



Región de Murcia

Consejería de Sanidad
Servicio de Ordenación
y Atención Farmacéutica



Centro de Información y Evaluación
de Medicamentos y Productos Sanitarios
de la Región de Murcia

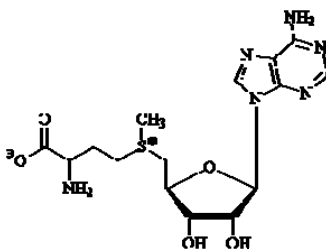
Servicio de Ordenación y Atención Farmacéutica
C/ Villaleal bajo, 30001 Murcia
Telf: 968366644/45
Fax: 968365940

INFORME DE EVALUACIÓN

- Fecha de evaluación: 02/10/2006

- Principio Activo: ADEMETIONINA

- Denominación Química: S-5'-[(3-Amino-3-carboxipropil)metilsulfonio]-5'-desoxiadenosina



- Grupo Terapéutico ATC: A16AA AMINOÁCIDOS Y DERIVADOS

- Actividad Farmacológica: Protector hepático

- Nombre Comercial y Presentaciones:

- S-AMET® está anulado en Registro de especialidades farmacéuticas.¹
- NAKIOL® esta registrado en el fichero RAEFAR pero no está comercializado.²

Existe la posibilidad de elaborar y dispensar ademetionina como fórmula magistral, en la misma forma farmacéutica y presentación que los medicamentos indicados, y siempre y cuando esa prescripción se realice para la indicaciones autorizadas en España.

Teniendo en cuenta las condiciones de esterilidad de este medicamento, la elaboración de la fórmula magistral se debe realizar exclusivamente en oficinas de farmacia o servicios de farmacia de hospitales que tengan los medios necesarios para mantener dicha esterilidad, tal como se especifica en el R.D.175/2001, de 23 de febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales¹.

La formulación sería la siguiente³:

Para el vial liofilizado:

Ademetionina-disulfato-p-tolueno-sulfonato 384 mg* (Equivalentes a 200 mg de Ademetionina)

Para la ampolla disolvente

L-Lisina CIH 300 mg

NaOH 9 mg

Agua para inyección csp 5 ml



Región de Murcia

Consejería de Sanidad
Servicio de Ordenación
y Atención Farmacéutica



Centro de Información y Evaluación
de Medicamentos y Productos Sanitarios
de la Región de Murcia

Servicio de Ordenación y Atención Farmacéutica
C/ Villaleal bajo, 30001 Murcia
Telf: 968366644/45
Fax: 968365940

*En caso de adquirir otra sal como la 1,4-disulfonato o la 2,5-disulfato hay que ajustar a ademetionina base.

PVP Principio Activo 25 g: 55,80€ aproximadamente
PVP + IVA: 71,8€ aprox.

INDICACIONES APROBADAS⁴

La Ademetionina está indicada en:

- Colestasis intrahepática
- Intoxicación hepática por medicamentos que disminuyen el contenido hepático de glutatión (ej: paracetamol).
- Indicada como coadyuvante en depresión. Se ha evidenciado una disminución del periodo de latencia en respuesta a los antidepresivos convencionales en algunos pacientes diagnosticados de depresión mayor.

MECANISMO DE ACCIÓN^{4,5}

Hepatoprotector. Derivado nucleosídico azufrado.

La S-adenosil-L-metionina (SAM) es producto de la acción de la SAM sintetasa o la metionina adenosiltransferasa a partir de adenosintrifosfato y metionina. La SAM tiene una función fundamental como donante del grupo metilo en las reacciones de transmetilación de los fosfolípidos de la membrana (especialmente la fosfatidilcolina), indispensables para el mantenimiento de la integridad de la membrana.

La SAM también es importante para la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas. Una de las propiedades fundamentales de la SAM es proporcionar cisteína para la producción del tripéptido glutatión. La formación de cisteína se inicia con la liberación de grupos metilo a partir del SAM y la formación de S-adenosil-homocisteína, luego homocistina, cistationina y cistina, que es un precursor del glutatión. El glutatión es el principal antioxidante celular, responsable de la desintoxicación de diversos compuestos y xenobióticos.⁵

A largo plazo, el consumo de alcohol en animales de experimentación se asocia con la depleción de la SAM hepática. Los pacientes con hepatopatía alcohólica tienen los niveles de metionina en plasma elevados, el aclaramiento retardado de metionina y un descenso en la disponibilidad SAM-sintetasa. Esta enzima también decrece en la cirrosis hepática. En animales de experimentación, la administración de SAM reestablece el contenido de glutatión mitocondrial y la fluidez de la membrana mitocondrial, y atenúa el daño hepático inducido por endotoxina asociado con la disminución de SAM y el daño mitocondrial producido a largo plazo por el etanol. Así se sugiere que la acción farmacológica de SAM restaura el contenido de glutatión en el hígado⁶.

A nivel del sistema nervioso central, SAM es el mayor dador de grupos metilo en reacciones de transmetilación involucradas en la síntesis de hormonas, neurotransmisores, ácidos nucleicos, proteínas y fosfolípidos. SAM será necesario para la síntesis de norepinefrina, dopamina y serotonina y también juega un papel importante en la ruta metabólica intracelular⁷.



FARMACOCINETICA⁸

La aplicación intravenosa en el hombre sigue un modelo biexponencial con una fase de distribución rápida en los tejidos y una fase de eliminación rápida ($t_{1/2}=1,5$ h).

Tras la administración intramuscular, el fármaco se absorbe completamente (96%). Los niveles máximos se alcanzan a los 45 minutos de su administración. La proporción de fármaco unida a proteínas plasmáticas es prácticamente nula.

Estudios animales con isótopos han permitido demostrar que su administración produce un aumento de los productos de su metabolismo (productos metilados y tioles), base de su efecto farmacológico.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN⁴

- Colestasis intrahepática: dosis usual, 100 mg/12-24 horas, que puede aumentarse hasta 800 mg/día.
- Coadyuvante del tratamiento antidepresivo: 100-400 mg/día, durante un periodo máximo de 3 semanas.

Normas para la correcta administración⁸: La dosis máxima en infusión intravenosa es de 800 mg/día. La solución debe inyectarse recién reconstituida.

No se han descrito casos de sobredosificación, incluso a dosis mucho más elevadas de las recomendadas⁸.

CONTRAINDICACIONES⁴

Esta contraindicada en:

- Alergia a la ademetionina
- Feocromocitoma
- Manía.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO²

- La inyección intravenosa debe administrarse de forma muy lenta.
- La dosis máxima en perfusión intravenosa es de 800 mg/día.
- La solución debe inyectarse recién constituida.

No se recomienda su uso durante el embarazo, excepto en el tercer trimestre de la gestación en casos donde la sintomatología colestásica sea importante. No existen datos sobre la excreción en la leche materna, pero su uso en el periodo de lactancia debe realizarse tras valoración cuidadosa del balance beneficio-riesgo⁸.

No interfiere con la capacidad de conducción ni la utilización de maquinaria⁸.

Debe usarse con precaución en enfermos de depresión bipolar⁷.



INTERACCIONES⁴

Con la clomipramina. Se ha registrado potenciación de la toxicidad con presencia de ansiedad, agitación y confusión, el mecanismo por el cual se produce es desconocido.

EFICACIA CLÍNICA

Se han encontrado ensayos clínicos en colestasis intrahepática, en hepatopatía alcohólica y en depresión, también se ha descrito un posible efecto terapéutico en osteoartritis, por intermediación en el metabolismo del cartílago y la formación de mediadores antiinflamatorios en la célula¹³, aunque esta indicación no figuraba entre las autorizadas para la especialidad S-amet.

Desórdenes Hepáticos:

1.- Colestasis:

En pacientes con hepatopatías colestásicas no alcohólicas, la SAM demostró ser significativamente mejor que el placebo para mejorar parámetros bioquímicos hepáticos en ayunas (S-alanina aminotransferasa, el glutatión hepático, el glutatión hepático reducido, el glutatión en eritrocitos, y la depuración plasmática de metionina) y el prurito (Almasio 1990; Manzillo 1992; Frezza 1993)⁵.

Colestasis del embarazo⁹:

La colestasis del embarazo es un trastorno hepático que ocurre durante el embarazo, entre el 1% y el 2% de las poblaciones europeas. Generalmente, es una enfermedad inocua para la mujer embarazada, pero el síntoma principal de picazón (prurito) puede interferir en el sueño e impedir disfrutar del embarazo. También se asoció la colestasis del embarazo con el nacimiento de prematuros. Se observó algún grado de alivio, con el fármaco SAM, para la picazón durante el embarazo, pero se necesita más investigación sobre otros tratamientos.

Se han comparado tres intervenciones con S-adenosilmetionina, una frente a placebo, otra frente al ácido urdesoxicólico (AUDC) y otra la combinación de S-adenosilmetionina con ácido urdesoxicólico con placebo, con SAM, y con AUDC. Todas las mujeres tenían un diagnóstico de colestasis del embarazo basado en la presencia de prurito y anomalías de la función hepática. La aparición de prurito varió entre los estudios. Sólo se consideró la mejoría general (es decir, los cambios en los valores iniciales). Dichas intervenciones son:

1) SAM versus placebo (Frezza 1984; Frezza 1990; Ribalta 1991; Nicastrì 1998)
Se comparó SAM con placebo en cuatro ensayos que incluyeron 82 pacientes. Sólo un ensayo comparó el cambio medio en el valor inicial (Nicastrì 1998). Se encontró una mejoría en las puntuaciones de prurito, las sales biliares y las enzimas hepáticas en los pacientes que recibieron SAM. No se encontraron diferencias significativas en la incidencia del trabajo de parto prematuro. Aparte de los problemas con el acceso intravenoso, la medicación se toleró bien.



- Prurito: Un estudio (Nicastri 1998) encontró una reducción más grande en las puntuaciones iniciales de prurito en las mujeres que recibieron SAM en comparación con placebo (DM -0,5; $p = 0,02$). Sólo un estudio indicó el número de mujeres con mejorías (Ribalta 1991). Sin embargo, no se observó la desaparición completa del prurito en las mujeres que recibieron SAM (0/9, 100%) en comparación con tres mujeres (3/9, 33%) del grupo control (riesgo relativo [RR] 0,41; intervalo de confianza (IC) del 95%: 0,01; 2,4). No se pudo evaluar el efecto de SAM versus placebo en los otros estudios porque estos no informaron del cambio promedio en las puntuaciones iniciales entre los dos grupos.

- Resultados feto/neonatales/maternos - Trabajo de parto: Se informó del trabajo de parto prematuro espontáneo en dos estudios (Nicastri 1998; Frezza 1990). Ambos estudios encontraron que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre SAM y placebo con respecto al trabajo de parto prematuro espontáneo. El estudio hecho por Ribalta (Ribalta 1991) sólo informó del número de mujeres que se sometieron a cesárea y a parto vaginal. Se realizó cesárea por varias razones, tales como sufrimiento fetal, cesárea anterior, embarazos gemelares y feto maduro. Sin embargo, estos no se cuantificaron. Todas las pacientes que se sometieron a la cesárea estaban por debajo de las 37 semanas de gestación; la tasa de parto prematuro no fue significativamente diferente entre los grupos (SAM 6/9 [67%] versus placebo 8/9 [89%]). Un estudio no informó de los resultados feto/neonatales (Frezza 1984).

- Función hepática: El estudio hecho por Nicastri (Nicastri 1998) informó de que, en comparación con las mujeres que recibieron placebo, las mujeres que recibieron SAM demostraron una disminución significativamente mayor en el valor inicial de los ácidos biliares séricos totales (DM -17,5 $\mu\text{mol/L}$, $p < 0,001$), la bilirrubina total (DM -1,3 mg/dL , $p < 0,001$), la ALP (DM -112,9 UI/L ; $p < 0,001$) y la GPT (DM -139,6 UI/L ; $p < 0,001$). Los otros tres estudios no compararon el cambio de la media en el valor inicial entre los grupos de SAM y placebo.

2) Ácido ursodesoxicólico (AUDC) versus SAM (Nicastri 1998; Floreani 1996):

Se comparó AUDC con SAM en dos estudios que incluyeron 36 pacientes. Un estudio encontró una mayor mejoría en las puntuaciones de prurito con SAM, el otro una mayor mejoría con AUDC. Un estudio que comparó los cambios de la media en el valor inicial de la función hepática encontró mayores cambios en el ácido biliar con AUDC, pero ninguna diferencia en el efecto para las enzimas hepáticas. No se encontraron diferencias en los resultados feto/neonatales y no se presentaron efectos secundarios adversos.

- Prurito - Los resultados para el prurito fueron diferentes entre los estudios que compararon el efecto de SAM y AUDC. Nicastri observó una reducción significativa mayor en las puntuaciones iniciales de prurito en las mujeres que recibieron SAM en comparación con el AUDC (DM 0,60; $p = 0,004$). En cambio, el estudio de Floreani informó de que las mujeres del grupo de AUDC no tenían prurito a los tres días de tratamiento en comparación con ninguna en el grupo de SAM. En realidad, sólo dos mujeres en el grupo de SAM presentaron una reducción en las puntuaciones de prurito (de tres a dos). Sin embargo, este estudio no analizó el cambio en las puntuaciones iniciales de prurito entre AUDC y SAM.

- Resultados feto/neonatales/maternos: Sólo el estudio de Nicastri informó de trabajo de parto prematuro espontáneo. En este estudio, la tasa de trabajo de parto espontáneo fue mayor en el grupo de SAM en comparación con el grupo de AUDC, aunque esto no fue significativamente diferente (SAM 3/8 [38%] versus UDCA 2/8



25%]). El estudio de Floreani no encontró diferencias significativas entre SAM y AUCD con respecto a semana del parto.

- Función hepática: Sólo Nicastrí informó de diferencias entre las comparaciones de grupos para AUCD y SAM con respecto a la función hepática. Este estudio encontró que hubo un cambio significativamente mayor en el valor inicial con AUCD que con SAM en la ALP (DM -51,6 UI/L, $p < 0,001$) y las sales biliares (DM -12,9 $\mu\text{mol/L}$; $p = 0,012$). No se observaron diferencias significativas entre SAM y UDCA para la bilirrubina total y la GPT. Floreani no informó de los cambios de la media para los resultados de la función hepática y todos los resultados se presentaron gráficamente.

3) Se comparó la combinación AUCD + SAM con placebo, con SAM sola y con AUCD solo (Nicastrí 1998):

El estudio incluyó ocho pacientes en cada brazo de tratamiento. Las mujeres que recibieron la combinación presentaron reducciones significativamente mayores en las puntuaciones de prurito que las mujeres que recibieron placebo o AUCD solo, pero no SAM sola. Se observaron mayores reducciones en las sales biliares en las mujeres que recibieron la combinación en comparación con las mujeres que recibieron cualquiera de los tres tratamientos alternativos. El efecto para las enzimas hepáticas fue mixto: en comparación con placebo, la combinación presentó mayores efectos en la reducción de la bilirrubina, la ALP y la GPT; en comparación con SAM sola, sólo la ALP fue más reducida, y en comparación con AUCD, únicamente la bilirrubina fue más reducida. Aunque la combinación produjo menos nacimientos de prematuros que cualquiera de los fármacos solos, la diferencia no fue significativa. No está claro si se obtuvieron los resultados neonatales en el grupo de placebo, por lo tanto, no se pudieron realizar las comparaciones con el grupo de la combinación. No se observaron efectos secundarios adversos con los regímenes de tratamiento.

1-. AUCD + SAM versus placebo

- Prurito: Las mujeres que recibieron AUCD + SAM presentaron reducciones significativamente mayores en las puntuaciones de prurito que las pacientes que recibieron placebo (DM -0,9; $p < 0,001$).

- Resultados feto/neonatales/maternos: Se observó un caso de trabajo de parto prematuro espontáneo en el grupo de AUCD + SAM. Como fue incierto si se presentaron los resultados maternos o feto/neonatales para el grupo de placebo, no fue posible realizar comparaciones entre los grupos.

- Función hepática: En comparación con las mujeres que recibieron placebo, las mujeres que recibieron AUCD + SAM presentaron reducciones significativamente mayores en las sales biliares, la bilirrubina, la ALP y la GPT: ácido biliar ($\mu\text{mol/L}$) DM -41,7; $p < 0,001$; bilirrubina (mg/dL) DM -1,8; $p < 0,001$; ALP (UI/L) DM -184,7; $p < 0,001$; GPT (UI/L) -139,8; $p < 0,001$.

2. - AUCD + SAM versus SAM:

- Prurito: Las comparaciones post hoc no demostraron diferencias en las puntuaciones de prurito entre los pacientes que recibieron AUCD + SAM en comparación con los pacientes que sólo recibieron SAM (DM -0,4; $p = 0,1$).

- Resultados feto/neonatales/maternos: Se encontraron tres casos de trabajo de parto prematuro en el grupo tratado con SAM sola en comparación con un caso en el grupo tratado con la combinación AUCD + SAM.

- Función hepática: En comparación con las mujeres que sólo recibieron SAM, las mujeres que recibieron AUCD + SAM presentaron disminuciones significativamente mayores en las sales biliares y la ALP: sales biliares ($\mu\text{mol/L}$) DM -24,2; $p < 0,001$;



ALP (UI/L) DM -71,8; $p < 0,001$. El cambio promedio en la bilirrubina y la GPT no difirió significativamente entre los grupos.

3.- AUDC + SAM versus AUD.

- Prurito: Los pacientes que recibieron AUDC + SAM presentaron reducciones significativamente mayores en las puntuaciones de prurito que los pacientes que sólo recibieron AUDC (DM -1,0 $p < 0,001$).

- Resultados feto/neonatales/maternos: Se encontraron dos casos de trabajo de parto prematuro en el grupo tratado sólo con AUDC en comparación con un caso en el grupo tratado con la combinación.

- Función hepática: En comparación con las mujeres que sólo recibieron AUDC, las mujeres que recibieron AUDC + SAM presentaron disminuciones significativamente mayores en el valor inicial en las sales biliares y la bilirrubina: sales biliares (umol/L) DM -11,3; $p = 0,04$; bilirrubina (mg/dL) DM -0,8; $p = 0,004$. El cambio promedio en la ALP y la GPT no difirió significativamente entre los grupos.

Efectos secundarios: No se observaron efectos secundarios en las madres o sus recién nacidos.

2.- Hepatopatía Alcohólica⁵

Se identificaron 9 ensayos clínicos aleatorios que incluyeron una muestra heterogénea de 434 pacientes con hepatopatías alcohólicas (esteatosis, hepatitis, fibrosis y cirrosis alcohólicas). Estos ensayos son: Mato 1999b, Altomare 1988, Cibir 1988, Díaz Belmonte 1996, Charla 1999, Lognercio 1994b, Corrales 1991, Vendímale 1989b y Tespi 1997. La calidad metodológica con respecto a la asignación al azar fue generalmente baja, todos fueron controlados con placebo, excepto en Trespi 1997, que no hubo ninguna intervención. La administración fue por vía intramuscular (Cibir 1988); por vía intravenosa (Díaz Belmont 1996, Chawla 1999, Loguercio 1994b); y por vía oral (Altomare 1988; Corrales 1991, Vendemiale 1989b, Mato 1999b). El ensayo de Trespi 1997 se agregó al ácido tauroursodeoxicólico o al ácido ursodeoxicólico, y se comparó con los pacientes tratados con ácido tauroursodeoxicólico o ácido ursodeoxicólico solos.

Sólo un ensayo (Mato1999b), que incluyó 123 pacientes con cirrosis alcohólica, utilizó una metodología adecuada e informó claramente la mortalidad relacionada con la hepatopatía por todas las causas y asociada al trasplante hepático. Según este ensayo:

- No se encontró ningún efecto considerable de la SAM sobre la mortalidad por todas las causas (riesgo relativo [RR] 0,62; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,30 a 1,26). En el grupo de SAM, 9 de 62 pacientes (14,5%) fallecieron en comparación con 15 de los 61 (24,6%) en el grupo de placebo.
- No pudo demostrarse ningún efecto significativo de la SAM sobre la mortalidad relacionada con la enfermedad hepática en el ensayo de Mato 1999b (RR 0,68; IC del 95%: 0,31 a 1,48). En el grupo de SAM, 9 de 62 pacientes (14,5%) fallecieron en comparación con 13 de los 61 (21,3%) del grupo de placebo
- No demostró efectos significativos de la SAM sobre la mortalidad por todas las causas o la relacionada con el trasplante hepático (RR 0,55; IC del 95%: 0,27 a 1,09). En el grupo de SAM 10 de 62 pacientes (16,1%) fallecieron o recibieron trasplante comparados con 18 de los 61 (29,5%) del grupo de placebo



- Consideró las complicaciones relacionadas con la hepatopatía (ascitis, hemorragia del aparato digestivo, encefalopatía hepática y septicemia) La SAM no afectó significativamente la incidencia de tales complicaciones

La administración de SAM en comparación con placebo redujo significativamente el número de pacientes que continuaron con el consumo de alcohol (RR 0,68 [IC del 95%: 0,49 a 0,94]) en 2 ensayos (Cibin 1988; Vendemia 1989b), pero no con el de efectos aleatorios (RR 0,74 [IC del 95%: 0,43 a 1,26]). Sin embargo, el ensayo de Mato 1999b no observó ninguna diferencia significativa en el consumo de alcohol entre los 26 pacientes que continuaron consumiéndolo durante el ensayo (ingesta diaria media de alcohol: 47 +/-39 g en el grupo de SALM versus 42 +/- 31 g en el de placebo).

La intervención de SAM, según el ensayo Mato 1999, produjo mejorías significativas en las siguientes variables bioquímicas:

- alanina aminotransferasa (U/l), DMP -11,24 (IC del 95%: -21,38 a -1,10);
- glutatión hepático ($\mu\text{mol/l}$) DMP 1,00 (IC del 95%: 0,44 a 1,56);
- glutatión hepático reducido ($\mu\text{mol/l}$) DMP 1,00 (IC del 95%: 0,56 a 1,44);
- glutatión en eritrocitos (mmol/l) DMP 0,59 (IC del 95%: 0,21 a 0,97);
- depuración plasmática de metionina en ayunas ($\mu\text{mol/l}$) DMP -18,50 (IC del 95%: -22,79 a -14,21).

Depresión^{10,11}:

SAM es también una fuente principal de grupos metilo en el cerebro, y se ha informado que es efectiva para los síndromes y trastornos depresivos (Bell 1994; Bressa 1994; Hardy 2003). Bressa, en su metanálisis, indicó que la eficacia de la SAM para la depresión es significativamente superior al placebo y comparable a los antidepresivos tricíclicos estándar (Bressa 1994).

Otros ensayos compararon a la SAM con antidepresivos estándar en lugar del placebo. Son interesantes los 2 estudios multicéntricos de doble ciego que compararon al SAM con imipramina. Los pacientes de ambos estudios están diagnosticados de depresión mayor (con un resultado \geq a 18 de los 21 posibles según la escala de depresión de Hamilton). En uno de ellos (MC3) los pacientes tomaron 1600 mg de SAM por vía oral, y en el segundo (MC4) 400 mg/d de SAM por vía intramuscular ambos comparados con 150 mg de imipramina al día por vía oral. En el estudio MC3 la población del estudio fue de 281 pacientes, 143 recibieron SAM y 138 imipramina durante 6 semanas. En el MC4 la población del estudio fue de 293 pacientes de los que 146 recibieron SAM y 147 imipramina durante 4 semanas. En ambos estudios, la eficacia en el objetivo principal, se mide con la escala de Hamilton y el porcentaje de respondedores según la escala Clínica Global Impresión, al final de los estudios. La medida de la eficacia en los objetivos secundarios se realiza con la Escala de depresión de Montgomery-Asberg y el porcentaje de respondedores, siendo respondedores aquellos pacientes que muestran una disminución \geq al 50% en la Escala de Hamilton respecto a los resultados iniciales. En ambos estudios, los resultados entre los tratamientos con SAM y con imipramina no fueron significativamente diferentes. Sin embargo, los efectos adversos observados en los pacientes tratados con SAM, fueron menos, siendo significativamente mejor tolerado.



En pacientes con Parkinson¹² El estudio piloto del uso de SAM para la mejora de la depresión en pacientes con la enfermedad de Parkinson, se realiza en 13 pacientes con enfermedad de Parkinson los cuales habían sido previamente tratados con otros antidepresivos sin obtener un beneficio significativo o no eran tolerables por los efectos adversos. SAM fue administrada en dosis de 800 a 3600 mg por día durante un periodo de 10 semanas. Once pacientes completaron el estudio, y 10 tuvieron al menos un 50% de mejoría en 17 puntos en la escala de Hamilton para la depresión. Un paciente no mejoró. Dos pacientes abandonaron el estudio por un aumento de ansiedad. Un paciente sufrió náuseas leves y otros dos una suave diarrea, que se resolvieron de manera espontánea. La puntuación obtenida en la escala de Hamilton antes del tratamiento fue 27.09 +/- 6.04, después del tratamiento con SAM era 9.55 +/- 7.29 ($p < 0.0001$). Este estudio sugiere que SAM es bien tolerada y puede ser una alternativa segura y efectiva como agente antidepresivo en pacientes con la enfermedad de Parkinson.

SEGURIDAD

Aparentemente la SAM se asocia con pocos eventos adversos⁵. Los efectos de ademetonina son, en general, leves y transitorios. Las reacciones adversas más características son frecuentemente (1-9%): ansiedad e insomnio⁸.

En colestasis durante el embarazo⁹ todos los estudios (Frezza 1984; Frezza 1990; Ribalta 1991; Nicastri 1998; Florean 1996) informaron de que la SAM se toleró bien, sin efectos secundarios observados en las madres o los niños de los grupos. Sin embargo, hubo problemas con la administración del fármaco en el estudio Ribalta 1991, que informó de que algunos pacientes presentaron problemas menores en las venas periféricas debido a la prolongada administración intravenosa diaria.

En hepatopatía alcohólica⁵ sólo tres ensayos (Cibin 1988; Diaz Belmont 1996; Mato 1999b) informaron los eventos adversos y demostraron que la administración de SALM no se asoció significativamente con los efectos adversos no serios (RR 4,92; IC del 95%: 0,59 a 40,89). En el grupo de SAM, 5 de 113 pacientes (4,4%) presentaron eventos adversos no serios versus 1 de los 119 (0,8%) en el grupo de placebo. Los eventos adversos observados en el grupo de SAM incluyeron náuseas (3 pacientes), diarrea y pirosis. No se informaron eventos adversos graves. (Cibin 1988; Diaz Belmont 1996; Mato 1999)

En depresión encontramos que SAM es bien tolerada y casi sin ningún efecto adverso. El efecto adverso más referenciado es el aumento de ansiedad y manía en pacientes con depresión bipolar⁷.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

- No hay pruebas suficientes de los beneficios de los de tratamientos de SAM solo, o en combinación, para recomendarlo en el tratamiento de mujeres con colestasis del embarazo. Este tratamiento no mostró ser sistemáticamente efectivo o superior a otros en la resolución del prurito materno, aunque puede haber una resolución de los resultados alternativos como los ácidos biliares y



otras pruebas de funciones hepáticas. Como el tratamientos no demostró ser perjudicial a las madres o sus recién nacidos, la mujer y su médico pueden decidir probarlo.

- No pudo demostrar ningún efecto significativo de esta sustancia sobre la mortalidad por todas las causas, la relacionada con la hepatopatía, ni sobre la mortalidad por todas las causas o vinculada al transplante hepático en pacientes con hepatopatía alcohólica, en comparación con el placebo. Antes de poder recomendar la SAM para la hepatopatía alcohólica, se necesita realizar más ensayos clínicos aleatorios adecuadamente diseñados que demuestren la eficacia de esta sustancia.
- La SAM redujo significativamente el número de pacientes que continuaron el consumo de alcohol. Podría ser un fármaco efectivo para los etilistas, pero este efecto potencial también necesita la confirmación en nuevos ensayos aleatorios. No fue posible demostrar ningún efecto significativo de la SALM sobre los niveles séricos de alcohol.
- Se ha evidenciado que el uso de SAM es efectivo en el tratamiento de la depresión mayor. El inicio del comienzo de la acción es más rápido que el de otros antidepresivos convencionales. SAM puede ser usado solo o en combinación con antidepresivos convencionales y en este último caso acelera el efecto de estos. Así, SAM es especialmente útil en pacientes que experimentan efectos secundarios con antidepresivos convencionales, aunque serían necesarios más estudios para determinar las dosis óptimas⁷. Su eficacia parece ser similar a los antidepresivos tricíclicos pero esto está poco probado. Los estudios abarcan cortos periodos de tiempo y grupos de pacientes heterogéneos¹³.

BIBLIOGRAFÍA

1. Desabastecimiento de S-Amet 200 mg/amp 5 inyectables 5 ml. Fax de la Subdirección General de Inspección y Control de Medicamentos
2. Registro y autorización de especialidades farmacéuticas de uso humano. Fichero RAEFAR.
3. Revista Acofar, junio, 2006. Nº 454
4. BOT plus. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos
5. Rambaldi A, Gluud C. S-adenosil-L-metionina para la hepatopatía alcohólica. (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2006 Número 3. Oxford: Update Software Ltd.
6. Jesus Medina, Ricardo Moreno-Otero. Pathophysiological Basis for Antioxidadt Therapy in Chronic Liver Disease. *Drugs* 2005;65 (17): 2445-2461
7. David Mischoulon and Maurizio Fava. Role of S-adenosyl-Lmethionine in the treatment of depression: a review of the evidence. *Am J Clin Nutr* 2002; 76 (suppl): 1158S-61S
8. Ficha Técnica del Nakiol® de la Agencia Española de Medicamento y Productos Sanitarios
9. Burrows RF, Clavisi O, Burrows E. Intervenciones para el tratamiento de la colestasis durante el embarazo (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2006 Número 3. Oxford: Update Software Ltd.



Región de Murcia

Consejería de Sanidad
Servicio de Ordenación
y Atención Farmacéutica



Centro de Información y Evaluación
de Medicamentos y Productos Sanitarios
de la Región de Murcia

Servicio de Ordenación y Atención Farmacéutica
C/ Villaleal bajo, 30001 Murcia
Telf: 968366644/45
Fax: 968365940

10. Delle Chiaie R, Pancheri P, Scapicchio P. Efficacy and tolerability of oral and intramuscular S-adenosyl-L methionine 1'4-butanedisulfonate (SAME) in the treatment of major depression: comparison with imipramine in 2 multicenter studies. *Am J Clin Nutr.* 2002; 76 (5): 1172S-6S
11. Pancheri P, Scapicchio P, Chiaie RD. A double-blind, randomicer parallel-group, efficacy and safety study of intramusculas S-adenosyl-L methionine 1'4-butanedisulfonate (SAME) versus imipramine in patients with major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2002; 5(4): 287-94.i
12. Di Rocco A, Rogers JD, Brown R, Werner P, Bottiglieri T. S-Adenosyl-Metionine improves depression in patients with Parkinson's disease in an open-label clinical trial. *Mov Disord.* 2000; 15 (6): 1225-9.
13. Martindale. The complete drug reference. PhP Pharmaceutical Press. 34th Edición.