

Universidad de Zaragoza

Evaluación clínica y espectroscópica de la memantina en el tratamiento de la fibromialgia.

Estudio abierto, no controlado, exploratorio de tres meses de seguimiento.

Sara Visiedo Sánchez. Director: Javier García Campayo
12/07/2012

Índice

Introducción	Página 1-2
Método	Página 2-3
Intervención	Página 3-4
Estudio y variables	Página 4 a 6
Tamaño de la muestra y fuerza	Página 6
Análisis estadístico	Página 6-7
Resultados	Página 7-8
Discusión	Página 8 a 12
Conclusiones	Página 12-13
Figuras y tablas	Página 14 a 17
Bibliografía	Página 18-23

EVALUACIÓN CLÍNICA Y ESPECTROSCÓPICA DE LA MEMANTINA EN EL TRATAMIENTO DE LA FIBROMIALGIA: ESTUDIO ABIERTO, NO CONTROLADO, EXPLORATORIO EN TRES MESES DE SEGUIMIENTO.

Introducción.

La fibromialgia es una enfermedad reumática crónica de etiología desconocida en la actualidad, caracterizada por dolor musculoesquelético difuso acompañado de sensibilidad dolorosa al tacto en 11 de los 18 puntos de activación (puntos gatillo) (1). La prevalencia de este síndrome en Europa es de 2,9% (IC: 95% 2,4-3,4) (2). La prevalencia de la fibromialgia en las consultas de reumatología de España es del 12% (2,2 % en hombres y 15,5% en mujeres) (3).

Debido a su alta prevalencia, el impacto clínico de la enfermedad sobre los pacientes; en términos de discapacidad y de calidad de vida y los costes importantes que produce, la fibromialgia, en la actualidad, es uno de los principales problemas de salud que afectan a los países occidentales. Actualmente se acepta que los tratamientos para la fibromialgia tienen una eficacia limitada (4).

El dolor es el síntoma más común y más limitante de la fibromialgia. La causa que produce la hiperalgesia en la fibromialgia no se conoce con exactitud. Se sospecha que puede haber una alteración en el funcionamiento de las estructuras del sistema nervioso central.

En los últimos años, la neurofisiología del dolor ha dado lugar a que se produzca un mayor interés por las diferentes técnicas de neuroimagen; tales como PET, SPECT, RMf; y más recientemente el tensor de difusión por resonancia magnética y volumetría para identificar las estructuras cerebrales activadas cuando existe dolor tanto en pacientes como en controles (8).

Estas estructuras que han sido bautizadas como “matriz del dolor” incluyen; corteza sensorial y motora tanto primaria como secundaria, la ínsula, la corteza cingulada anterior, el tálamo, la corteza prefrontal dorsolateral, y los ganglios de la base.

Recientemente se ha descrito que el glutamato (neurotransmisor excitador del sistema nervioso central), puede desempeñar un papel dentro de la fisiopatología de la fibromialgia; dado a que existen niveles elevados de glutamato tanto en la ínsula (9), como en la amígdala (10) y la corteza cingulada posterior (11,12)

Esta es la razón por la que una serie de autores sugieren la utilidad de fármacos bloqueadores del glutamato para el tratamiento de la fibromialgia (13). Existen estudios que demuestran que la memantina, antagonista no competitivo de los receptores N-Metil-D-Aspartato (NMDA), podría reducir los efectos nocivos que producen en el cerebro los niveles excesivamente altos de glutamato, como ocurre en la fibromialgia (14). El mecanismo de acción no consistiría en reducir los niveles de glutamato, más bien consistiría en disminuir su efecto neurotóxico deteniendo la entrada de exceso de calcio, ya que bloquea el receptor NMDA (15).

Los antagonistas del receptor NMDA tienen propiedades neuroprotectoras además de efectos importantes para reducir el dolor; por lo que se emplean ampliamente en la práctica clínica. El dextrometorfano y la ketamina han demostrado su eficacia en el tratamiento del dolor de la fibromialgia (16,17), pero por otro lado, como tratamiento a largo plazo tienen sus limitaciones importantes.

La memantina es un derivado de la amantadina, que se ha utilizado para tratar la espasticidad, la enfermedad de Parkinson, las convulsiones, la demencia vascular y la enfermedad de Alzheimer con un excelente historial de seguridad clínica durante más de 20 años. Ha demostrado una incidencia muy baja de efectos secundarios en ensayos clínicos en seres humanos (19,20), así como su tolerabilidad en el uso prolongado (21).

La dosis aprobada para iniciar el tratamiento en seres humanos es de 5mg/día aumentando progresivamente durante varias semanas hasta llegar a 20mg/día (19). Investigaciones recientes han puesto de manifiesto la eficacia de la memantina para el tratamiento del síndrome de dolor regional complejo (23) y del síndrome del miembro fantasma (24), que sugiere que la calidad de la disminución del dolor depende del tipo de dolor que se está tratando.

El objetivo principal en este estudio es evaluar la eficacia de la memantina en la reducción de los niveles cerebrales de glutamato en los pacientes con fibromialgia. El objetivo secundario es evaluar su eficacia en el tratamiento del dolor y otros síntomas principales de la fibromialgia tales como las alteraciones cognitivas, depresión, ansiedad y calidad de vida.

Métodos.

Diseño: estudio abierto, no controlado de 3 meses de seguimiento.

Selección: pacientes diagnosticados de fibromialgia fueron reclutados a través de los Centros de Atención Primaria de Zaragoza (España) según los siguientes criterios de selección: hombres y mujeres entre 18 y 65 años, capacidad para entender español, diagnóstico de fibromialgia a cargo de un reumatólogo y según los criterios diagnósticos del American College of Rheumatology (1), firmar el consentimiento informado y el uso de métodos anticonceptivos durante el estudio en el caso de las mujeres.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes: pacientes sometidos a tratamiento farmacológico para la fibromialgia, pacientes en tratamiento actual con memantina o que hayan estado en tratamiento con dicho fármaco durante los dos meses previos a la selección, pacientes que sufren otro trastorno psiquiátrico (demencia, abuso de alcohol y/o sustancias, esquizofrenia, delirio crónico o depresión aguda), embarazadas y pacientes en periodo de lactancia, hipersensibilidad al principio activo o a los excipientes, pacientes con epilepsia, circunstancias que pueden elevar el pH de la orina; como la infección por *Proteus* la acidosis tubular renal o seguir una dieta vegetariana), infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión arterial no controlada, insuficiencia renal grave o hepática, enfermedad hematológica, patología respiratoria, patología endocrina o enfermedades cardiovasculares. Los pacientes con un buen control de la diabetes mellitus, de la hipertensión arterial y que presentan electrocardiográficamente un bloqueo completo o incompleto de rama derecha no están excluidos del estudio. Uso concomitante de antagonista del receptor NMDA (amantadina, ketamina y dextrometorfano), L-Dopa, agonistas de la dopamina y los agonistas colinérgicos. No está permitido el uso de medicación concomitante durante la semana previa al estudio; antidepresivos (duloxetina, venlafaxina, mirtazapina, ISRS y bupropion), analgésicos (pregabalina, gabapentina, opiáceos, etc...) y otros fármacos. Durante dicha semana los pacientes pueden tomar analgésicos como el tramadol o el paracetamol solo en caso de necesidad y de forma esporádica, con el fin de minimizar la influencia de la medicación en las imágenes cerebrales.

Los pacientes pudieron retirarse del estudio al no firmar el consentimiento informado, cuando el investigador consideró por razones de seguridad/eficacia que el paciente debía de abandonar el estudio o cuando el paciente no cumplió con el tratamiento durante 7 días consecutivos. Si algún paciente se hubiese retirado, se sustituiría por otro que cumpliera los criterios de selección.

Intervención.

La intervención consistió en la administración de 20mg de memantina a 10 sujetos. La duración del tratamiento fue de 3 meses. Las cuatro primeras semanas fueron de

ajuste de dosis; en las que los pacientes en la primera semana empezaron con una dosis de 5mg de memantina, aumentado 5mg cada semana hasta alcanzar la dosis completa a la cuarta semana. La dosis de 20mg de memantina al día se continuó durante de dos meses más. Los tratamientos permitidos durante el estudio fueron los que aparecen en el resumen de las características del producto y el prospecto de información de la memantina. No se permitió el tratamiento con ningún otro fármaco para el dolor crónico durante el estudio.

La vía de administración del tratamiento fue la vía oral; comprimidos recubiertos con película. Una vez finalizado el estudio, los pacientes continuaron con el tratamiento de fibromialgia estándar de acuerdo con las directrices de la práctica clínica.

Estudio y variables.

La variable principal de este estudio fue la reducción de los niveles de glutamato en las distintas localizaciones cerebrales (ínsula, hipocampo, y corteza cingulada posterior) evaluado por medio de resonancia magnética espectroscópica. Fue evaluado con las siguientes pruebas de neuroimagen:

1. Resonancia magnética: los exámenes se realizaron en un aparato de resonancia magnética tipo 1,5 T RMN Sigma HD clinical scanner (GE Healthcare Diagnostic Imaging, Milwaukee, WI, USA).
2. Resonancia magnética espectroscópica: una corte coronal T2 con tiempo de repetición (TR)= 5350 ms, tiempo de eco (TE) = 85 ms, ángulo de giro de 90°, número de excitaciones =2, tamaño de matriz = 320x256, campo de visión = 24cm, espesor = 5/0mm) en el plano que pasa por el conducto auditivo interno y pedúnculo cerebral fue utilizado para localizar volúmenes de interés (VOI) (2x2x2 cm) en ambos hipocampos. Un corte sagital medio T1 (tiempo de repetición (TR) = 560, tiempo de eco (TE)= 12 ms, ángulo de giro de 90°, número de excitaciones=1, tamaño de matriz = 256 x 160, campo de visión = 24 cm x 24 cm, espesor 5/0mm se obtuvo para localizar un pixel volumétrico en la corteza cingulada posterior (PCC) y un corte T1 parasagital (tiempo de repetición (TR) =560 ms, tiempo de eco (TE) = 12ms, ángulo de giro de 90° número de excitaciones=1, tamaño de matriz = 256 x 160, campo de visión = 24 cm x 24 cm, espesor 5/0mm, 30 mm hacia la derecha con respecto del cuerpo calloso para localizar un pixel volumétrico en la ínsula anterior y posterior. (Figura 1). Fueron elegidas las siguientes áreas de exploración: 1) áreas en las que los investigadores han encontrado mayores niveles de glutamato medidos por resonancia magnética espectroscópica (9-11), 2) estructuras cerebrales que son activadas cuando los pacientes sanos (controles) tienen dolor (25) en los

pacientes con fibromialgia (26) y 3) y regiones que se encuentran implicadas en el deterioro cognitivo (27-28).

Para la cuantificación de concentraciones absolutas de metabolitos cerebrales, expresados en milimoles/kg peso húmedo, se utilizó el programa LCModel, versión 6.0, (Stephen Provencher, Oakville, Ontario, Canada) (29), aplicando una corrección de la corriente de eddy y mediante una referencia de señal de agua interna para calcular las concentraciones absolutas del metabolito. A parte del análisis individual del glutamato (Glu), creatina (Cr), N-acetil-aspartato (NAA) y mioinositol (mi), se estudiaron las concentraciones sumadas de los siguientes pares de compuestos: NAA + N-Acetil aspartil glutamato (NAA + NAAG), referido como NAA total, Glicerofosfocolina + fosfocreatina (GPC), referido como Cho total, y glutamato + glutamina, referido como Glx. Los valores absolutos de los metabolitos fueron considerados sólo cuando el límite inferior de Kramer-Rao fue por debajo del 20%, lo que indica que estos metabolitos fueron estimados de forma fiable.

En la práctica clínica, las tasas metabólicas son evaluadas utilizando Cr, que es considerado el metabolito más estable, como referencia interna (30). Antes de empezar este estudio, estudiamos la fiabilidad test-retest de las mediciones de metabolitos en cada área en una muestra de pacientes con otras patologías, con dos estudios consecutivos sin quitar al paciente del escáner. De acuerdo con los coeficientes alfa resultantes, debemos asumir una variación aleatoria promedio de aproximadamente 8% para mi/Cr y aproximadamente el 10% de NAA/Cr y Cho/Cr (13). También llevamos a cabo una segunda RMN inmediata en 16 pacientes, para comprobar la reproducibilidad de Glx. Los coeficientes de correlación intra-clase fueron 0,80.

Las variables secundarias, fueron las modificaciones de las siguientes variables clínicas: umbral del dolor, percepción del dolor, estado cognitivo, estado de salud, estado de ansiedad y de depresión, y calidad de vida. La tabla 1 muestra el procedimiento y los tiempos de evaluación del estudio. La medición y la evaluación de estas variables se realizaron mediante las siguientes pruebas:

- Dolor umbral, medido a través de un esfingomanómetro. Se ha demostrado que dicha prueba es útil para identificar pacientes con fibromialgia (32). El manguito de presión debe de ser hinchado desde 10 mmHg hasta 180 mmHg, o hasta el punto en el que el paciente tiene dolor. Las personas sanas sienten dolor cuando el manguito de presión se infla sobre 160 mmHg o mas, en cambio los paciente con fibromialgia sienten dolor cuando se alcanzan los 100 -110 mmHg o incluso al disminuir la presión.

- Percepción del dolor, medida con la escala analógica visual EVA (33).
- Estado cognitivo, medido con el MEC (mini examen cognoscitivo). El MEC consta de 35 puntos agrupados en siete distintas categorías: orientación en lugar, orientación en tiempo, los recuerdos, atención, concentración, memoria y lenguaje visual. En poblaciones “no geriátricas” (<65), como en nuestro estudio, el umbral que sugiere un trastorno cognitivo son 27 puntos o menos.
- Estado de salud en pacientes con fibromialgia, medido con el cuestionario de impacto de fibromialgia (FIQ). La FIQ es un cuestionario de autoevaluación que mide el estado de salud de los pacientes con fibromialgia.
- Estado de ansiedad y depresión, medido con la escala de ansiedad y depresión del hospital (HADS). HADS es una escala de autoinforme que fue diseñada para detectar la presencia de trastornos de ansiedad y de depresión en los pacientes, contiene 14 ítems puntuados del 1 al 4. Esta escala se compone de dos subescalas que evalúan por separado ansiedad y depresión.
- Calidad de vida, medida por el cuestionario EuroQol (EQD5). Este es un instrumento estandarizado, utilizado como medida de estado de salud.
- GCI-Severidad, entre los más utilizados de los existentes instrumentos breves de psiquiatría, el CGI es una escala de 3 ítems que mide la gravedad de la enfermedad (CGIS), la mejora global o cambio (CGIC) y la respuesta terapéutica. EL GCIS ha demostrado ser una medida sólida de la eficacia de muchos ensayos clínicos con medicamentos, es fácil y rápida, siempre y cuando el médico conoce bien al paciente.

Tamaño de la muestra y fuerza.

Fue elegida una pequeña muestra (n=10) ya que se trata de un estudio exploratorio. Tamaños de muestra similares se han utilizado en la identificación de diferencias significativas en los niveles de glutamato en diferentes regiones cerebrales en pacientes con fibromialgia y en controles.

Análisis estadístico.

Para describir las variables cuantitativas, medias y desviación estándar se calcularon cuando dichas variables cumplieran criterios de normalidad. Chi-cuadrado fue usado para las variables cualitativas; tales como el número de variables socio-demográficas. La diferencia entre las variables clínicas al inicio del estudio, al mes y a los tres meses

se calculó mediante análisis de varianza (ANOVA). Las diferencias entre las pruebas de neuroimagen realizadas al inicio y a los tres meses se analizaron mediante el test de t-Student. La relación entre las variables de neuroimagen y las variables clínicas se calculó mediante una prueba no paramétrica; el coeficiente de correlación de Spearman. Los análisis estadísticos se realizaron con el paquete de software estadístico SPSS 15.0, con valores de p menores de 0,05 como significativos.

Resultados.

De reclutamiento de la muestra, características de la muestra y de la adhesión al tratamiento.

Se ofreció participar en el estudio a 12 pacientes. Dos de ellos fueron descartados: uno porque el diagnóstico de fibromialgia no había sido hecho por un médico especialista en reumatología y el otro porque finalmente no quiso firmar el consentimiento informado. La muestra incluida en el estudio mostró las características esperadas en pacientes con fibromialgia: predominio de mujeres (todas ellas), de mediana edad (media: 46,82; DS: 5,34), casadas (8 de 10), nivel medio de educación (media: 8,44; SD: 2,16 años de educación) y con frecuencia incapacitadas (5 sobre 10) o con la baja por enfermedad (1 de 10).

Todos los pacientes terminaron el estudio. Seis de ellos tomaron las dosis recomendadas (20mg/día), dos de ellos alcanzaron 15mg/día y el resto, 2 sólo llegó a tomar 10mg/día. La adherencia al tratamiento fue superior al 95%.

De las variables de neuroimagen.

Resonancia magnética: las imágenes con RM convencional eran normales con respecto al parénquima cerebral en todos los sujetos.

Resonancia magnética espectroscópica: la tabla 2 informa de los valores medios de los ratios de los metabolitos y del valor absoluto, así como el coeficiente de correlación de todas las áreas de exploración. Se observaron cambios significativos en los metabolitos entre las evaluaciones al inicio del estudio y después del tratamiento en los pacientes que recibieron memantina. En la corteza cingulada posterior, se observó un aumento significativo en el Cho/Cr (0,18 al inicio del estudio frente a 0,19 después del tratamiento); $r=0,71$, $p=0,023$). En la ínsula anterior, aumentó el Glx/Cr (2,03 vs 2,17; $r=0,71$, $p=0,022$) y NAA + NAAG (7,56 vs 7,70, $r=0,67$, $p=0,033$). En la ínsula posterior, el aumento de Glx/Cr (1,77 vs 2,00, $r=0,82$, $p=0,004$). En el hipocampo izquierdo, aumento de Cr (4,33 vs 4,34, $r=0,80$, $p=0,010$), ANA (4,47 al inicio del estudio vs 4,71 después del tratamiento, $r=0,75$, $p=0,02$) y ANA + NAAG (5,89 vs 5,98, $r=0,82$, $p=0,007$). En el hipocampo derecho, aumento de la NAA + NAAG (5,31 vs 5,79, $r=0,080$,

$p=0,01$). Disminución del Cho (1,31 vs 1,29, $r=0,83$, $p=0,003$) y Cho/Cr (0,24 vs 0,24 $r=0,79$, $p=0,006$) en la ínsula posterior, Cho (1,43 vs 1,42; $r=0,75$, $p=0,020$) en el hipocampo izquierdo y Cho/Cr (0,34 al inicio del estudio vs 0,33 después de tres meses en tratamiento con memantina; $r=0,85$, $p=0,004$) en el hipocampo derecho.

Variables clínicas y psicológicas.

La tabla 3 resume los resultados clínicos y psicológicos del estudio. A los tres meses de seguimiento los pacientes con fibromialgia tratados con memantina mejoraron la función cognitiva evaluada con el MEC (al inicio del estudio; media de 31,50, SD= 2,95 vs a los tres meses de tratamiento con una media de 34,40, SD= 0,69, $p=0,005$), la depresión medida con la HADS (al inicio del estudio una media de 7,70, SD: 0,81 vs a los tres meses de tratamiento con una media de 7,56, SD: 0,68, $p=0,042$) y la severidad clínica evaluada con la escala CGI-severidad (en el inicio del estudio con una media de 5,79, SD: 0,96 vs media a los tres meses del estudio 5,31, SD: 1,12, $p=0,007$). No existe relación entre la mejoría y el número de comprimidos tomados. Tampoco existe ninguna relación entre la mejora de las variables psicológicas y el cambio en cualquier metabolito de las distintas regiones del cerebro.

Discusión.

Este es el primer estudio que existe en la bibliografía para evaluar la eficacia de la memantina, en el tratamiento de la fibromialgia. La justificación para su realización son los altos niveles de glutamato que se encuentran en algunas regiones del cerebro de los pacientes con fibromialgia (9-12). Se ha evaluado el efecto de la memantina tanto en los metabolitos cerebrales como en las variables clínicas más relevantes en la fibromialgia, así como la búsqueda de correlación entre ellas.

La resonancia magnética espectroscópica es un método no invasivo para caracterización química y celular de las funciones en vivo. Los beneficios de la memantina en el tratamiento de la fibromialgia se esperan que sean tres: 1) a través de la neuroprotección antagonista de los receptores NMDA, 2) analgesia a través de la normalización de las vías pro y nociceptivas, y 3) mejorar la analgesia y prevenir la tolerancia a opiáceos (13).

Este estudio tiene cuatro hallazgos principales entre la situación basal y post-tratamiento en pacientes que recibieron memantina: en primer lugar, la elevación de ANA y ANA + NAAG, tanto en el hipocampo como en la ínsula anterior, en segundo lugar, la elevación de la creatina en el hipocampo derecho, en tercer lugar, la disminución de Cho y Cho/Cr en la corteza cingulada posterior, la ínsula y en el hipocampo y en cuarto lugar, el aumento de Glx/Cr en la ínsula.

Cambio en la NAA y NAA + NAAG

El síndrome de fibromialgia (FMS) y dolor crónico se asocia con las anormalidades en los niveles de algunos metabolitos del cerebro, incluyendo la disminución de N-Acetil-Aspartato (NAA), tanto en el hipocampo (42,43), en la corteza prefrontal dorsolateral (44), y el tálamo (45), la disminución del N-acetil aspartado + N-acetil glutamato aspartil (NAA + NAAG) en el hipocampo y en la ínsula posterior (11,12). El hipocampo juega un papel en la memoria y en la cognición (46), en ambas funciones puede influir el estrés prolongado. Se sabe que la ínsula posterior juega un papel importante en el dolor y el procesamiento sensorial interoceptivo (47), mientras que en la ínsula anterior se involucra en el procesamiento afectivo del dolor y de otras sensaciones subjetivas (48). Hemos encontrado un aumento del NAA y NAA + NAAG tanto en el hipocampo como en la ínsula anterior, en las personas que han sido tratadas durante 3 meses con memantina. NAA es un marcador de la viabilidad de la densidad neuronal y axonal y del metabolismo mitocondrial (49). La función de NAA dentro de los axones en la sustancia blanca es desconocida, pero una de sus funciones podría implicar la síntesis de neurotransmisores (50). El marcador de la integridad neuronal; los niveles de NAA y NAA/Cre son más bajos en la enfermedad de Alzheimer en comparación con sujetos normales de edad avanzada (28). Por otra parte, la disminución de los niveles de NAA en otros trastornos neurológicos como la epilepsia (51), traumatismo craneales (52) y esclerosis múltiple podrían recuperarse después de un tratamiento exitoso (53). La capacidad de respuesta del NAA para mejorar la “salud” neuronal sugiere medidas similares de NAA como sustituto potencial de la eficacia terapéutica en fibromialgia, y se detectó un aumento de NAA durante el tratamiento con memantina (Figura 2).

La N-acetil-aspartil-glutamato (NAAG) se localiza junto con la NAA en las neuronas y libera NAA y glutamato cuando se desmenuza por la N-acetilada alfa dipeptidasa (56). El glutamato y NAAG posiblemente son los aminoácidos estimuladores, dentro de las concentraciones fisiológicas de glutamato puede ser tóxico. Los datos sugieren que NAAG puede ser la forma en que la neurona almacena glutamato para proteger a la célula de excitadora y a la potencialmente neurotóxica acción de glutamato. La cuantificación de la NAA por resonancia magnética espectroscópica podría mejorar la comprensión de otras enfermedades neurológicas. Por ejemplo, los niveles más bajos de NAA en el hipocampo sugieren disfunción metabólica neuronal o axonal. Algunos estudios encontraron que la persistencia de elevados niveles de calcio en las neuronas del hipocampo expuestas a glutamato se correlaciona con la magnitud de la muerte neuronal (57) y que un gran aumento de calcio en las neuronas del hipocampo predice la muerte celular (58). Sugerimos que la disfunción del hipocampo puede ser en parte

la responsable de algunos fenómenos asociados con la fibromialgia. El bloqueo de NMDA en la formación del hipocampo reduce el componente nociceptivo, por lo que a su vez apoya la hipótesis de que la formación del hipocampo está implicada en el procesamiento neural relacionado con el dolor y los comportamientos relacionados con la expresión de dolor (59).

Cambios en la creatina/fosfocreatina

Hemos encontrado una elevación de la creatina en el hipocampo derecho en el post-tratamiento. La creatina se toma en la dieta y se sintetiza a través del hígado, los riñones y el páncreas. La creatina y fosfato de creatina se miden como un pico único con resonancia magnética espectroscópica. El fosfato de creatina sirve como reserva de fosfatos de alta energía en el citosol de los músculos y las neuronas celulares de ATP/ADP. Los tejidos como el músculo y el cerebro, donde se producen los mayores cambios en el metabolismo de la energía, tienen la mayor concentración de creatinquinasa. La creatina se utiliza como valor de referencia interna, ya que es el metabolito cerebral más estable. Tiene un papel en el sistema energético del cerebro y en la osmoregulación. La disminución en el metabolismo cerebral de glucosa en fluorodesoxiglucosa también se correlaciona con la progresión de la enfermedad de Alzheimer (60).

Cambios en la colina y colina/creatina

Se encontró una disminución en la ínsula posterior y en ambos hipocampos de los niveles de Cho y Cho/Cr en el post-tratamiento con memantina en comparación con los metabolitos de referencia. Cho es el precursor de la acetilcolina (Acho) y la fosfatidilcolina. La síntesis de Acho se produce sólo dentro de las neuronas colinérgicas mientras que todas las células utilizan para sintetizar Cho PtdCho que es el constituyente principal de la membrana celular (61). La colina es un marcador del metabolismo fosfolipídico y marcador de membrana, lo que refleja la proliferación celular. Acho es un neurotransmisor que es esencial para muchos aspectos de la memoria, la cognición y el estado de ánimo. Kantarci (62) encontró que los coeficientes de Cho/Cr disminuyeron en 13 meses en paciente estables con un deterioro cognitivo leve, mientras que no se observaron cambios en los pacientes con deterioro cognitivo leve en progresión a desarrollar Alzheimer. Esto puede reflejar un mecanismo compensatorio en los pacientes con deterioro cognitivo leve que progresan a Alzheimer. La disminución de Cho/Cr y Cho/PCr se ha demostrado utilizando resonancia magnética espectroscópica en los pacientes con Alzheimer cuando reciben xanomelina (agonista muscarínico) (63) y, en pacientes con Enfermedad de Alzheimer durante el tratamiento con agonistas colinérgicos (64).

Cambio en el glutamato + glutamina / Creatina (Glx/Cr)

En este estudio se ha encontrado un aumento de la relación glutamato + glutamina / creatina (Glx/Cr) en la ínsula anterior y posterior post-tratamiento (Figura 3). En el espectro de proton del cerebro humano, un patrón complejo de resonancias entre 2,1 y 2,5 ppm, se asignan a glutamato (Glu), glutamina (Gln) y γ -aminobutírico (GABA). Estos aminoácidos son de gran importancia en la función neurológica así como en otros muchos procesos metabólicos. Su detección y el seguimiento de la enfermedad es una de las áreas más prometedoras de la resonancia magnética espectroscópica. Porque picos de resonancia de Glx no podrían estar separados en la intensidad de campo de 1,5 T, en el presente estudio se investigó el efecto de la memantina sobre la concentración de Glx en pacientes con fibromialgia; que la administración de memantina conduciría a una disminución de las concentraciones de Glx particularmente en áreas relacionadas con las funciones de control cognitivo.

Estudios previos han mostrado incrementos de glutamato en la ínsula posterior (9) y en la amígdala izquierda (10) en pacientes con fibromialgia así como el aumento de los niveles de glutamato + glutamato/creatina (Glx/Cr) en la corteza cingulada posterior (11,12) en pacientes con fibromialgia y trastorno de somatización. Una consideración importante en la interpretación de estos resultados es que la señal detectable en la resonancia magnética espectroscópica del glutamato no discrimina entre la agrupación metabólica y los neurotransmisores del glutamato.

Se ha estimado que el 70-80% de glutamato de tejido está presente en agrupación metabólica y 20-30% en terminales nerviosas de glutamatérgicas (65). Además, estudios con resonancia magnética espectroscópica sugieren que la mayoría de la energía relacionada con el metabolismo del glutamato se utiliza para apoyar eventos asociados con la neurotransmisión de glutamato (66,67).

La memantina ha demostrado ser bien tolerada debido a una farmacocinética favorable, la inducción de un mínimo de efectos adversos con dosis dentro de un rango terapéutico (68) (20mg/día). Algunos estudios se han centrado en los efectos neuronales de la memantina en adultos sanos (69-71). Los resultados de estos estudios sugieren que una dosis única de memantina podría afectar al nivel cognitivo en humanos sanos.

Van Wageningen (72) sugiere que la administración crónica o repetida de antagonistas del receptor NMDA modula la función de receptor NMDA y disminuye la neurotransmisión glutamatérgica. Glodzik (73) demostró que la administración crónica de memantina, durante 6 meses, a un grupo de pacientes con deterioro cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer dio lugar a disminuido los niveles de glutamato en hipocampo sugiriendo que la administración repetida de memantina

disminuye la neurotransmisión glutamatérgica, mientras que una dosis aguda se ha demostrado que aumentan las concentraciones Glx.

Variables clínicas y psicológicas

En nuestro estudio, la memantina mejora varios aspectos clínicos clave de fibromialgia: la función cognitiva, la depresión y los síntomas clínicos en general. A pesar de las características de la disfunción cognitiva en fibromialgia (74) es muy diferente que de la demencia, la eficacia de la memantina en la demencia (75) haría esperar un efecto positivo en este dominio de fibromialgia. La mejora de la depresión es más inesperada (76). Sin embargo, esta es la primera vez en la que ha demostrado un efecto antidepresivo, 3 meses de seguimiento con un antagonista de los receptores NMDA mediante tratamiento oral. Además de su efecto en fibromialgia, quizás la memantina podría evaluarse como un tratamiento complementario en depresión resistente.

Finalmente, podría preverse la mejora en el conjunto de los síntomas clínicos porque por el fundamento de este estudio: los niveles elevados de glutamato descritos en pacientes con fibromialgia (9-12) y posiblemente relacionados con el dolor y otros síntomas de fibromialgia, se suponía que disminuirían con un antagonista de los receptores NMDA. Este resultado ha sido demostrado, pero, sin embargo, ninguna de las mejoras clínicas se correlaciona con cambios en los metabolitos cerebrales ni con las dosis de tratamiento.

Estos resultados deberían considerarse con cautela debido a algunas limitaciones importantes de este estudio: este no es un estudio controlado y el tamaño de la muestra es muy pequeño debido a su carácter exploratorio.

Conclusiones.

Este estudio piloto ha demostrado que la memantina produce cambios clínicos relevantes en pacientes con fibromialgia y cambios en los niveles NAA. El principal resultado esperado, la disminución en los niveles de glutamato, no ha sido encontrado, tal vez debido a que los 3 meses de tratamiento podrían no haber sido suficientes. Nuestros resultados preliminares demuestran la función metabólica axonal elevados o neuronal, o alguna combinación de estos procesos que apoyan la hipótesis de que memantina protege a regiones del cerebro afectadas significativamente por la patología de la fibromialgia. El análisis con resonancia magnética espectroscópica de estructuras como el hipocampo, puede mostrar los beneficios del tratamiento con memantina. Aunque el número de pacientes en este estudio preliminar es pequeño,

concluimos que la memantina ha demostrado un efecto prometedor en el tratamiento del síndrome de fibromialgia y que la resonancia magnética espectroscópica podría ser útil para monitorizar la progresión y respuesta al tratamiento de la fibromialgia.

Figura 1. Píxel tridimensional colocado en los dos hipocampos(a, b), anterior (c) y posterior insula (d) y el área de corteza cingulada posterior (e). Ejemplo de un espectro que adquirió con el software de LCModel en el área de corteza cingulada posterior de un paciente con fibromialgia mostrando un pico mayor de Glx (glutamina + glutamato).

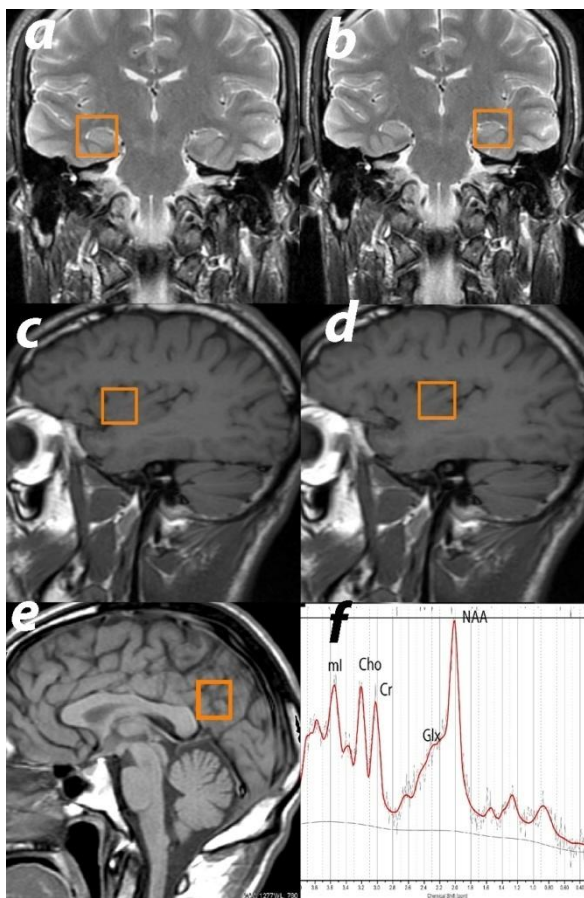


Figura 2. Cuadro que representa N-acetylaspartato en el hipocampo izquierdo en pacientes con fibromialgia que fueron tratados con memantina durante 3 meses. lhnaa representa los valores de referencia, mientras que lhnaa2 representa valores después del tratamiento.

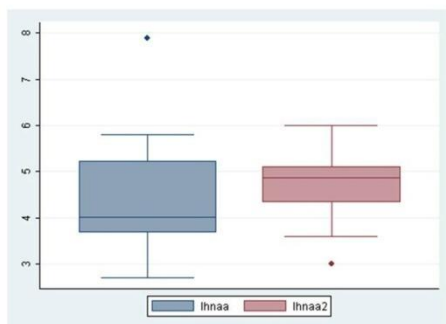


Figura 3. Cuadro que representan los coeficientes de Glutamato+Glutamina/creatina (GlxCr) en la ínsula posterior en pacientes con síndrome de fibromialgia que fueron tratados con memantina durante 3 meses. pigluglnr representa los valores de referencia, mientras que pigluglnr2 representa valores después del tratamiento.

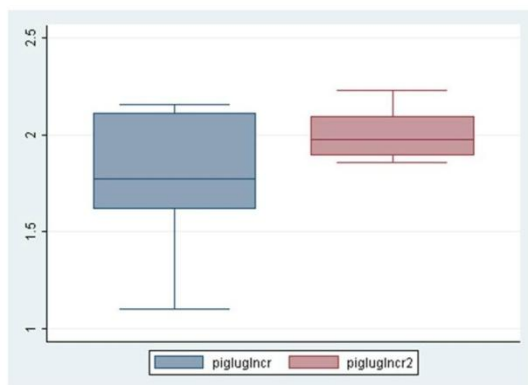


Tabla 1. Procedimientos y evaluación del estudio.

Visita	Inicio	1 mes	3 meses
Número de visita.	1	2	3
Inicio del estudio, selección de eficacia clínica y evaluaciones			
Firma de consentimiento	X		
Diagnóstico	X		
Inclusion/exclusion criterios	X		
Información socio-demográfica	X		
Umbral de dolor (esfingomanómetro)	X	X	X
Dolor medido por medio de una escala analógica visual (VAS)	X	X	X
Estado cognitivo, medido con el MEC	X	X	X
Estado de salud en FM, mediante el cuestionario de impacto de fibromialgia (FIQ)	X	X	X
Estado de ansiedad y depresión, por medio de la escala de depresión y ansiedad del hospital (HADS)	X	X	X
Calidad de vida, por medio de cuestionario EuroQol	X	X	X

Evaluación de imagen			
Espectroscopia de resonancia magnética (MRS)	X		X
Evaluación de la seguridad			
Eventos adversos		X	X
Otros procedimientos			
Productos para la investigación	X	X	
Productos de investigación revisados		X	X
Medicación concomitante y reciente	X	X	X

Tabla 2. Valores absolutos y proporciones de creatina (media SD) de diversos metabolitos en corteza cingulada posterior, ínsula derecha anterior y posterior y ambos hipocampos en 10 pacientes con síndrome de fibromialgia antes y después de 3 meses de tratamiento con memantina.

Región y metabolitos	Inicio (10)	Post-tratamiento (N=10)	Correlación (r)	p-valor*
	Mean SD	Mean SD		
Cingulado posterior				
Cho/Cr	0.18 (0.02)	0.19 (0.04)	0.71	0.023
Insula anterior				
NAA+NAAG 7.56	(0.68)	7.70 (0.81)	0.67	0.033
Glx/Cr	2.03 (0.27)	2.17 (0.34)	0.71	0.022
Insula posterior				
Glx/Cr	1.77 (0.34)	2.00 (0.12)	0.82	0.004
Cho	1.31 (0.14)	1.29 (0.11)	0.83	0.003
Cho/Cr	0.24 (0.03)	0.23 (0.02)	0.79	0.006
Hipocampo izquierdo				
NAA	4.47 (1.53)	4.71 (0.98)	0.75	0.020
NAA+NAAG	5.89 (1.12)	5.98 (1.29)	0.82	0.007

Cho	1.43 (0.18)	1.42 (0.25)	0.75	0.020
Hipocampo derecho				
Cr	3.60 (0.79)	3.85 (0.71)	0.82	0.007
NAA+NAAG	5.31 (1.12)	5.79 (0.96)	0.80	0.010
Cho/Cr	0.34 (0.04)	0.33 (0.02)	0.85	0.004

(*) test nonparametric of Wilcoxon

Cho/Cr: Choline/Creatine

NAA: N-acetyl aspartate

NAA+NAAG: N-acetyl aspartate + N-acetyl aspartyl glutamate

Glx/Cr: glutamate + glutamate/creatine

Tabla 3. Resultados psicológicos al inicio y a los 3 meses de seguimiento.

Variable	<u>Inicio</u>		<u>3 mese de seguimiento</u>		<i>p</i>
	Mean	SD	Mean	SD	
Dolor VAS	54.00	24.92	48.00	26.99	0.504
Dolor esfingomanómetro	86.00	30.62	104.00	50.81	0.165
HADS-ans	11.50	3.97	10.20	3.58	0.408
HADS-dep	10.00	3.94	7.70	4.19	0.042*
MMSE	31.50	2.95	34.40	0.69	0.005*
CGI-Severity	4.90	0.73	3.50	1.50	0.007*
FIQ	58.95	17.48	49.81	20.52	0.202
EQ-5D	49.50	19.50	55.50	23.85	0.330

Non-parametric Wilcoxon test. * $p < 0.05$.

Referencias bibliográficas.

1. Wolfe J, Smythe HA, Yunus Mb, et al. American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthr Rheum* 1990; 33: 160–172.
2. [Branco JC](#), [Bannwarth B](#), [Failde I](#), et al. Prevalence of fibromyalgia: a survey in five European countries. *Semin Arthritis Rheum* 2010; 39:448-53.
3. Gamero Ruiz ., Gabriel Sánchez R, Carbonell Abelló J, et al. Pain in Spanish rheumatology outpatient offices: EPIDOR epidemiological study. *Rev Clin Esp* 2005; 205: 157-63.
4. Garcia Campayo J, Magdalena J, Fernández E, et al. Effectiveness of treatments for fibromyalgia depending of level of care: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther* 2008; 10:R81.
5. Mountz JM, Bradley LA, Modell JG, et al. Fibromyalgia in women. Abnormalities of regional cerebral blood flow in the thalamus are associated with low pain threshold levels. *Arthr Rheum* 1995; 38:926–938.
6. Kwiatek R, Barnden L, Tedman R, et al. Regional cerebral blood flow in fibromyalgia: single-photon-emission computed tomography evidence of reduction in the thalami. *Arthr Rheum* 2000; 43:2823–33.
7. García-Campayo J, Sanz-Carrillo C, Baringo T, et al. SPECT scan in somatization disorder patients. *Australia & New Zealand Journal of Psychiatry* 2002; 35:359-63.
8. Lutz J, Jäger L, de Quervain D, Krauseneck T, et al. White and gray matter abnormalities in the brain of patients with fibromyalgia: a diffusion-tensor and volumetric imaging study. *Arthritis Rheum* 2008; 58:3960-3969.
9. Harris RE, Sundgren PC, Craig AD, et al. Elevated insular glutamate in fibromyalgia is associated with experimental pain. *Arthritis Rheum* 2009; 60:3146–3152.
10. Valdés M, Collado A, Bargalló N, et al. Increased glutamate/glutamine compounds in the brains of patients with fibromyalgia: a magnetic resonance spectroscopy study. *Arthritis Rheum* 2010; 62:1829–1836.
11. Fayed N, Garcia-Campayo J, Magallón R, et al. Localized 1H-NMR spectroscopy in patients with fibromyalgia: a controlled study of changes in cerebral glutamate/glutamine, inositol, choline, and N-acetylaspartate. *Arthritis Res Ther*. 2010; 7:1-12.
12. Fayed N, Andres E, Rojas G, et al. [Brain dysfunction in fibromyalgia and somatization disorder using proton magnetic resonance spectroscopy: a controlled study](#). *Acta Psychiatr Scand* 2011; Dec 30. doi: 10.1111/j.1600-0447.2011.01820.x.
13. Recla JM, Sarantopoulos, CD. Combined use of pregabalin and memantine in fibromyalgia syndrome treatment: a novel analgesic and neuroprotective strategy? [Med Hypotheses](#). 2009; 73:177-83.

14. Johnson JW, Kotermanski SE. Mechanism of action of memantine. *Curr Opin Pharmacology* 2006; 6: 61-67.
15. Staud R, Vierck CJ, Robinson ME, et al. Effects of the N-Methyl-D-Aspartate Receptor Antagonist Dextromethorphan on Temporal Summation of Pain Are Similar in Fibromyalgia Patients and Normal Control Subjects. *Journal of Pain* 2005; 6:323–332.
16. Weinbroum AA, Rudick V, Paret G, et al. The role of dextromethorphan in pain control. *Can J Anaesth* 2000; 47:585–596.
17. Graven-Nielsen T, Kendall SA, Henriksson KG, et al. Ketamine reduces muscle pain, temporal summation, and referred pain in fibromyalgia patients. *Pain* 2000; 85:483–491.
18. Chen HSV, Lipton SA. The chemical biology of clinically tolerated NMDA receptor antagonists. *J Neurochem* 2006; 97:1611–1626.
19. Reisberg B, Doody R, Stöffler A, et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer 's disease. *N Engl J Med* 2003; 348:1333–1341.
20. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, et al. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:317–324.
21. Reisberg B, Doody R, Stoffler A, et al. A 24-week open-label extension of memantine in moderate to severe Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 2006; 63:49–54.
22. Nikolajsen L, Gottrup H, Kristensen AGD, et al. Memantine (a N-Methyl-D-Aspartate Receptor Antagonist) in the Treatment of Neuropathic Pain After Amputation or Surgery: A Randomized, Double-Blinded, Cross-Over Study. *Anesth Analg* 2000; 91:960–966.
23. Sinis N, Birbaumer N, Gustin S, et al. Memantine treatment of complex regional pain syndrome: a preliminary report of six cases. *Clin J Pain* 2007; 23:237–243.
24. Hackworth RJ, Tokarz KA, Fowler IM, et al. Profound Pain Reduction After Induction of Memantine Treatment in Two Patients with Severe Phantom Limb Pain. *Anesth Analg* 2008; 107:1377–1379.
25. [Craig AD](#), [Chen K](#), [Bandy D](#), et al. Thermosensory activation of insular cortex. [Nat Neurosci](#) 2000; 3:184-90.
26. [Burgmer M](#), [Pogatzki-Zahn E](#), [Gaubitz M](#), et al. Fibromyalgia unique temporal brain activation during experimental pain: a controlled fMRI Study. [J Neural Transm](#) 2010; 117:123-31.
27. Fayed N, Dávila J, Oliveros A, et al. [Utility of different MR modalities in mild cognitive impairment and its use as a predictor of conversion to probable dementia](#). *Acad Radiol* 2008; 15:1089-98.

28. Modrego P, Fayed N, Sarasa M. Magnetic resonance spectroscopy in the prediction of early conversion from amnesic mild cognitive impairment to dementia: a prospective cohort study. *BMJ Open*. 2011;1:e000007.
29. Provencher SW. Estimation of metabolite concentrations from localised in vivo proton NMR spectra. [Magn Reson Med](#) 1993; 30: 672-79.
30. Danielsen ER, Ross B. Magnetic Resonance Spectroscopy diagnosis of neurological diseases. New York: Marcel Dekker 1999; 5-22.
31. Fayed N, Modrego PJ, Medrano J. Comparative test–retest reliability of metabolite values assessed with magnetic resonance spectroscopy of the brain. The LCMoel versus the manufacturer software. *Neurol Res* 2009; 31:472-7.
32. Vargas A, Vargas A, Hernández-Paz R, et al. Sphygmomanometry-evoked allodynia- as imple bedside test indicative of fibromyalgia: a multicenter developmental study. *J Clin Rheumatol*. 2006; 12:272–4.
33. Sriwatanakul K, Kelvie W, Lasagna L. Studies with different types of visual analog scales for measurement of pain. *Clin Phrmacol Ther*. 1983; 34:234–239.
34. Lobo A, Saz P, Marcos G, et al. Revalidation and standardization of the cognition mini-exam (first Spanish version of the Mini-Mental Status Examination) in the general geriatric population. *Med Clin (Barc)* 1999; 112:767-774.
35. Burckhardt CS, Clark SR, Bennet RM. The Fibromyalgia Impact Questionnaire: development and validation. *J Rheumatol* 1991; 18:728-733.
36. Rivera J, Gonzalez T. The Fibromyalgia Impact Questionnaire: a validated Spanish version to assess the health status in women with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol*. 2004; 22:554–60.
37. Tejero A, Guimerá EM, Farré JM, et al. Uso clínico del HAD (Hospital Anxiety and Depression Scale) en población psiquiátrica: un estudio de su sensibilidad, fiabilidad y validez. *Rev Dep Psiquiatr Fac Med Barc*.1986; 13:233–8.
38. Badía X, Roset M, Herdman M, et al. La versión española del EuroQol: descripción y aplicaciones. *Med Clin (Barc)*, 1986; 112:79-86.
39. Guy W, editor. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rockville, MD, U.S. 1976.
40. Medvedev IO, Malyshkin AA, Belozertseva IV, et al. Effects of low affinity NMDA receptor channel blockers in two rat models of chronic pain. *Neuropharmacology* 2004;47:175-183.
41. Suzuki R, Matthews EA, Dickenson AH. Comparison of the effects of MK-801, ketamine and memantine on responses of spinal dorsal horn neurones in a rat model of mononeuropathy. *Pain* 2001; 91: 101-109.

42. Wood PB, Ledbetter, CR, Glabus, MF, et al. Hippocampal metabolite abnormalities in fibromyalgia: correlation with clinical features. *J Pain* 2009; 10:47-52.
43. Emad Y, Ragab Y, Zeinhom F, et al. Hippocampus dysfunction may explain symptoms of fibromyalgia syndrome: a study with single-voxel magnetic resonance spectroscopy. *J Rheumatol* 2008; 35:1371-1377.
44. Grachev ID, Thomas PS, Ramachandran TS. Decreased levels of N-acetylaspartate in dorsolateral prefrontal cortex in a case of intractable severe sympathetically mediated chronic pain complex regional pain syndrome, type I. *Brain Cogn* 2002; 49:102–113.
45. Pattany PM, Yeziarski RP, Widerström-Noga EG, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy of the thalamus in patients with chronic neuropathic pain after spinal cord injury. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23:901–905.
46. Wood PB. Stress and dopamine: implications for the pathophysiology of chronic widespread pain. *Med Hypotheses*. 2004; 62:420-4.
47. Craig AD. How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. [Nat Rev Neurosci](#). 2002; 3:655-66.
48. Singer T, Seymour B, O'Doherty J, et al. Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain. [Science](#). 2004; 303:1157-62.
49. Clark JB. N-Acetyl aspartate: A marker for neuronal loss or mitochondrial dysfunction. *Dev Neurosci*. 1998; 20:271–276.
50. Castillo M. Autism and ADHD: common disorders, elusive explanations. *Acad Radiol*. 2005; 12:533-4.
51. Hugg JW, Kuzniecky RI, Gilliam FG, et al. Normalization of contralateral metabolic function following temporal lobectomy demonstrated by 1H magnetic resonance spectroscopic imaging. [Ann Neurol](#). 1996; 40:236-9.
52. Brooks WM, Stidley CA, Petropoulos H, et al. Metabolic and cognitive response to human traumatic brain injury: a quantitative proton magnetic resonance study. [J Neurotrauma](#). 2000; 17:629-40.
53. Narayanan S, De Stefano N, Francis GS, et al. Axonal metabolic recovery in multiple sclerosis patients treated with interferon beta-1b. [J Neurol](#). 2001; 248:979-86.
54. Toft PB, Leth H, Lou HC, et al. Metabolite concentrations in the developing brain estimated with proton MR spectroscopy. *J Magn Reson Imaging*. 1994; 4:674–680.
55. Kato T, Nishina M, Matshushita K, et al. Neuronal maturation and Nacetyl-L-aspartic acid development in human fetal and child brains. *Brain Dev*. 1997; 19:131–133.
56. Rothstein JD, Tsai G, Kuncel RW, et al. Abnormal excitatory amino acid metabolism in amyotrophic lateral sclerosis. [Ann Neurol](#). 1990; 28:18-25.

57. Ogura A, Miyamoto M, Kudo Y. Neuronal death in vitro: parallelism between survivability of hippocampal neurones and sustained elevation of cytosolic Ca^{2+} after exposure to glutamate receptor agonist. *Exp Brain Res* 1998; 73:447-458.

58. Mattson MP, Murrain M, Guthrie PB, et al. Fibroblast growth factor and glutamate: opposing roles in the generation and degeneration of hippocampal neuroarchitecture. *J Neurosci* 1989; 9:3728-3740.

59. McKenna JE, Melzack R. Blocking NMDA receptors in the hippocampal dentate gyrus with AP5 produces analgesia in the formalin pain test. *Exp Neurol* 2001; 172:92-99.

60. Alexander GE, Chen K, Pietrini P, et al. Longitudinal PET Evaluation of Cerebral Metabolic Decline in Dementia: A Potential Outcome Measure in Alzheimer's Disease Treatment Studies. [Am J Psychiatry](#). 2002; 159:738-45.

61. Freeman JJ, Jenden DJ. The source of choline for acetylcholine synthesis in brain. [Life Sci](#). 1976; 19:949-61.

62. Kantarci K, Weigand SD, Petersen RC, et al. Longitudinal ^1H MRS changes in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2007; 28:1330-1339.

63. Satlin A, Bodick N, Offen WW, et al. Brain proton magnetic resonance spectroscopy (^1H -MRS) in Alzheimer's disease: changes after treatment with xanomeline, an M1 selective cholinergic agonist. *Am J Psychiatry*. 1997; 154:1459-1461.

64. Frederick B, Satlin A, Wald LL, et al. Brain proton magnetic resonance spectroscopy in Alzheimer disease: changes after treatment with xanomeline. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2002; 10:81-88.

65. Fonnum F. Regulation of the synthesis of the transmitter glutamate pool. *Prog Biophys Mol Biol*. 1993; 60:47--57.

66. Sibson NR, Dhankhar A, Mason GF, et al. Stoichiometric coupling of brain glucose metabolism and glutamatergic neuronal activity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998; 95:316-321.

67. Rothman DL, Behar KL, Hyder F, et al. In vivo NMR studies of the glutamate neurotransmitter flux and neuroenergetics: implications for brain function. *Annu Rev Physiol*. 2003; 65:401--427.

68. 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; 6:61-74.

69. Schulz H, Jobert M, Coppola R, et al. The use of diurnal vigilance changes in the EEG to verify vigilance-enhancing effects of memantine in a clinical pharmacological study. *Neuropsychobiology*. 1996; 33:32-40.

70. Rammsayer TH. Effects of pharmacologically induced changes in NMDA-receptor activity on long-term memory in humans. *Learn Mem*. 2001; 8:20-25.

71. Korostenskaja M, Nikulin VV, Kicic D, et al. Effects of NMDA receptor antagonist memantine on mismatch negativity. *Brain Res Bull.* 2007; 72:275-283.
72. van Wageningen H, Jørgensen HA, Specht K, et al. A ¹H-MR spectroscopy study of changes in glutamate and glutamine (Glx) concentrations in frontal spectra after administration of memantine. [Cereb Cortex.](#) 2010; 20:798-803.
73. Glodzik L, King KG, Gonen O, et al. Memantine decreases hippocampal glutamate levels: a magnetic resonance spectroscopy study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008; 32:1005-1012.
74. Glass JM. Review of cognitive dysfunction in fibromyalgia: a convergence on working memory and attentional control impairments. *Rheum Dis Clin North Am.* 2009;35:299-311.
75. Raina P, Santaguida P, Ismaila A, Patterson C, Cowan D, Levine M, Booker L, Oremus M. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2008;148:379-97.
76. Diazgranados N, Ibrahim L, Brutsche NE, Newberg A, Kronstein P, Khalife S, Kammerer WA, Quezado Z, Luckenbaugh DA, Salvadore G, Machado-Vieira R, Manji HK, Zarate CA Jr. A randomized add-on trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant bipolar depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2010;67:793-802.