

VADEMECUM INTERNACIONAL (Tema especializado): AMANTADINA

DESCRIPCION

La amantadina es un antivírico sintético utilizado en la profilaxis y tratamiento de la influenza A en el que posteriormente se descubrieron propiedades antiparkinsonianas. Se utiliza en las poblaciones de alto riesgo para prevenir el contagio con el virus. Aunque la amantadina inhibe la replicación de todos los virus de la influenza A, no es un sustituto de la vacuna.

Mecanismo de acción: no se conocen muy bien los mecanismos de los efectos farmacológicos de la amantadina. Como antiparkinsoniano, la amantadina parece potenciar las respuestas dopaminérgicas del SNC, liberando dopamina y norepinefrina de sus lugares de almacenamiento e impidiendo su recaptación. Aunque la amantadina es mucho menos potente que la levodopa en el tratamiento del Parkinson, puede ofrecer alguna ventaja en pacientes en los que la respuesta terapéutica al levodopa ha disminuido. Aunque tiene una débil actividad anticolinérgica, puede ocasionar algunos efectos secundarios relacionados con esta actividad.

Como antivírico, la amantadina parece actuar bloqueando la desagregación de la cápsula de la partícula vírica que por lo tanto no puede trasladar su ácido nucleico al huésped. Al parecer, el fármaco impide la fusión de la cubierta del virión con la membrana vacuolar. La amantadina también interfiere con la penetración del virus a través de la membrana celular. Para prevenir la infección viral, el fármaco debe ser administrado antes de la exposición al virus, si bien su administración en las 24/48 horas desde el comienzo de los síntomas reduce la duración del episodio gripal.

Farmacocinética: la amantadina se absorbe por vía oral de forma rápida y completa. La biodisponibilidad oscila entre el 86 y 90%. Las concentraciones plasmáticas máximas se consiguen a las 2-4 horas de la administración y la situación de equilibrio se obtiene a los 2-4 días. La amantadina atraviesa la barrera hematoencefálica y la placenta y se distribuye ampliamente por todo el organismo. El 90% de la dosis administrada se elimina en la orina por filtración glomerular y secreción tubular. La semivida de eliminación en los sujetos con la función renal normal es de 11 a 15 horas pero puede llegar a los 7-10 días en los pacientes con insuficiencia renal. En los ancianos, la semivida de eliminación aumenta a 24-30 horas. La acidificación de la orina aumenta la excreción renal. Sólo una pequeña fracción de la amantadina es eliminada por diálisis.

INDICACIONES Y POSOLOGIA

Tratamiento de la influenza tipo A:

- Adultos < 65 años: 200 mg /día por vía oral en una o dos administraciones iniciando el tratamiento tan pronto se observen síntomas y continuando el tratamiento 24 a 48 horas después de que estos desaparezcan [1].
- Ancianos: 100 mg una vez al día, tan pronto aparezcan los síntomas.
- Niños: ≥ 10 años: 5 mg/kg/día en dos administraciones. No exceder 200 mg/día.

El CDC recomienda 100 mg dos veces al día en niños de más de 40 kg de peso y una dosis de 5 mg/kg en dos administraciones en niños de < de 40 kg

Profilaxis de la gripe:

- Adultos < 65 años: 200 mg/día en una o dos administraciones tan pronto empiece la exposición al virus, continuando el tratamiento durante los 10 días siguientes a la exposición. El tratamiento profiláctico puede extenderse hasta 90 días si no hay vacuna de la gripe disponible
- Adultos con SIDA y adolescentes: el CDC recomienda 100 mg de amantadina dos veces al día [2]
- Niños > 10 años: 5 mg/kg/día en dos administraciones. No exceder 200 mg/día.
- Niños de 1 a 9 años: el CDC recomienda 5 mg/kg/día en dos administraciones hasta un máximo de 150 mg/día.
-

Tratamiento de Parkinson idiopático:

- Adultos: 100 mg dos veces al día. Si los pacientes están tratados con otro fármaco antiparkinsoniano, la dosis se puede reducir a 100 mg/día
- Ancianos: 100 mg una vez al día pudiéndose incrementar a 100 mg dos veces al día

Tratamiento de la fatiga asociada a la esclerosis múltiple:

- Adultos: 200 mg una vez al día o 100 mg dos veces al día
-

Tratamiento del síndrome neuroléptico maligno:

- Adultos: existen casos documentados [3] de pacientes con síndrome neuroléptico maligno que fueron tratados con 100 mg dos veces al día durante tres semanas y que mostraron una marcada mejoría

No es necesario reajustar las dosis en los pacientes con disfunción hepática. Por el contrario, si existe insuficiencia renal, las dosis se deben reducir de acuerdo con los siguientes criterios

- CrCl > 50 ml/min: no es necesario reajuste de la dosis
- CrCl 30—50 ml/min: 200 mg el primer día, reduciendo seguidamente la dosis a 100 mg/día
- CrCl 15—29 ml/min: 100 mg el primer día, reduciendo seguidamente la dosis 100 mg en días alternos
- CrCl < 15 ml/min o hemodiálisis intermitente: 200 mg una vez a la semana

CONTRAINDICACIONES

La amantadina está contraindicada en pacientes con alergia conocida al fármaco o la rimantadina, un fármaco parecido a la amantadina con el podría haber reacciones cruzadas de hipersensibilidad. Los pacientes con eczema o rashes deben ser tratados con precaución. En algunos casos la amantadina puede agravar esta condición.

La amantadina se deberá utilizar con precaución en los pacientes con insuficiencia renal. Los ancianos requieren un reajuste de la dosis ya que en ellos el fármaco se elimina más lentamente. En los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, hipotensión ortostática o edema periférico deben ser tratados con precaución: la amantadina puede empeorar su condición. El edema periférico inducido por la amantadina puede ir precedido o acompañado de livedo articulares y puede requerir una reducción de la dosis o la discontinuación del tratamiento.

La amantadina puede empeorar los problemas mentales asociados a las psicosis, pudiendo producirse alucinaciones, confusión y pesadillas. En los pacientes con Parkinson tratados con amantadina, la discontinuación abrupta del tratamiento puede ocasionar un efecto rebote con aparición de rigidez, confusión o parálisis bulbar

La amantadina está clasificada dentro de la categoría de riesgo C en el embarazo. No existen estudios clínicos controlados que demuestren la seguridad de este fármaco en el embarazo y, por consiguiente, se utilizará solo en aquellos casos en que los beneficios superen ampliamente los riesgos potenciales para el feto. La amantadina se excreta en la leche materna y su uso deberá ser evitado durante la lactancia. No se ha establecido la eficacia y seguridad de la amantadina en niños pequeños y neonatos.

Debido a sus efectos anticolinérgicos la amantadina puede ocasionar midriasis. No se debe administrar a pacientes con glaucoma. La amantadina deberá usarse con precaución en pacientes con disfunción hepática. Se observado en algunos casos aumentos de las transaminasas en pacientes tratados con amantadina

INTERACCIONES

No se debe consumir etanol durante un tratamiento con amantadina por el posible aumento de efectos secundarios sobre el sistema nervioso central: vértigo, mareos, confusión, desmayos e hipotensión ortostática.

Aunque no se conoce con exactitud el mecanismo de acción de la amantadina, parece ser que potencia la acción de la dopamina. Dado que las butirofenonas (como el doperidol, haloperidol, etc.), la metoclopramida, las fenotiazinas y tioxantenos son agonistas dopaminérgicos, estos fármacos se deben evitar en los pacientes tratados con amantadina.

Se ha comunicado un empeoramiento del Parkinson en pacientes tratados con tioridazina y amantadina. Debido a sus efectos sobre los terminales centrales nerviosos, la amantadina puede potenciar los efectos del L-dopa. El uso concomitante con la hidroclorotiazida o triamterene puede reducir el aclaramiento renal de la amantadina con el correspondiente aumento de su toxicidad y/o efectos secundarios.

La amantadina interfiere con la secreción tubular del trimetoprim y viceversa. En un caso se ha comunicado confusión mental en un paciente tratado con amantadina y trimetoprim-sulfametoxazol. De igual forma, la administración de quinina o quinidina reduce el aclaramiento renal de la amantadina, pudiendo aumentar los efectos tóxicos del fármaco.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas observadas con la amantadina se refieren sobre todo al sistema nervioso central y ocurren en menos del 5% de los casos. Los más frecuentes son mareos, ansiedad, incoordinación, insomnio y nerviosismo. Estos efectos pueden aparecer a las pocas horas después de la primera dosis o después de varias semanas de tratamiento. Aunque suelen ser ligeros o moderados, pueden empeorar en particular en los pacientes de la tercera edad.

Otros efectos sobre el sistema nervioso central comunicados durante el uso de la amantadina en un 1% a 5% de los casos son cefaleas, irritabilidad, depresión, pesadillas, ataxia, confusión, amnesia, fatiga y alucinaciones. Menos son frecuentes psicosis, debilidad, amnesia e hiperkinesia. En muy raras ocasiones se ha asociado la amantadina a un aumento de convulsiones, idea de suicidio y síndrome neuroléptico maligno,

Durante el tratamiento crónico con amantadina puede producirse hipotensión ortostática, edema periférico y fallo cardíaco congestivo.

Los efectos adversos gastrointestinales incluyen náusea / vómitos en el 5—10% de los pacientes, y con menor frecuencia diarrea, constipación, anorexia y xerostomía. Es probable que estas reacciones adversas se deban a los efectos anticolinérgicos del fármaco.

La mayor parte de estas reacciones adversas son ligeras o moderadas, no obligan a discontinuar el tratamiento y desaparecen al discontinuar la medicación. Son más frecuentes en los ancianos.

Es frecuente la livedo articularis (hasta un 5% de los pacientes) en los sujetos con Parkinson tratados con amantadina. Esta reacción adversa puede aparecer 1 mes o más tarde después de iniciarse el tratamiento y se cree que es debida a una permeabilidad anormal asociada a una vasoconstricción periférica con disminución de la temperatura de la piel. Puede ser necesaria la discontinuación del tratamiento o, al menos, la reducción de la dosis.

Se ha comunicado ocasionalmente una opacidad difusa y blanquecina de la córnea en pacientes tratados con amantadina. Este efecto adverso se resuelve espontáneamente a las pocas semanas después de discontinuar el tratamiento. Otros efectos secundarios oftálmicos incluyen edema de la córnea, fotosensibilización y parálisis del nervio óptico.

PRESENTACIONES

- AMANTADINA BELMAC 100 MG 20 CAPSULAS
- AMANTADINA LLORENTE 100 MG 20 CAPSULAS

REFERENCIAS

- Jefferson TO, Demicheli V, Deeks JJ, Rivetti D. Amantadine and rimantadine for preventing and treating influenza A in adults. Jefferson TO, Demicheli V, Deeks JJ, Rivetti D *Cochrane Database Syst Rev* 2000 :2 CD001169
- Factor SA, Molho ES. Transient benefit of amantadine in Parkinson's disease: the facts about the myth. *Mov Disord* 1999 May 14;3 515-7
- Huber TJ, Dietrich DE, Emrich HM. Possible use of amantadine in depression. *Pharmacopsychiatry* 1999 Mar 32:2 47-55
- Zimmerman RK, Ruben FL, Ahwesh ER. Influenza, influenza vaccine, and amantadine/rimantadine. *J Fam Pract* 1997 Aug 45:2 107-22;
- Greulich W, Fenger E. Amantadine in Parkinson's disease: pro and contra. *J Neural Transm Suppl* 1995 46: 415-21
- Danielczyk. Twenty-five years of amantadine therapy in Parkinson's disease. *W J Neural Transm Suppl* 1995 46: 399-405
- Guay DR. Amantadine and rimantadine prophylaxis of influenza A in nursing homes. A tolerability perspective. *Drugs Aging* 1994 Jul 5:1 8-19
- de Roin S, Winters S. Amantadine hydrochloride: current and new uses *J Neurosci Nurs* 1990 Oct 22:5 322-5
- Oxford JS, Galbraith A. Antiviral activity of amantadine: a review of laboratory and clinical data. *Pharmacol Ther* 1980 11:1 181-262
- Información adicional