

Serie

# Síndrome Pseudobulbar

## Uso de Dextrometorfano/Quinidina en Adultos con Afecto Pseudobulbar

Drugs  
75(1):83-90, Ene 2015

Comentario crítico  
Dr. José Luis Etcheverry



# Uso de Dextrometorfano/Quinidina en Adultos con Afecto Pseudobulbar

La combinación de dextrometorfano/quinidina en dosis fijas utiliza la quinidina para inhibir el metabolismo del dextrometorfano, lo que permite alcanzar altas concentraciones plasmáticas de esta droga sin requerir una dosis elevada. Esta combinación parece ser eficaz en el tratamiento del afecto pseudobulbar en pacientes con trastornos neurológicos diversos.

## Introducción

El afecto pseudobulbar (ASB) o labilidad emocional es un cuadro que se caracteriza por la presencia de una expresión emocional exagerada o inapropiada en relación con el contexto y que cursa típicamente con episodios de risa y de llanto. Se asocia con trastornos neurológicos que involucran daño cerebral, tales como accidente cerebrovascular (ACV), lesión cerebral traumática, esclerosis múltiple (EM), esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson. El término pseudobulbar se refiere al síndrome del mismo nombre, que involucra un daño en las vías corticobulbares. Los estallidos emocionales del ASB pueden causar vergüenza, ansiedad y depresión, y con frecuencia afectan la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS).

El dextrometorfano es un agonista de los receptores sigma-1, los cuales se encuentran en áreas del cerebro relacionadas con la coordinación de las emociones. Los primeros estudios que investigaron el uso de esta droga para el tratamiento de los trastornos neurocognitivos la utilizaron como monoterapia y resultaron ser poco eficaces, lo cual se atribuyó al rápido metabolismo de la droga que evita que ésta atraviese eficazmente la barrera hematoencefálica. El dextrometorfano se metaboliza a su metabolito activo principal mediante la acción del sistema enzimático citocromo P450 (específicamente, la enzima CYP2D6). No obstante, dicho metabolismo puede ser inhibido por el uso simultáneo de quinidina, un inhibidor competitivo de la CYP2D6. La quinidina en dosis bajas aumenta la concentración plasmática de dextrometorfano y permite el uso de dosis más bajas de este último. Actualmente, en los EE.UU. y en Europa se dispone de una cápsula para uso por vía oral en dosis fija que combina ambos fármacos y que ha sido aprobada para el tratamiento del ASB.

El presente trabajo se propuso llevar a cabo una revisión acerca de la farmacología, la eficacia clínica y la tolerabilidad asociada con el uso de dextrometorfano/quinidina en el tratamiento del ASB.

## Farmacodinamia

El dextrometorfano es un agonista de los receptores sigma-1 y un antagonista no competitivo de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). Además, la droga tiene afinidad por los transportadores de serotonina y por los receptores de serotonina 5-HT<sub>1B/D</sub>, y ha demostrado inhibir la captación sinaptosomal, tanto de serotonina como de noradrenalina. Se estima que el dextrometorfano modularía la neurotransmisión glutamatérgica y monoaminérgica (incluida la serotonina), así como la función de los canales iónicos. El mecanismo de acción específico de la droga en la ASB aún se desconoce, pero parece estar relacionado con sus efectos sobre los receptores sigma-1.

Un estudio pequeño (n = 12) de 6 meses de duración, en el que se utilizó dextrometorfano/quinidina en dosis de 30/30 mg, dos

veces por día (v/d), en pacientes con ASB, informó una mejoría tanto en las respuestas conductuales como en los parámetros electrofisiológicos. Otra investigación pequeña (n = 18) también comunicó resultados favorables para el uso de dicha combinación por 2 a 9 meses.

Por otra parte, si bien el potencial de abuso, tolerancia y dependencia física del dextrometorfano aún no ha sido estudiado en forma sistemática, un estudio pequeño (n = 8) sugirió que el pretratamiento con quinidina reduciría el potencial de abuso del dextrometorfano.

El uso de quinidina ha sido asociado con prolongación del intervalo QT e incremento en el riesgo de arritmia ventricular en pacientes con fibrilación auricular o aleteo. No obstante, esta asociación ha sido observada con dosis altas de quinidina. Si bien la combinación de dextrometorfano/quinidina tendría potencial para prolongar el intervalo QT de forma dependiente de la dosis, esta asociación no ha sido observada con las dosis recomendadas (20/10 mg o 30/10 mg, dos v/d). De todos modos, el intervalo QT debería ser evaluado al iniciar el tratamiento con dextrometorfano/quinidina en todo paciente con incremento en el riesgo de prolongación del intervalo QT.

## Farmacocinética

La exposición al dextrometorfano se incrementa alrededor de 20 veces luego de la administración simple o repetida de dextrometorfano/quinidina en dosis de 30/10 mg, en comparación con el dextrometorfano como monoterapia. La concentración plasmática máxima de dextrometorfano y quinidina se alcanza alrededor de las 3 a 4 horas y a las 2 horas, respectivamente, luego de la administración repetida de dextrometorfano/quinidina en dosis de 20/10 mg o 30/10 mg. La combinación puede administrarse sin relación con las comidas, dado que los alimentos no alteran significativamente la exposición a ninguna de las drogas.

El dextrometorfano es rápidamente metabolizado por la CYP2D6 a su metabolito principal, el dextrorfano, el cual es glucuronizado velozmente y eliminado por vía renal. Se estima que, cuando la quinidina está presente, la eliminación del dextrometorfano estaría mediada por el metabolismo oxidativo dependiente del CYP3A4. Por otra parte, la quinidina se metaboliza por el CYP3A4 en numerosos metabolitos, de los cuales la 3-hidroxiquinidina es el principal, que conserva el 50% o más de la actividad farmacológica de la droga original, en términos de prolongación del intervalo QT y otros efectos cardíacos. La eliminación renal de la quinidina se produce mediante filtración glomerular y secreción tubular activa.

En pacientes con insuficiencia renal o hepática leve a moderada, la administración de dextrometorfano/quinidina en dosis de 30/30 mg, dos v/d, obtuvo un perfil farmacocinético similar al alcanzado en controles sanos. Por lo tanto, no se requiere ajuste

de la dosis en estos pacientes; no obstante, es necesario vigilar la aparición de efectos adversos, particularmente en aquellos con insuficiencia hepática moderada. La droga no ha sido evaluada en la insuficiencia renal o hepática grave.

Dado que el dextrometorfano es metabolizado por la CYP2D6, los polimorfismos de esta enzima pueden influir sobre el metabolismo de la droga. En metabolizadores lentos de la CYP2D6, la quinidina no influye sobre la eficacia de dextrometorfano/quinidina y no se requieren ajustes de dosis. En cambio, los metabolizadores ultrarrápidos pueden llegar a tener concentraciones de dextrometorfano subterapéuticas con las dosis habituales, por lo que se requerirá un incremento de la dosis si la respuesta clínica es inadecuada.

### Interacciones farmacológicas potenciales

Dado que la quinidina inhibe a la CYP2D6, en pacientes tratados con dextrometorfano/quinidina debería evitarse la administración concomitante de fármacos que son sustrato de dicho citocromo, con especial precaución en aquellos que prolongan el intervalo QT (de hecho, la tioridazina está contraindicada). Asimismo, dado que la quinidina es metabolizada por el CYP3A4, el uso concomitante de drogas que inhiben o inducen este citocromo podría aumentar o disminuir la concentración plasmática de quinidina; los inhibidores fuertes o moderados del CYP3A4 deben ser evitados debido al posible aumento en el riesgo de prolongación del intervalo QT.

Asimismo, el uso concomitante de drogas serotoninérgicas puede incrementar el riesgo de síndrome serotoninérgico en pacientes tratados con dextrometorfano/quinidina. A su vez, se contraindica el uso simultáneo (o en las últimas 2 semanas) de inhibidores de la monoaminoxidasa y no se recomienda el empleo de antidepresivos tricíclicos ni de inhibidores de la recaptación de serotonina. Si bien tanto el dextrometorfano como la memantina son antagonistas del receptor NMDA, la administración simultánea de dextrometorfano/quinidina y memantina no se asoció con interacciones farmacodinámicas clínicamente significativas. Por último, el alcohol podría incrementar el riesgo de efectos adversos, por lo que su consumo debe ser estrechamente vigilado.

### Eficacia terapéutica

El ensayo STAR fue un estudio aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo, llevado a cabo con adultos de entre 18 y 80 años con diagnóstico de ELA, EM o probable EM, y síntomas clínicamente significativos de ASB. Los pacientes recibieron 20/10 mg o 30/10 mg de dextrometorfano/quinidina, dos v/d, o placebo por 12 semanas. Los participantes que completaron esta fase fueron elegibles para un período de extensión abierto de 12 semanas durante el cual recibieron 30/10 mg de dextrometorfano/quinidina, dos v/d.

En dicho ensayo, el tratamiento implementado fue eficaz para reducir el número de episodios de ASB. A las 12 semanas, ambas dosificaciones de la combinación (20/10 mg y 30/10 mg) consiguieron reducir significativamente el número diario de episodios, en comparación con el placebo. Ambas estrategias de dosis redujeron la tasa de episodios en un 76.3% (20/10 mg) y un 75.3% (30/10 mg) desde el nivel basal. Asimismo, la combinación obtuvo un rápido comienzo de acción, con un número significativamente mayor de pacientes del grupo que recibió la combinación (frente al placebo) que experimentó una disminución del 30% desde el nivel basal en la tasa de episodios de ASB luego de la primera semana de tratamiento. En las semanas 2, 4, 8 y 12, la tasa semanal de episodios se redujo significativamente con ambas dosificaciones en estudio, en comparación con el placebo, y se registró un mayor número de

días libres de episodios con dextrometorfano/quinidina que con placebo, con excepción del grupo tratado con 20/10 mg en la semana 2. Las tasas de remisión del ASB también resultaron significativamente más altas con ambas dosis de la combinación que con placebo. Además, ambas dosificaciones de dextrometorfano/quinidina mejoraron significativamente la gravedad de los síntomas de ASB en relación con el placebo. En términos de la CVRS, la combinación de dextrometorfano/quinidina en dosis de 30/10 mg, a diferencia de la otra dosificación, mejoró significativamente los dominios correspondientes a desempeño social y salud mental; no obstante, ninguna de las dos dosificaciones estudiadas mejoró los dominios asociados con desempeño físico, vitalidad, dolor corporal y salud general, en comparación con el placebo. Por último, la administración de 30/10 mg de dextrometorfano/quinidina también demostró ser eficaz en el largo plazo. En otro orden, el ensayo PRISM II es un estudio abierto, de 12 semanas de duración, llevado a cabo en adultos con síntomas de ASB secundarios a ACV, lesión cerebral traumática o demencia. Este ensayo aún se encontraba en progreso al momento de publicarse el presente trabajo, aunque ya se contaba con información disponible de la cohorte de pacientes con demencia. En esta cohorte, la combinación de dextrometorfano/quinidina disminuyó la gravedad de los síntomas de ASB, además de reducir el número de episodios semanales de ASB y de producir mejorías significativas en la CVRS.

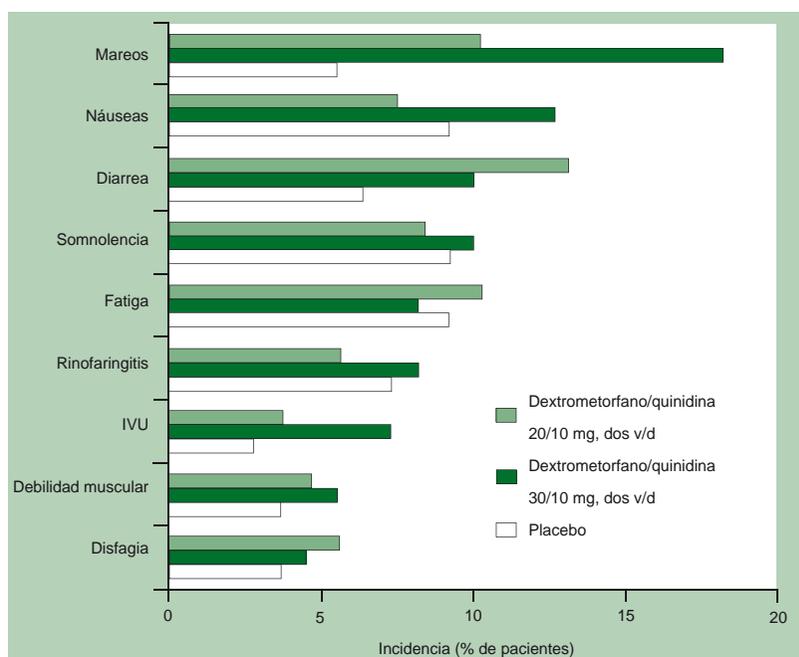
### Tolerabilidad

La administración de dextrometorfano/quinidina en dosis de 30/10 mg y de 20/10 mg, dos v/d, generalmente fue bien tolerada en adultos con ASB y ELA, EM o demencia, tanto en el estudio STAR como en el PRISM II. La mayoría de los efectos adversos fueron de gravedad leve a moderada.

En el ensayo STAR, alrededor del 80% de los pacientes experimentaron efectos adversos, aunque la incidencia de aquellos considerados relacionados con el tratamiento fue del 34.6% y del 39.1% con dextrometorfano/quinidina en dosis de 20/10 mg y 30/10 mg, dos v/d, respectivamente. En el grupo placebo, este porcentaje fue del 26.6%. Los efectos adversos que se produjeron con mayor frecuencia y con una incidencia numéricamente superior con dextrometorfano/quinidina que con placebo fueron mareos, náuseas, diarrea, somnolencia, fatiga, rinitis, infección de las vías urinarias, debilidad muscular y disfagia. La tasa de interrupción del tratamiento debido a los efectos adversos fue 5.2 y 3.1 veces mayor con dextrometorfano/quinidina en dosis de 20/10 mg y 30/10 mg, dos v/d, respectivamente, que con placebo. Se informó la presencia de efectos adversos graves en menos del 10% de los pacientes de cada grupo de tratamiento, aunque se consideraron posiblemente relacionados con la estrategia terapéutica en sólo 2 pacientes que recibieron 20/10 mg de dextrometorfano/quinidina. No se observó descompensación aguda de la función respiratoria específicamente asociada con el uso de la combinación en estudio.

La combinación de dextrometorfano/quinidina fue generalmente bien tolerada en el período de extensión de 12 semanas del ensayo STAR. Los efectos adversos se presentaron con una incidencia del 73.5%. De este porcentaje, un 28.1% fue considerado relacionado con el tratamiento. Sólo un 5.5% de los pacientes presentó efectos adversos graves y en un 4.3% de los casos llevaron a la interrupción del tratamiento.

En la cohorte formada por personas con demencia del ensayo PRISM II, el 11.9% de los pacientes experimentó efectos adversos posiblemente relacionados con el tratamiento; ninguno de los efectos adversos graves fue considerado relacionado con la terapia. Los efectos adversos más comunes fueron cefaleas, infección de



**Figura 1.** Perfil de tolerabilidad de dextrometorfano/quinidina por vía oral en el ensayo STAR de 12 semanas. Eventos adversos más frecuentes (incidencia > 5% en cualquier grupo) con una incidencia numéricamente mayor con la droga en estudio que con placebo. IVU: infección de las vías urinarias; v/d, veces por día.

las vías urinarias y diarrea. El 12.7% de los pacientes debió interrumpir el tratamiento a causa de los efectos adversos.

### Dosificación y administración

Para el tratamiento de los adultos con ASB, la dosis inicial recomendada de dextrometorfano/quinidina es de 20/10 mg, una v/d en la mañana durante la primera semana, dosis que se incrementa a 20/10 mg, dos v/d, en las siguientes 3 semanas. Si se alcanza una respuesta adecuada, debe mantenerse esta dosificación. En cambio, si la respuesta no es adecuada, se aconseja un incremento de dosis a 30/10 mg, dos v/d. Se han informado casos de abuso de dextrometorfano, sobre todo entre adolescentes, por lo que se debe vigilar la presencia de síntomas de abuso durante el tratamiento. Por último, la combinación de dextrometorfano/quinidina está contraindicada en numerosas poblaciones, por lo que debe consultarse cuidadosamente la información brindada por el fabricante local acerca del uso de dextrometorfano/quinidina en adultos con ASB.

### Conclusiones

Según la información obtenida en el ensayo STAR, la combinación de dextrometorfano/quinidina en dosis de 20/10 mg y de 30/10 mg, dos v/d, reduce la tasa de episodios de ASB y mejora la gravedad de la afección en adultos con ELA o EM. El período de extensión de dicho estudio avala la continuidad de la eficacia de la combinación en el largo plazo. Además, la reducción del número de episodios de ASB se produjo rápidamente, luego de la primera semana de tratamiento. También se observaron mejorías en los

síntomas depresivos y en algunos parámetros asociados con la CVRS luego de 12 semanas de tratamiento con dextrometorfano/quinidina en dosis de 30/10 mg, dos v/d, pero no con la otra dosificación.

En el ensayo STAR, al evaluar la eficacia según el trastorno subyacente, se obtuvieron mejorías (respecto del placebo) en la tasa de episodios de ASB en pacientes con ELA tratados con 30/10 mg y con 20/10 mg, dos v/d, y en pacientes con EM que recibieron 30/10 mg, dos v/d. Asimismo, también se informaron mejorías en la cohorte de pacientes con demencia evaluada en el ensayo PRISM II, con dosis de 20/10 mg, dos v/d. Aún se aguardan los resultados referentes a las otras cohortes (ACV y lesión cerebral traumática).

En términos generales, la combinación de dextrometorfano/quinidina fue bien tolerada. Las áreas de particular interés respecto de la seguridad de la droga incluyen los efectos sobre el sistema nervioso central y las funciones respiratoria y muscular, así como a nivel cardiovascular. Aún se requiere más información respecto de la tolerabilidad de la combinación en pacientes con otras afecciones neurológicas subyacentes, distintas de las estudiadas hasta el momento.

En conclusión, si bien la eficacia y la tolerabilidad a largo plazo aún deben seguir siendo investigadas, la información disponible indica que la combinación de dextrometorfano/quinidina constituye una opción útil para el tratamiento del ASB en adultos con afecciones neurológicas, tales como ELA, EM o demencia.

## Afecto Pseudobulbar: un Síndrome Antiguo y Subdiagnosticado



### Dr. José Luis Etcheverry

Medico neurólogo, *staff* del Instituto de Neurociencia de Buenos Aires (INEBA), Area Enfermedad de Parkinson y otros Trastornos del Movimiento; miembro del Grupo de Trabajo de Enfermedad de Parkinson (Sociedad Argentina de Neurología); profesor adjunto del módulo Neurología, Curso Superior de Psiquiatría, Universidad del Salvador, Buenos Aires, Argentina

Habitualmente, la risa y el llanto son considerados fenómenos biológicos normales. No obstante, pueden constituir un síntoma indicativo de enfermedad cerebral, sobre todo si se asocian con alguna de estas situaciones: se presentan sin un estímulo específico, no se relacionan con un cambio afectivo, su intensidad y duración están fuera del control del sujeto que los padece, que puede tener conciencia de que la risa es inapropiada y reconocer que no existe un estímulo desencadenante, o bien éste es trivial o de valor emocional contrario.

Con cierta frecuencia, la risa patológica se torna en llanto o se alternan ambos fenómenos: el cuadro clínico se denomina afecto pseudobulbar (ASB) e involucra daño en las vías corticobulbares y se asocia con trastornos neurológicos, tales como accidente cerebrovascular (ACV), lesión cerebral traumática, enfermedades neurodegenerativas (enfermedad de Alzheimer, síndrome parkinsoniano, esclerosis lateral amiotrófica [ELA]), enfermedades inflamatorias-degenerativas como esclerosis múltiple (EM), etc. Esta labilidad emocional puede causar vergüenza, ansiedad, depresión y, con frecuencia, tener un impacto importante en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS).

La combinación dextrometorfano/quinidina ha sido aprobada para el síndrome pseudobulbar. El dextrometorfano es un agonista de los receptores sigma-1 y antagonista no competitivo de los receptores NMDA; tiene afinidad por los transportadores de serotonina y los receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>1B/D</sub>, e inhibe la captación tanto de serotonina como de adrenalina, modulando la neurotransmisión glutamatergica y monoaminérgica en áreas cerebrales relacionadas con las emociones. Este fármaco se metaboliza por la acción del sistema enzimático citocromo P450 (específicamente, la enzima CYP2D6); dicho metabolismo puede ser inhibido por el uso simultáneo de quinidina, inhibidor competitivo de la CYP2D6. Esta asociación permite el uso de ambas drogas, dextrometorfano y quinidina, en bajas concentraciones, con menores efectos adversos.

La dosis recomendada inicial es 20/10 mg diarios por la mañana (no hay interferencia con los alimentos) durante una semana, con posterior aumento a 20/10 mg en dos tomas

diarias durante las próximas 3 semanas; si hay respuesta, se mantiene esta dosis, de lo contrario se aumenta a 30 mg/día en dos tomas (dosis máxima recomendada).

El uso de quinidina ha sido asociado con prolongación del intervalo QT e incremento en el riesgo de arritmias ventriculares en pacientes con fibrilación o aleteo auricular. Estos efectos adversos no han sido observados con las dosis recomendadas de dextrometorfano/quinidina; no obstante, el intervalo QT debe ser evaluado antes de iniciar el tratamiento en todo paciente.

Es necesario evitar la administración concomitante de fármacos que sean sustratos del sistema citocromo P450, con especial precaución en aquellos que prolongan el intervalo QT (la tioridazina está contraindicada). Las drogas serotoninérgicas pueden incrementar el riesgo de síndrome serotoninérgico; no se recomiendan los inhibidores de la monoaminoxidasa, los antidepresivos tricíclicos ni los inhibidores de la recaptación de serotonina (IRS). La memantina no se asoció con interacciones significativas. El alcohol puede incrementar el riesgo de efectos adversos, por lo cual debe ser estrechamente vigilado.

Se dispone de 2 estudios clínicos de referencia de 12 semanas de duración que avalan la eficacia de dextrometorfano/quinidina en el síndrome pseudobulbar. En el estudio STAR (pacientes con ELA y EM), las dosis de 20/10 mg y 30/10 mg dos veces al día consiguieron reducir significativamente el número diario de episodios en un 75%, en comparación con los datos basales. Además, se mejoró la CVRS, con un efecto sostenido a largo plazo para la dosis de 30/10 mg. La combinación fue bien tolerada; los efectos adversos más comunes fueron mareos, náuseas, diarrea, somnolencia, fatiga, rinitis, infección de las vías urinarias, debilidad muscular y fatiga. Sólo un muy bajo porcentaje de pacientes debió interrumpir el tratamiento. En otro orden, en el estudio PRISM II, con participantes con ACV, lesión cerebral traumática o demencia, se redujo la gravedad y la frecuencia de los episodios, además de mejorar significativamente la CVRS. Los efectos adversos más comunes fueron cefalea, infección urinaria y diarrea; sólo el 12% de los enfermos interrumpió el tratamiento a raíz de estos efectos no deseados.

En nuestro medio carecíamos de este producto, por lo cual se utilizaban preparados magistrales con diferente farmacocinética y farmacodinamia; aun así, eran bien tolerados y reducían la frecuencia y la intensidad del ASB. Además, se empleaban antidepresivos tricíclicos e IRS, al pensar, erróneamente, que podría tratarse de un síndrome depresivo.

En conclusión, si bien la eficacia y la tolerabilidad a largo plazo merecen seguir siendo investigadas, la combinación de dextrometorfano/quinidina constituye el primer tratamiento aprobado para el ASB en cuadros neurológicos como ELA, EM o demencia.