.ca/cgi/reprint/166/5/616.pdf>
- 2 Lanctôt KL, Herrmann N, Yau KK, et al. CMAJ 2003;169:557-64.
<http://www.cmaj.ca/cgi/reprint/169/6/557.pdf>
- 3 The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Committee for Proprietary Medicinal Products. European Public Assessment Report (EPAR). CPMP/1604/02. Londres, 13 de diciembre de 2002.
<http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/ebixa/ebixa.htm>
- 4 Anónimo. Butll Inf Ter DSSS 2003;15:35-8.
- 5 Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ. N Engl J Med 2003;348:1333-41.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=65616>
- 6 The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Committee for Proprietary Medicinal Products. Note for guidance on medicinal products in the treatment of Alzheimer's disease. Septiembre de 1997.
<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/055395en.pdf>
- 7 Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I. JAMA 2004;291:317-24.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=68757>
- 8 Winblad B, Poritis N. Int J Geriatr Psychiatry 1999;14:135-46.
<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/60500888>

bg

Carisoprodol: un relajante muscular con riesgo de dependencia

Hace ocho años informábamos que la piritildiona, un hipnosedante similar a los barbitúricos y componente de la especialidad Soñodor® en combina-

ción con la difenhidramina, se asociaba a un riesgo elevado de agranulocitosis y de lesiones cutáneas graves.¹ Posteriormente, fue retirada del

mercado por recomendación de la Comisión Nacional de Farmacovigilancia y actualmente la especialidad Soñodor® sólo contiene difenhidramina.

Últimamente hemos recibido consultas de casos de dependencia grave asociada al uso de **carisoprodol**. El carisoprodol es un hipnosedante, desarrollado como relajante muscular, que está comercializado en España en monoterapia (MioRelax®), en combinación con propifenazona (Flexagil®), y en combinación con paracetamol (Relaxibys®). Es metabolizado a un metabolito activo, el meprobamato, que se ha relacionado con su potencial de abuso.² También se han descrito casos de intoxicación mortal por este fármaco.³ Aunque es un medicamento de prescripción obligatoria, a menudo se dispensa sin receta.

Otro relajante muscular del mismo grupo, el **metocarbamol**, también está disponible en nuestro mercado farmacéutico en monoterapia (Robaxin®), y en combinación con paracetamol (Robaxisal compuesto®). Aunque el riesgo de adicción asociado al uso de metocarbamol parece ser menor, siempre existe la posibilidad, sobre todo en personas con antecedente de abuso de fármacos sedantes o hipnóticos.⁴ Al revisar las cifras de consumo de estos dos fármacos, hemos

comprobado su sorprendente evolución (véase la figura 1).

Los hipnóticos no barbitúricos como el meprobamato, la glutetimida y los citados cayeron en desuso en los años sesenta cuando aparecieron las benzodiacepinas. Éstas tienen un margen terapéutico mucho más amplio, menor tendencia a producir dependencia y menor potencial suicida. Por tanto, hay que evitar el uso de estos fármacos, que, desde hace casi 40 años, no tienen lugar en terapéutica. También sería conveniente que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) considerara su retirada del mercado.

Bibliografía

- 1 Anónimo. Butll Groc 1996;9:6-7.
<http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg92.96c.pdf>
- 2 Reeves RR, Parker JD. J Am Osteopath Assoc 2003; 103:75-80.
- 3 Davis GG, Alexander CB. South Med J 1998;91:726-30.
- 4 Preston KL, Guarino JJ, Kirk WT, Griffiths RR. J Pharmacol Exp Ther 1989;248:1146-57.

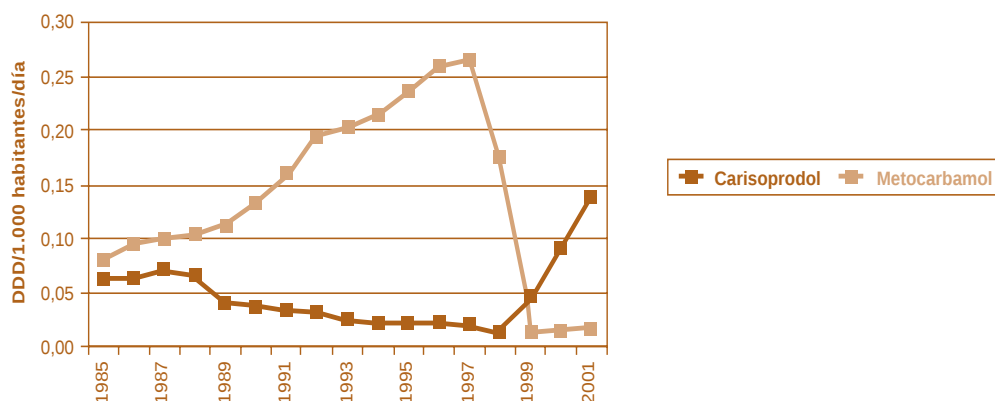


Figura 1. Consumo de carisoprodol y metocarbamol en España entre 1985 y 2001.

Director Joan-Ramon Laporte.

Comité de redacción C Aguilera, A Agustí, M Bosch, I Danés, R Llop.

Comité editorial JM Arnau, D Capellà, JM Castel, G Cereza, E Diogène, A Figueras, I Fuentes, L Ibáñez, JR Laporte, C Pedrós, A Vallano, X Vidal.

Fundació Institut Català
de Farmacologia



© Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospital Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 428 30 29. Fax 93 489 41 09. <http://www.icf.uab.es>. La Fundació Institut Català de Farmacologia es independiente de los laboratorios farmacéuticos y de las administraciones sanitarias. No tiene finalidades de lucro y promueve un uso óptimo de los medicamentos.

Los artículos y notas publicados en Butlletí Groc no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin autorización escrita.

ISSN 0214-1930 - Dipòsit legal: B-20.962-88

Suscripciones. España, 17,50 €; extranjero 18,75 €.

Las peticiones de suscripción de estudiantes, que son gratuitas, deben dirigirse a la Fundació Institut Català de Farmacologia (adjuntando fotocopia del carnet de estudiante).

El Butlletí Groc es miembro de:



Hi ha una versió d'aquest butlletí en català. Si desitgeu rebre informació de manera regular en català, comuniquem-ho a la Fundació Institut Català de Farmacologia.