

Nuevos principios activos: Revisión 2002 (1ª parte)

Cuesta Terán MT¹
Martínez Vallejo M¹

AMISULPRIDA

SOLIAN	100 mg 60 comp	PVP: 62,39 €	Sanofi-Synthelabo, S.A.
	200 mg 60 comp	PVP: 113,96 €	
	400 mg 30 comp	PVP: 113,96 €	

Con receta médica. Aportación especial.
Grupo terapéutico: N05A
Potencial terapéutico: C.

Amisulprida es un nuevo neuroléptico con estructura de benzamida sustituida, estrechamente relacionado con la sulpirida y la tiaprida. Presenta alta afinidad para el bloqueo de receptores dopaminérgicos D₂ y D₃. A diferencia de otros agentes antipsicóticos, no tiene afinidad por los receptores serotoninérgicos, α -adrenérgicos, histamínico H₁ y colinérgicos.

Se encuentra indicada para el tratamiento de la esquizofrenia.

Se absorbe rápidamente tras la administración oral, con rápida difusión a la barrera hematoencefálica. Presenta un metabolismo hepático reducido y se elimina principalmente en la orina como fármaco inalterado, con una semivida de aproximadamente 12 horas. No se produce acumulación del fármaco y su farmacocinética no sufre cambios tras la administración de dosis repetidas.

La dosis recomendada es de 400 a 800 mg al día, administrándose por vía oral una vez al día y dos veces al día para dosis superiores a 400 mg. Se puede ajustar la dosis entre 100 y 800 mg de acuerdo con la respuesta clínica y la tolerabilidad de cada paciente, hasta un máximo de 1.200 mg al día.

La eficacia y seguridad del fármaco han sido evaluadas en varios ensayos clínicos que han incluido un total de 2132 pacientes con esquizofrenia con síntomas predominantemente positivos o negativos.

En pacientes con esquizofrenia y síntomas predominantemente POSITIVOS se han realizado cuatro ensayos comparativos con haloperidol (tres de ellos a corto plazo y uno a largo plazo), un ensayo comparativo con flupentixol y otro con risperidona (ambos a corto plazo):

- Los ensayos comparativos con haloperidol a corto plazo, fueron doble ciego y aleatorizados. Trataban

de definir la dosis óptima de *amisulprida* o demostrar la eficacia frente a haloperidol, en pacientes con esquizofrenia crónica o subcrónica con exacerbación aguda, utilizando como variable principal las escalas BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale), CGI (Clinical Global Impression scale) o PANSS (Positive and Negative Symptom Scales). El rango de dosis utilizado en los estudios de eficacia y seguridad fue de 10-30 mg/día de haloperidol vs 400-1200 mg/día de *amisulprida*. Las dosis consideradas como eficaces fueron de 400 a 800 mg/día. La dosis de 1200 mg no incrementó la eficacia y sí los efectos adversos, por ejemplo, los síntomas extrapiramidales. *Amisulprida* demostró una eficacia similar o superior a haloperidol, y una mayor tolerabilidad, con un mayor número de pacientes que experimentaron efectos secundarios extrapiramidales en el grupo de haloperidol. También hubo una significativa ganancia de peso con *amisulprida*.

- El objetivo principal del ensayo comparativo con haloperidol a largo plazo (12 meses de duración), multicéntrico y abierto (N=488 pacientes), fue estudiar la seguridad del fármaco y como objetivo secundario informar de la eficacia a largo plazo. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir 200-800 mg/día de *amisulprida* ó 5-20 mg/día de haloperidol. Ambos fármacos mostraron una eficacia similar y un porcentaje similar de abandonos. Se produjeron más efectos adversos con haloperidol y mayor porcentaje de efectos adversos graves con *amisulprida* (10% vs 7%), principalmente psiquiátricos, incluyendo psicosis, agitación, agresión e intento de suicidio. Hubo un incremento significativo en la incidencia de efectos secundarios extrapiramidales en el grupo de haloperidol (28% vs 13%) y un incremento significativo de prolactina y mayor ganancia de peso y amenorrea en el grupo de *amisulprida*. Ambos fármacos mostraron una eficacia similar y un porcentaje similar de abandonos.
- En el ensayo comparativo con flupentixol, realizado en 132 pacientes con esquizofrenia aguda, se compararon dosis de 15-25 mg/día de flupentixol con dosis altas de *amisulprida* de 600-1000 mg/día. Ambos fármacos mejoraron los síntomas, observándose una tendencia a la mejora a favor de *amisulprida*. En el grupo que recibió *amisulprida*, hubo una menor necesidad de administrar medicación para tratar los

¹ Dirección Gral. Farmacia y Productos Sanitarios.
M^o Sanidad y Consumo. Madrid.

síntomas extrapiramidales, aunque también hubo un mayor incremento de los niveles de prolactina.

- En el ensayo comparativo con risperidona, realizado en 228 pacientes, comparándose 800 mg/día de *amisulprida* con 8 mg/día de risperidona, ambos fármacos demostraron ser igual de eficaces para el tratamiento de las exacerbaciones agudas de la esquizofrenia.

En pacientes con esquizofrenia y síntomas predominantemente NEGATIVOS, se han realizado cuatro ensayos controlados con placebo y un ensayo comparativo con haloperidol a largo plazo:

- En los ensayos controlados con placebo, se compararon dosis entre 50 y 300 mg de *amisulprida* vs placebo, siendo más eficaz *amisulprida* que placebo para todas las dosis. En el ensayo comparativo con haloperidol, de un año de duración, 60 pacientes, de los cuales 40 completaron el estudio, fueron aleatorizados para recibir 3-30 mg/día de haloperidol ó 100-1200 mg/día de *amisulprida*. Se encontraron diferencias a favor de *amisulprida* en cuanto al control de los síntomas. Hubo en general, una tasa alta de retiradas.

Entre las reacciones adversas más importantes se ha descrito incremento de los niveles plasmáticos de prolactina, ganancia de peso, síntomas extrapiramidales y, de forma ocasional, hipotensión y bradicardia, reacciones alérgicas y crisis epilépticas y síndrome neuroléptico maligno.

Se encuentra contraindicada en caso de hipersensibilidad al fármaco y en presencia de tumores concomitantes dependientes de prolactina, feocromocitoma y lactancia; en embarazo no se recomienda su uso a no ser que los beneficios superen los posibles riesgos potenciales.

Hay que tener en cuenta que, al igual que otros neurolépticos, puede producir síndrome neuroléptico maligno y puede reducir el umbral convulsivo y prolongación del intervalo QT. Se recomienda precaución en caso de insuficiencia renal grave, debiendo reducirse la dosis.

En cuanto a interacciones, además de potenciar los efectos del alcohol a nivel central, deben tomarse precauciones en caso de administración concomitante de fármacos depresores del SNC, antihipertensivos y otros medicamentos hipotensores y en caso de administración de agonistas de la dopamina, p. ej., levodopa, ya que pueden atenuar su acción.

COSTE TRATAMIENTO/DÍA	Dosis (mg)	Euros
Amisulprida	400-800	3,79-7,59
Sulpirida	400-800	0,35-0,70
Haloperidol	15-100	0,22-1,13
Risperidona	2-10	1,69-8,64

CONCLUSIONES

Amisulprida ha mostrado una eficacia similar a haloperidol en el control de los síntomas positivos de la esquizofrenia, con una menor incidencia de efectos extrapiramidales, aunque no se sabe cuál es el impacto real de esta diferencia sobre la calidad de vida de los pacientes, porque a priori, otros efectos indeseables, principalmente los endocrinos, pueden contrarrestar la mejor tolerancia neurológica frente a haloperidol.

En cuanto al control de los síntomas negativos, el haloperidol no puede considerarse como el comparador de referencia en cuadros esquizofrénicos donde hay una clara predominancia de síntomas negativos. Sería necesario disponer de estudios comparativos con los antipsicóticos atípicos de aplicación en estos síntomas tales como clozapina, olanzapina, quetiapina o risperidona.

En teoría no presenta un perfil farmacológico diferente a sus análogos estructurales sulpirida y tiaprida, por lo que en principio no presenta ventajas con respecto a los mismos. Tampoco ofrece ventajas sobre el resto de antipsicóticos disponibles, fundamentalmente los atípicos.

En cuanto al perfil de seguridad, existe un incremento de los síntomas endocrinos debido a su acción farmacodinámica de hiperprolactinemia y ganancia de peso; también existen problemas extrapiramidales.

En resumen, *amisulprida* puede tener utilidad para el control de la esquizofrenia, aunque a priori no más que el resto de neurolépticos disponibles.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Solian®. Ficha Técnica de la especialidad. AGEMED. Mº Sanidad y Consumo (2002).
- Geddes J, Freemantle N, Harrison P et al. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ* 2000; 321 (7273): 1371-1376.
- Kapur S, Remington G. Atypical antipsychotics. *BMJ* 2000; 321: 1360-1361.
- Barnes T, McPhillips M. Critical analysis and comparison of the side-effect and safety profiles of the new antipsychotics. *British Journal of Psychiatry* 1999; 174 (38): 34-43.
- Campbell M, Young PI, Bateman DN et al. The use of atypical antipsychotics in the management of schizophrenia. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 47: 13-22.
- Amisulpride. *Rev Prescric* 1994; 14(144): 536-537 y 1999: 19(198): 586.
- Toren P, Laor N, Weizman A. Use of atypical neuroleptics in child and adolescent psychiatry. *J Clin Psychiatry* 1998; 59(12): 644-656.

ATOSIBAN

TRACTOCILE 7,5 mg/ 1 ml 1 vial PVL: 26 € Ferring, S.A.
7,5 mg/ 1 ml 1 vial perf. PVL: 81,09 €

Con receta médica. Uso hospitalario.
Grupo terapéutico: G02C.
Potencial terapéutico: **C**.

El *atosiban* es un principio activo tocolítico nuevo en nuestro país, que ha sido autorizado por la EMEA a través de procedimiento centralizado. Es un péptido sintético, análogo a la oxitocina, siendo antagonista competitivo de la misma.

Se encuentra indicado para retrasar el parto prematuro inminente en mujeres embarazadas que presenten determinadas condiciones (edad, tiempo de gestación, etcétera).

Se une de forma selectiva a los receptores de la oxitocina en el útero produciendo una disminución de las contracciones y el tono de la musculatura uterina inhibiéndose las contracciones uterinas con reposo del útero.

Se administra vía intravenosa en tres etapas sucesivas a distintas dosificaciones y forma de administración: primera en embolada a dosis de 7,5 mg/ml solución inyectable y las otras dos a dosis de 7,5 mg/ml en concentrado para perfusión continua. El tratamiento no debe superar las 48 horas e iniciarse tan pronto como se detecte parto prematuro.

La concentración en estado estacionario se alcanza aproximadamente en una hora apareciendo efecto a los 10 minutos de su administración, con una duración de 12 horas. Se une poco a proteínas plasmáticas (46-48%), una pequeña concentración atraviesa la barrera placentaria y se metaboliza en 2 metabolitos (uno de ellos con efecto farmacológico similar al profármaco), excretándose por orina y leche materna. Se carece de datos en insuficiencia renal y hepática.

El dossier clínico incluye principalmente 4 ensayos clínicos: uno controlado con placebo y tres comparativos frente a β_2 agonistas (ritodrina, salbutamol y terbutalina) con diseño similar (doble-ciego, multicéntrico, doble enmascaramiento, randomizados y en fase III). En los estudios comparativos se incluyó un total de 742 mujeres con parto prematuro entre las 23 y 33 semanas de gestación; fueron dos las variables de eficacia: la principal fue el porcentaje de mujeres en las que se impidió el parto y no necesitaron tocolítico en los 7 días siguientes al tratamiento y la secundaria fue el porcentaje de mujeres en las que se impidió el parto dentro de las 48 horas siguientes al tratamiento. En todos los estudios, los resultados según la principal variable fueron ligeramente superiores en el grupo tratado con *atosiban* (64,3%, 55,6% y 58,8%) en relación al β_2 agonista (52,9% ritodrina, 46,3% salbutamol y 43,4% terbutalina) respectivamente; sin embargo en la

segunda variable los resultados fueron similares: *atosiban* (71,4%, 72,2% y 79,8%) en relación al β_2 agonista (66,9% ritodrina, 75,2% salbutamol y 68,2% terbutalina) respectivamente. Por otro lado, hubo más mujeres que interrumpieron el tratamiento por falta de eficacia en los grupos tratados con *atosiban* pero por reacciones adversas fue superior en los grupos tratados con los β_2 agonistas. Según estos resultados, el *atosiban* es menos eficaz que los β_2 agonistas pero sin embargo es mejor tolerado, con una morbi-mortalidad similar.

En estos estudios sólo se observaron reacciones adversas en la madre y no en el recién nacido, siendo leves y transitorias, entre ellas se citan como más frecuentes: náuseas y dolor de cabeza, así como vértigo, taquicardia, infección del tracto urinario e hiperglucemia, entre otras.

Dadas las especiales características del fármaco, presenta numerosas contraindicaciones y precauciones de uso especificadas en su ficha técnica. Por el momento no hay estudios sobre interacciones.

COSTE TRATAMIENTO

Es difícil establecer un coste concreto y comparativo dada la complejidad de dosificación tanto del *atosiban* como de los β_2 agonistas en esta patología.

CONCLUSIONES

El *atosiban* en los estudios clínicos realizados ha demostrado su eficacia en el retraso del parto prematuro, sin embargo no ha desplazado como tratamiento de elección a los β_2 agonistas ya que presenta una eficacia ligeramente inferior respecto a los mismos, aunque se le puede considerar como buena alternativa a ellos debido a su mejor perfil de tolerancia.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- Tractocile®. Ficha Técnica de la especialidad. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). European Public Assessment Report (EPAR): Tractocile®. <http://www.eudra.org/emea.html>
- *Drugdex® Drug Evaluations*. Micromedex Healthcare Series. Vol 114 (2002): Atosiban..
- Anon. Médicaments commercialisés à l'hôpital: Atosiban. *Rev Prescrire* 2002; 22: 657.
- UK Medicines Information Pharmacists Group (NHS). New medicines: Atosiban (monograph 04/01/01). <http://www.ukdipg.org>

BEXAROTENO

TARGRETIN 75 mg 100 cáps. PVP: 1.375,82 € Ferrer Farma, S.A.

Con receta médica. Diagnóstico hospitalario. Aportación: 40%.
 Grupo terapéutico: L01E.
 Potencial terapéutico: **B**.

El *bexaroteno* es una nueva entidad química, análogo retinoide sintético. Pertenece a una nueva subclase de retinoides que se caracterizan por unirse selectivamente a un tipo de receptores retinoides – receptores X (RXR) – con actividad biológica diferente a los receptores de ácido retinoico (RAR). Ha sido autorizado por la EMEA a través de procedimiento europeo centralizado.

Su indicación aprobada es en el tratamiento de las manifestaciones cutáneas de pacientes en estadios avanzados de linfoma cutáneo de células T (LCCT) resistentes al menos a un tratamiento sistémico.

En esta patología se desconoce exactamente su mecanismo de acción; se une y activa selectivamente a los RXR que, junto a otros receptores celulares, controlan la expresión de genes involucrados en la diferenciación y proliferación celular. In vitro, se ha visto que también inhibe el crecimiento de algunas líneas celulares tumorales de origen hematopoyético y escamoso, induce regresión tumoral en modelos animales y previene la inducción tumoral en otros.

Se absorbe bien vía oral alcanzando la C_{máx} a las 2-4 horas de su administración (aumenta con alimentos ricos en grasa), se une en alta proporción a proteínas plasmáticas (99,9%), metabolismo hepático por citocromo P450- 3A4 y eliminación biliar, con una semivida de 7 horas.

Debe ser administrado exclusivamente por médicos experimentados en el tratamiento de esta patología, siendo la dosis inicial recomendada de 300 mg/m²/día junto a alimentos, debiendo ser ajustada según toxicidad/tolerancia (100 ó 200 mg/m²/día). Si no hay respuesta satisfactoria después de 8 semanas y la tolerancia es buena, puede aumentarse la dosis a 400 mg/m²/día, siempre con estrecha monitorización. No hay datos con dosis superiores a 650 mg/m²/día.

La eficacia y seguridad del *bexaroteno* en el LCCT han sido evaluadas en dos ensayos clínicos en fase II-III, abiertos, multicéntricos en un total de 193 pacientes tratados durante 16 semanas, siendo la principal variable de eficacia la respuesta tumoral al tratamiento definida por dos parámetros: valoración global de mejora por parte del clínico (PGA) y valor de un índice de puntuación compuesto (CA) determinado por la gravedad de varias lesiones (area de superficie, eritema, elevación de placa, descamación e hiper/hipopigmentación).

El primer estudio fue no controlado e incluyó un total de 86 pacientes con estadios tempranos de la enfermedad, tratándose 58 con diferentes dosis de *bexaroteno*: 6.5 mg/m²/día (n = 15), 300 mg/m²/día (n = 28) y mas de 300 mg/m²/día (n = 15). Los valores obtenidos en el grupo tratado con 300 mg/m²/día fue:

- Respuesta completa: 50% (PGA) y 36% (CA)
- Enfermedad estable: 36% (PGA) y 46,4% (CA)
- Enfermedad progresiva: 14% (PGA) y 17,6% (CA).

El segundo estudio, controlado, incluyó un total de 107 pacientes en fase avanzada de la enfermedad que no respondieron a otros tratamientos. Tratados con 300 mg/m²/día (n = 56) y mas de 300 mg/m²/día (n = 38) siendo los resultados obtenidos:

- Respuesta completa: 48,2% (PGA) y 26,8% (CA)
- Enfermedad estable: 34% (PGA) y 37,5% (CA)
- Enfermedad progresiva: 18% (PGA) y 35,7% (CA).

Por otro lado, se están realizando estudios en tratamientos combinados y en otras patologías tanto tumorales como afecciones dermatológicas, sin haberse obtenido todavía resultados concluyentes. No hay estudios comparativos con el interferon alfa-2a, que comparte con él indicación.

Presenta reacciones adversas similares a otros retinoides, siendo las mas frecuentes (en orden decreciente y con una incidencia superior al 20%) en los estudios clínicos: hiperlipemia (74%), hipotiroidismo, hipercolesterolemia, cefalea, leucopenia y prurito. Se ha descrito algun caso de pancreatitis aguda y, como todos los retinoides, puede producir anomalías fetales durante el embarazo.

Presenta numerosas contraindicaciones: hipersensibilidad, embarazo, lactancia, antecedentes de pancreatitis, hipervitaminosis A, insuficiencia renal, infección sistémica aguda e hipercolesterolemia, trigliceridemia o enfermedad tiroidea no controladas. Por ello, se debe tener especial precaución de uso y monitorización estrecha del paciente.

Aunque no hay estudios específicos de interacciones, por su metabolismo por CYP3A4 hace pensar que aumentaría su concentración si se administra junto a fármacos que comparten esta vía (eritromicina, claritromicina, ketoconazol, itraconazol e inhibidores de proteasas), asi como gemfibrozilo y zumo de pomelo.

COSTE TRATAMIENTO/DÍA	Dosis (mg)	Euros
Bexaroteno	300 mg/m ² (*)	96,31
Interferon alfa-2a	3 - 9 - 18 UI(**)	23,31 - 52,04 - 99,81

(*) = Superficie corporal media 1.63-1,87 m² = 525 mg.
 (**)= Diferentes intervalos de dosificación.

CONCLUSIONES

El *bexaroteno* es un nuevo principio activo con eficacia probada en el tratamiento del LCCT refractario, pero su toxicidad y elevado coste le hacen ser una alternativa, al igual que el interferon alfa 2a con el que todavía no se ha comparado. Sin embargo, dado las características de esta patología, las nuevas alternativas a los tratamientos existentes que van surgiendo siempre son otra opción para mejorar.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- Targretin®. Ficha Técnica de la especialidad. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). European Public Assessment Report (EPAR): Targretin®. <http://www.eudra.org/emea.html>
- *Drugdex® Drug Evaluations*. Micromedex Healthcare Series. Vol 115 (2003): Bexarotene.
- Wong SF. Oral bexarotene in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Ann Pharmacotherapy* 2001; 35: 1056-1065.
- Anon. Bexarotene for cutaneous T-cell lymphoma. *Med Lett Drugs Ther* 2000; 42: 31-32.

BIMATOPROST

LUMIGAN 0.3 mg/ml 3 ml col. PVP: 22,34 € Allergan, S.A.E.

Con receta médica. Aportación: 40%.
Grupo terapéutico: S01E2.
Potencial terapéutico: C.

El *bimatoprost* es el tercer análogo sintético de prostaglandina $F_{2\alpha}$ con potente efecto hipotensor ocular, que ha sido autorizado por la EMA a través de procedimiento centralizado. Es una prostamida sintética, estructuralmente relacionado con los otros dos fármacos del grupo (latanoprost y travoprost) diferenciándose de ellos que éstos últimos son profármacos en forma de éster.

Su indicación autorizada es en la reducción de la presión intraocular (PIO) elevada en glaucoma de ángulo abierto crónico e hipertensión ocular en monoterapia (en pacientes que no han tolerado o respondido o están contraindicados los tratamientos de 1ª elección), o como tratamiento combinado con β -bloqueantes.

Ejerce selectivamente su acción hipotensora sobre unas sustancias denominadas "prostamidas" presentes en el tejido ocular y consideradas factores intrínsecos en la regulación de la PIO; al disminuir la acción de las prostamidas se reduce la PIO al aumentar el drenaje del

humor acuoso a través del cuerpo trabecular y drenaje uveoscleral.

Penetra bien en la córnea con efecto a las 4 horas de su administración, siendo máximo a las 8-12 horas con una duración mínima de 24 horas. Su absorción sistémica es baja, presentando metabolismo hepático con eliminación renal y semivida de unos 45 minutos.

La dosis recomendada es de una gota/ ojo afectado/día, aplicada por la noche.

Su dossier clínico de eficacia y seguridad incluye varios ensayos clínicos (muchos de ellos multicéntricos, doble-ciego y randomizados) destacándose, dos comparativos con timolol, 1 con latanoprost y dos comparativos con latanoprost y timolol en terapia combinada con β -bloqueantes:

- vs timolol.- incluyó un total de 1.198 pacientes (602 y 596) tratados durante 6 meses con *bimatoprost* 0.03% (1 ó 2 veces/día) y timolol 0.005% (2 veces/día) siendo la variable principal de eficacia la reducción de la PIO. La reducción media de la PIO en ambos estudios fue superior en el grupo tratado con *bimatoprost* 1 vez/día (7.88 mmHg) en comparación a la administración de dos veces/día (7.00 mmHg) y al timolol (6.27 mmHg). Otra medida fue el mantenimiento de la PIO en 17 mmHg o menos siendo también superior en el grupo de 1 administración/día de *bimatoprost* (64%) vs timolol (37%).
- vs latanoprost.- se realizó en 232 pacientes tratados con *bimatoprost* 0.03% o latanoprost 0.005%, ambos administrados 1 vez/día durante tres meses, siendo la variable de eficacia el porcentaje de pacientes con reducción de la PIO a 17 mmHg o menos. Los resultados obtenidos fueron ligeramente superiores en el caso del *bimatoprost* (53%) vs latanoprost (43%) pero sin significación clínica; lo que si se observó fue un mejor control diurno de la PIO en el grupo tratado con *bimatoprost*.
- Terapia combinada vs timolol/latanoprost.- en 437 pacientes tratados durante tres meses con *bimatoprost*+ β -bloqueantes, timolol+ β -bloqueantes o latanoprost+ β -bloqueantes, midiéndose la reducción de la PIO. Los resultados fueron similares en los tres grupos: 7.95 mmHg en el primer grupo, 7.26 mmHg en el segundo y 7.35 mmHg en el tercero.

En estos estudios la incidencia e intensidad de hiperemia conjuntival fue superior en los grupos tratados con *bimatoprost*; la mayoría de las reacciones adversas se producen a nivel ocular (crecimiento de pestañas, picor de ojos, prurito ocular, pigmentación del iris, etc) así como dolor de cabeza, aumento de valores hepáticos e infecciones respiratorias de las vías altas.

Se encuentra contraindicado en caso de hipersensibilidad y, por ausencia de datos se desaconseja su uso en embarazo y lactancia.

COSTE TRATAMIENTO/DÍA(*)	Dosis (**)	Euros
Bimatoprost	1 gota	0,37
Travoprost	1 gota	0,44
Latanoprost	1 gota	0,47
Timolol	2 gotas	0,03

(*) = Coste por ojo afectado.

(**) = Una gota equivale a 0,05 ml.

CONCLUSIONES

El *bimatoprost* es el tercer análogo de prostaglandinas, después del *latanoprost* y *travoprost*, que se autoriza en nuestro país como alternativa a otros tratamientos del glaucoma o hipertensión ocular. Al igual que los otros dos fármacos del grupo su eficacia es similar al *timolol* pero con una tolerancia ligeramente inferior en términos de hiperemia conjuntival; por otro lado sólo se ha comparado con el *latanoprost* con eficacia similar, necesiéndose realizar estudios comparativos con el *travoprost* (autorizado hace escasamente un año), siendo la única ventaja frente a ellos en que no es profármaco y no necesita activarse para ejercer su acción. Como los fármacos de este grupo, es un fármaco mas en el tratamiento de este tipo de glaucoma siendo una buena alternativa a los tratamientos de elección.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- Lumigan®. Ficha Técnica de la especialidad. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA). Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). European Public Assessment Report (EPAR): Travatan®. <http://www.eudra.org/emea.html>
- Drugdex Drug Evaluations: Bimatoprost. Micromedex® Healthcare Series. Vol. 115 (2003).
- P & T Quik Reports: Bimatoprost. Micromedex® Healthcare Series. Vol. 115 (2003).
- Higginbotham EJ, Schuman JS, Goldberg I et al. One-year, randomized study comparing bimatoprost and timolol in glaucoma and ocular hypertension. *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 1286-1293.

BOSENTAN

TRACLEER	62,5 mg	56 comp	PVL: 2.375 €	Actelion Pharmaceuticals España, S.L.
	125 mg	56 comp	PVL: 2.375 €	

Con receta médica. Uso hospitalario.

Grupo terapéutico: C02G

Potencial terapéutico: **A**.

“*Bosentan*” es el primero de una nueva clase de fármacos denominados “antagonistas de los receptores de

la endotelina”, que ha sido autorizado por la EMEA a través de procedimiento centralizado europeo. Presenta una estructura no peptídica derivada de la pirimidina pero muy substituida.

Se encuentra indicado en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) para mejorar los síntomas y la capacidad de ejercicio en pacientes con estado funcional de grado III, siendo eficaz en la HAP primaria y en la secundaria a esclerodermia sin enfermedad pulmonar intersticial significativa.

La endotelina es una neurohormona endógena con potente efecto vasoconstrictor que se encuentra preferentemente en músculo liso vascular y endotelio; dicho efecto favorece la aparición de fibrosis, proliferación celular, hipertrofia cardíaca y remodelación, con acción proinflamatoria. La concentración de endotelina en otros tejidos y plasma aumenta en diversas situaciones patológicas, como es la HAP concentrándose en pulmón y plasma, produciendo la sintomatología de la enfermedad. El *bosentan* al unirse, de forma selectiva y competitiva, a los receptores de endotelina (A-B) antagoniza sus efectos, con lo que se mejora la sintomatología de la enfermedad (disnea), reduciendo la resistencia vascular pulmonar y atenuando los efectos de la hipertensión crónica sobre la remodelación vascular con lo que se mejora la capacidad de ejercicio y se reduce el grado de empeoramiento.

Se absorbe bien vía oral alcanzando la $C_{máx}$ a las 3-5 horas de su administración, con una biodisponibilidad del 50%. Se metaboliza vía citocromo P450 isoenzimas CYP (3A4 y 2C9) con excreción biliar y semivida dependiente de dosis (5-8 horas con dosis de 300-1200mg).

La dosis inicial es de 62,5mg/2 veces/día durante 4 semanas aumentando gradualmente hasta 125mg/2 veces/día; si no hay respuesta satisfactoria las 8 semanas se podría aumentar la dosis hasta 250mg/2 veces/día pero bajo estrecha vigilancia médica o, en todo caso, tratar de buscar tratamiento alternativo pero retirando el medicamento de forma gradual.

La eficacia del *bosentan* en la HAP ha sido estudiada principalmente en dos ensayos clínicos randomizados, doble-ciego, multicéntricos y controlados con placebo, en un total de 245 pacientes con HAP previamente tratada con terapia estándar (digoxina, anticoagulantes, diuréticos y vasodilatadores, pero no *epoprostenol*); la principal variable de eficacia fue la mejora en la capacidad para el ejercicio (medida como cambio en la distancia de marcha de 6 minutos):

- El primer ensayo incluyó un total de 32 pacientes con HAP primaria/secundaria, 21 de ellos tratados con 62,5 mg/2v/día durante 4 semanas y posteriormente 125 mg/2v/día hasta completar 12-28 semanas de tratamiento y el resto de pacientes recibieron placebo. Este

tratamiento se tradujo en un aumento en la distancia de marcha de 76 metros a las 12 semanas y fue mantenido hasta 20 semanas. También se mejoró la sintomatología (disnea), la hemodinámica (aumento del índice cardíaco y disminución de la presión arterial pulmonar, de la resistencia vascular y presión arterial media) y se redujo la tasa de empeoramiento clínico.

- El segundo ensayo (pivotal) incluyó 213 pacientes con HAP severa, de los que 145 fueron tratados con 62,5 mg/2v/día durante 4 semanas y posteriormente 125 mg/2v/día (74 pacientes) ó 250 mg/2v/día (70 pacientes) hasta completar 16-28 semanas de tratamiento y el resto de pacientes (n = 69) recibieron placebo. Hubo un aumento significativo de la capacidad para el ejercicio traducido en un aumento en la distancia de marcha de 44,2 metros con mejora en la disnea y disminución en el porcentaje de pacientes que empeoraron.

Por el momento no hay estudios comparativos con epoprostenol en HAP primaria, pero se encuentra uno en marcha; en principio potencialmente presenta la ventaja de la administración oral frente a la intravenosa del epoprostenol.

En los estudios de tolerancia se vió que las reacciones adversas eran dependientes de la dosis, siendo las mas frecuentes: dolor de cabeza, sofocos, alteraciones hepáticas (aumento de los niveles de aminotransferasas- ALT y AST), edema en extremidades inferiores, nasofaringitis, infecciones respiratorias vías altas, palpitaciones y anemia.

Se encuentra contraindicado en hipersensibilidad, insuficiencia hepática moderada/grave, embarazo y uso simultáneo con ciclosporina A, glibenclamida y flucanazol. Se recomienda monitorizar la función hepática, medir las concentraciones de hemoglobina, evitar la lactancia y no utilizar en niños por falta de experiencia.

Por su metabolismo por citocromo P450 presenta numerosas interacciones como: anticonceptivos hormonales, warfarina, estatinas (atorvastatina y simvastatina), ketoconazol, y digoxina, entre otros.

COSTE TRATAMIENTO/DÍA	Dosis	Euros
Bosentan	250 mg	84,82
Epoprostenol	0,5mg/50ml ^(*)	125,94 ^(*)

^(*) = PVL de un vial, ya que es difícil de establecer dosificación por ser infusión iv continua.

CONCLUSIONES

El *bosentan* es el primer fármaco por vía oral con eficacia probada en la HAP (enfermedad crónica y grave) tanto primaria como secundaria, para la que hasta el momento el tratamiento se orientaba básicamente hacia

su sintomatología a excepción del epoprostenol por vía iv para la HAP primaria; por otro lado es el primero con indicación aprobada para la HAP secundaria.

Por todo ello se puede decir que es un buen fármaco pero que, por su hepatotoxicidad, teratogenia y numerosas interacciones, se recomienda control especial de uso.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- Tracleer®. Ficha Técnica de la especialidad. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). European Public Assessment Report (EPAR): Tracleer®. <http://www.eudra.org/emea.html>
- *Drugdex Drug Evaluations*: Bosentan. Micromedex® Healthcare Series. Vol. 115 (2003).
- *P & T Quik Reports*: Bosentan. Micromedex® Healthcare Series. Vol. 115 (2003).
- Anon. Bosentan for pulmonary arterial hypertension. *Med Lett Drugs Ther* 2002; 44: 30-32.
- Hussar DA. New drugs in 2001: Bosentan. *J Am Pharm Assoc* 2002; 42: 237-239.

CASPOFUNGINA

CASPOFUNGIN MSD	50 mg 1 vial 10 ml sol perf	PVL: 478 €
	50 mg 1 vial 10 ml + equ trans	PVL: 478 €
	70 mg 1 vial 10 ml sol perf	PVL: 608 €
	Merck Sharp Dohme, S.A.E	

Con receta médica. Uso hospitalario.
Grupo terapéutico: J02A
Potencial terapéutico: C.

Caspofungina acetato es el primero de una nueva clase de antifúngicos, las “equinocandinas” que ha sido autorizado por la EMA a través de procedimiento centralizado europeo. De origen semisintético, inhibe la síntesis del β-(1,3)-D-glucano, un componente esencial de la pared celular de muchos hongos patógenos.

Está indicada para el tratamiento de la aspergilosis invasiva en pacientes adultos que son refractarios o intolerantes a la anfotericina B, formulaciones lipídicas de anfotericina B y/o itraconazol.

Las equinocandinas tienen una actividad antifúngica de amplio espectro. La *caspofungina* ha demostrado buena actividad *in vitro* frente a especies de *Candida*, *Aspergillus* e *Histoplasma*. La actividad frente a otras especies fúngicas es variable, siendo esencialmente inactiva frente a *Cryptococcus neoformans* o *Mucor* sp. Su elevado peso molecular hace que no se haya podido desarrollar una forma para administración oral.

Desde el punto de vista farmacocinético, se une extensamente a la albúmina, se metaboliza por hidrólisis y N-acetilación y su semivida de eliminación es de 9 a 12 horas, con mínima excreción renal del fármaco inalterado.

La dosis recomendada es de 70 mg en perfusión intravenosa de una hora el primer día, seguida de 50 mg al día, con una duración de tratamiento según la gravedad de la enfermedad y la respuesta clínica del paciente. En caso de insuficiencia hepática moderada, debe reducirse la dosis.

La seguridad, tolerabilidad y eficacia del fármaco para el tratamiento de la aspergilosis se han evaluado en un estudio abierto, no comparativo, en 63 pacientes inmunocomprometidos con "aspergilosis invasiva", refractarios o intolerantes a la terapia estándar antifúngica (incluyendo anfotericina B, formulaciones lipídicas de anfotericina B o un azol). Los pacientes recibieron una dosis inicial de 70 mg seguido de una dosis de mantenimiento de 50 mg diarios durante 1 a 162 días (la duración media de la terapia fue de 34 días). Se encontró una respuesta favorable (definida como respuesta parcial o completa) en el 41% de los pacientes tratados con al menos una dosis y en el 50% de los pacientes tratados durante más de 7 días. Algunos autores concluyen que el valor de este estudio está ciertamente limitado por la falta de mención al número de pacientes que tuvieron respuesta parcial (sólo mejoría clínica), frente a los que tuvieron respuesta completa (total resolución), es decir, la falta de diferenciación entre ambas.

En dos ensayos fase II multicéntricos, doble ciego y aleatorizados, se han evaluado la eficacia, seguridad y tolerabilidad del fármaco para el tratamiento de la "candidiasis esofágica y orofaríngea", en un total de 223 pacientes, la mayoría coinfectados por VIH, comparando dosis de 30, 50 o 70 mg de *caspofungina* IV, con la dosis convencional de anfotericina B de 0,5 mg/Kg una vez al día. *Caspofungina* se mostró al menos tan eficaz como anfotericina B en términos de obtención de respuesta favorable (resolución de los síntomas), fue en general bien tolerada y asociada con menor incidencia de reacciones adversas tales como fiebre, escalofríos o náuseas.

También en "candidiasis esofágica" se ha comparado con fluconazol en un ensayo multicéntrico y triple ciego en 175 pacientes, la mayoría coinfectados por VIH, aleatorizados para recibir 50 mg de *caspofungina* IV ó 200 mg de fluconazol IV, una vez al día durante 7 a 21 días. Ambos fármacos se mostraron igual de eficaces en cuanto a la resolución de los síntomas, sin diferencias estadísticamente significativas. La incidencia de reacciones adversas fue similar en ambos grupos.

Las reacciones adversas más frecuentes observadas con *caspofungina* han sido fiebre, flebitis en el sitio de inyección, náuseas y vómitos, cefalea, rubefacción, erupción cutánea y anomalías de laboratorio.

No se debe utilizar durante la lactancia ni en el embarazo a menos que sea claramente necesario.

En cuanto a interacciones, el uso concomitante con ciclosporina incrementa los niveles plasmáticos de *caspofungina* aproximadamente un 35% y produce elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas. Aunque no se metaboliza por el sistema del citocromo P450, los fármacos que activan éste pueden acelerar su metabolismo, por lo que el uso concomitante de *caspofungina* con los inductores efavirenz, nelfinavir, nevirapina, rifampicina, dexametasona, fenitoína o carbamazepina, puede requerir un aumento en la dosis diaria de *caspofungina*. Disminuye los niveles séricos de tacrolimus. No se han descrito interacciones con anfotericina B, itraconazol o micofenolato mofetilo.

COSTE TRATAMIENTO/DÍA	Dosis (mg/Kg/día)	Euros
Caspofungina	50	478
Anfotericina B	0,2-1,5	2,42-4,84
Anfotericina B complejo lipídico	5	353,4
Anfotericina B liposomal	1-5	277-969,5
Itraconazol	200-400 (total)	3-6
Voriconazol	8 (IV), 400 (total) oral	426,76

CONCLUSIONES

La *caspofungina* pertenece a una nueva clase de antifúngicos con un nuevo mecanismo de acción y constituye una nueva opción aceptable dentro del arsenal terapéutico para el control de la aspergilosis invasiva en pacientes que no responden o no toleran la terapia antifúngica estándar con anfotericina B o itraconazol u otros nuevos antifúngicos azólicos eficaces como voriconazol. Su experiencia clínica es todavía limitada debiendo esperar que se realicen otros estudios que confirmen su utilidad.

Un aspecto interesante, aunque por el momento sin evaluar clínicamente, es la posible utilidad de la asociación con otros antifúngicos que actúan por un mecanismo de acción diferente, como anfotericina B o azoles, en base a efectos sinérgicos o aditivos observados *in vitro* y en modelos animales.

No se ha estudiado el desarrollo de resistencias de *Aspergillus in vitro* ni clínicamente, aunque por el momento no se han observado.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Caspofungin MSD®. Ficha Técnica de la especialidad. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA). Committee for

Proprietary Medicinal Products (CPMP). European Public Assessment Report (EPAR): Caspofungin MSD®. <http://www.eudra.org/emea.html>

- Anon. Caspofungin for aspergillosis. *Med Lett Drugs Ther* 2001; 43: 58-59.
- Stone EA, Fung HB, Kirschenbaum HL. Caspofungin; an echinocandin antifungal agent. *Clinical Therapeutics* 2002; 24: 351-373.
- Hoang A. Caspofungin acetate: An antifungal agent. *Am J Health-Syst Pharm* 2001; 58: 1206-1214.
- Lomaestro BM. Caspofungin. An echinocandin antifungal for the treatment of invasive aspergillosis. *Formulary* 2001; 36: 427-436.
- Anon. Nouveautés à l'hôpital: Caspofungine: dernier recours dans l'aspergillose invasive. *Rev Prescri* 2002; 22: 499-501.

GLATIRÁMERO (acetato)

COPAXONE 20 mg 28 viales PVL: 797,19 € Aventis Pharma, S.A.

Con receta médica. Uso hospitalario.

Grupo terapéutico: V02A.

Potencial terapéutico: **B**.

El *glatirámero*, también conocido como “copolímero 1” es el tercer principio activo inmunomodulador autorizado para la esclerosis múltiple (EM), junto a los interferones β (1a y 1b), siendo desarrollado con el fin de reducir la aparición de anticuerpos neutralizantes de los interferones. Ha sido autorizado por procedimiento europeo de reconocimiento mutuo, siendo el Reino Unido el país de referencia.

Es la forma acetato de una mezcla de péptidos sintéticos conteniendo 4 aminoácidos obtenidos de forma natural: L-glutámico, L-alanina, L-tirosina y L-lisina.

Su indicación autorizada es en la reducción de la frecuencia de recaídas en pacientes ambulatorios (es decir, pueden andar sin ayuda) con EM remitente-recidivante, caracterizado, por al menos dos ataques de disfunción neurológica durante los dos años anteriores.

No se conoce con exactitud su mecanismo de acción, pero se cree que actúa modificando el proceso inmune responsable del desarrollo de este tipo de EM, bloqueando las respuestas autoinmunes específicas de mielina; su efecto está mediado por los linfocitos T activados localmente.

No se han realizado estudios farmacocinéticos, por lo que no hay datos; se administra exclusivamente vía subcutánea absorbiéndose rápidamente y degradado localmente en pequeños fragmentos de oligopéptidos en el tejido subcutáneo.

La dosis recomendada es de 20 mg/día, no existiendo datos en menores de 18 años, ancianos ni en caso de insuficiencia renal.

Su experiencia clínica incluye principalmente 3 ensayos clínicos, randomizados, doble-ciego y controlados con placebo, en un total de 540 pacientes ambulatorios con al menos dos recaídas en los dos años previos (269 tratados con *glatirámero* y 271 con placebo):

1. El primer estudio fue unicéntrico en 50 pacientes tratados durante dos años, siendo la variable principal de eficacia el porcentaje de pacientes sin recaídas. Le eficacia fue ligeramente superior en el grupo tratado con *glatirámero* (54%) frente a grupo placebo (32%), pero sin mucha significación clínica.
2. El segundo ensayo fue multicéntrico en 251 pacientes tratados durante 35 meses, siendo la variable principal el número de recaídas durante el ensayo: 1,34 *glatirámero* vs 1.98 placebo. Este estudio se continuo en 69 pacientes que recibieron tratamiento en fase abierta durante 7 años.
3. El tercero incluyó 239 pacientes tratados durante 9 meses, siendo la variable de eficacia los parámetros por RMI (imagen por resonancia magnética) según número de lesiones potenciadas por gadolinio: 25.96 *glatirámero* vs 36.80 placebo.

En estos estudios quedó demostrada la eficacia del *glatirámero* frente a placebo, sobre todo en los parámetros de RMI relevantes en la EM remitente-recidivante, pero no sobre la progresión de la discapacidad en estos pacientes.. Hasta el momento tampoco hay evidencia de que el *glatirámero* tenga efecto sobre la duración o severidad de la recaída así como tampoco en la EM primaria o secundaria.

Se ha realizado un estudio prospectivo, no randomizado, abierto y comparativo del *glatirámero* frente a los dos interferones β , en un total de 279 pacientes (123 tratados y 156 no tratados como “grupo control”), siendo la variable de eficacia principal el índice de recaídas: aumento en 2.53% grupo control y disminución en 23.3 % (IFN $-\beta$ 1a), 43% (IFN β -1b) y 37.8% (*glatirámero*).

Debido a su experiencia postcomercialización (autorizado en USA desde 1997 y otros países europeos) los datos de seguridad se encuentran muy evaluados, siendo las reacciones adversas mas descritas en los tres ensayos clínicos las referentes al lugar de inyección (eritema, dolor, tumefacción, edema), así como náuseas, ansiedad, sudoración; también se ha descrito algún caso de “reacción inmediata” post-inyección (vasodilatación, dolor torácico, disnea, palpitaciones y taquicardia). Su perfil de tolerancia difiere de los interferones β , ya que presenta una menor incidencia de sintomato-

logía gripal, depresión y ausencia de anticuerpos neutralizantes.

Está contraindicado en hipersensibilidad y embarazo, debiendo utilizarse con precaución en patologías cardíacas, insuficiencia renal y durante la lactancia.

No hay estudios sobre interacciones, aunque se ha observado que cuando se administra con corticosteroides aumenta la incidencia de reacciones adversas en el lugar de inyección.

COSTE TRATAMIENTO/MES (*)	Dosis	Euros
Glatirámero	20 mg/ 24 horas	854,13
IFN b- 1a	30 mcg /semana	872,46
IFN b- 1b	0,25 mg / 48 horas	845,16

(*) = Coste por mes, para unificar tratamiento.

CONCLUSIONES

La eficacia de *glatirámero* es comparable a la de los interferones β aunque con una incidencia de efectos secundarios inferior. Dado que la experiencia de este principio activo es menor, se le puede considerar como una alternativa a los interferones en casos de intolerancia o no se han obtenido los efectos deseados. Se le puede considerar también como fármaco de primera línea en una enfermedad invalidante, para la que los nuevos tratamientos siempre son una buena alternativa a lo existente.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- Copaxone®. Ficha Técnica de la especialidad e Informe de evaluación. AGEMED. Mº Sanidad y Consumo 2002.
- *Drugdex® Drug Evaluations*. Micromedex Healthcare Series. Vol 115 (2003): Glatiramer.
- Francis DA. Glatiramer acetate (Copaxone®). *Int J Clin Pract* 2001; 55: 394-398.
- Anon. Glatiramer acetate for multiple sclerosis. *Drug Ther Bull* 2001; 39:41-43.
- Khan OA, Tselis AC, Kamholz JA. A prospective, open-label treatment trial to compare the effect of IFN beta-1a, IFN beta-1b and glatiramer acetate on the relapse rate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2001; 8: 141-148.

PROGUANIL/ATOVACUONA

MALARONE 100/250 mg 12 comp PVP: 55,85 € GlaxoSmithKline, S.A.

Con receta médica. No incluida en la prestación farmacéutica del SNS. Grupo terapéutico: P01B. Potencial terapéutico: **C**.

Esta es una asociación a dosis fija de dos principios activos antiprotozoarios: atovacuona (autorizada como monofármaco con otras indicaciones en 2001) y proguanil (nuevo principio activo) que ha sido autorizada por procedimiento europeo de reconocimiento mutuo, siendo el país de referencia el Reino Unido.

Esta combinación fue desarrollada con la finalidad de disminuir el riesgo de aparición de resistencias a otros antipalúdicos más convencionales (cloroquina, mefloquina, pirimetamina/sulfadoxina, doxiciclina y proguanil/cloroquina) y aumentar la actividad de la atovacuona.

Estos dos fármacos presentan igual efecto antiprotozoario (inhibición de las bases pirimídicas de los ácidos nucleicos del parásito con lo que se bloquea la biosíntesis de los mismos) pero a través de distintos mecanismos de acción: la *atovacuona* inhibe el transporte electrónico en la mitocondria y el *proguanil* (a través de su metabolito "cicloguanil") actúa inhibiendo la enzima dihidrofolatorreductasa. Actúan como esquizotónicas sanguínea y hepática, siendo activos tanto en formas eritrocíticas como exoeritrocíticas y en cepas resistentes a otros maláricos.

Se encuentra indicada en la profilaxis del paludismo por *P. falciparum* y en el tratamiento del paludismo agudo no complicado por *P. falciparum*.

La farmacocinética de ambos fármacos es distinta pero no se ve afectada al combinarse: *atovacuona* con escasa absorción gastrointestinal, excreción en heces y semivida de eliminación de 2-3 días y el *proguanil* con rápida absorción gastrointestinal (C_{máx} 2-4 h) concentrándose principalmente en los eritrocitos, metabolismo hepático por isoenzima CYP2C19 transformándose en su metabolito activo "cicloguanil", con eliminación renal y semivida de 12-15 horas.

La dosis y su duración depende de si es profilaxis (1 comprimido/día mientras se esté expuesto al riesgo y hasta 7 días después) o tratamiento (4 comprimidos en toma única diaria, durante tres días en adultos y niños según peso). No es necesario ajuste en ancianos, ni en insuficiencia renal o hepática.

La eficacia "profiláctica" se ha evaluado más en personas parcialmente inmunes que habitan en áreas endémicas. Con respecto a viajeros no inmunizados, se han llevado a cabo dos ensayos controlados diseñados

principalmente para comparar el perfil de efectos adversos y no el de eficacia:

- El primero de ellos, compara *atovuona + proguanil* frente a cloroquina + proguanil en un ensayo con 1083 viajeros no inmunizados en los que el primer grupo mostró menos efectos adversos gastrointestinales.
- El segundo, compara esta asociación frente a mefloquina en un total de 1013 pacientes, mostrando ambos grupos seguridad y eficacia equivalentes con menos efectos neuropsiquiátricos y severos en el grupo de *atovuona*.

No se ha comparado con doxiciclina, alternativa válida y financiada en España, y la evidencia de eficacia en personas no inmunizadas no deja de ser débil.

En cuanto al "tratamiento" de malaria por *P.falciparum* hay 6 ensayos clínicos randomizados, publicados en un total de 917 pacientes, en los que se ha comparado *atovuona/proguanil* con otros fármacos antipalúdicos, siendo la principal variable de eficacia la desaparición del parásito en sangre y la no recurrencia en los 28 días siguientes de finalizar tratamiento. En tres de estos estudios, *atovuona/proguanil* fue mas eficaz que mefloquina (100% vs 86%), amodiaquina (98% vs 81%) y cloroquina + pirimetamina sulfadoxina (100% vs 88%). En los otros tres estudios, fue tan eficaz como quinina + tetraciclina, pirimetamina sulfadoxina o halofantrina. Por ello, se puede decir que la *atovuona/proguanil* constituye sólo una alternativa mas en el tratamiento de malaria por *P.falciparum*.

En estos estudios se ha visto que el riesgo de aparición de resistencias es menor en los pacientes tratados con esta asociación que en los grupos tratados con cloroquina sólo o asociada a proguanil.

Su tolerancia es buena y a veces ligeramente superior al grupo control en los estudios comparativos; sus reacciones adversas son leves y transitorias, siendo algo mas frecuentes en el tratamiento que en la profilaxis, entre ellas se puede citar: dolor abdominal, náuseas/vómitos, diarrea, dolor de cabeza y rash.

Se encuentra contraindicada en hipersensibilidad y, en caso de profilaxis también en pacientes con insuficiencia renal grave. Por falta de experiencia, no debe utilizarse en personas con menos de 40 kg ni en niños de menos de 11 kg de peso, ni en otras formas de paludismo. No se encuentra establecido su seguridad en embarazo ni lactancia.

En relación a las interacciones, se debe tener en cuenta que los niveles de *atovuona* disminuyen al asociarse a tetraciclinas, rifampicina y metoclopramida, no habiendo datos para el proguanil.

COSTE	PROFILAXIS(*)		TRATAMIENTO(**)	
	Dosis	Euros	Dosis	Euros
Proguanil/ Atovuona	100/250 mg, 7 días	32,58	400/1000 mg, 3 días	55,85
Cloroquina	5 mg/kg/semana(***)	0,07	25-30 mg/kg(***)	0,34-0,41

(*) = Coste por semana.

(**) = Coste total.

(***) = Peso medio de 70 kg.

CONCLUSIONES

La eficacia de *proguanil/atovuona* esta plenamente demostrada tanto en la profilaxis como en el tratamiento del paludismo por *P.falciparum*, sobre todo en aquellos casos resistentes a cloroquina. Sin embargo existen otros fármacos de elección, mas convencionales y con mucha mayor experiencia de uso, lo que unido a su elevado coste, le hace ser solamente una buena alternativa en aquellos pacientes con riesgo o aparición de resistencias a cloroquina.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- Malarone®. Ficha Técnica de la especialidad e Informe de evaluación. AGEMED. Mº Sanidad y Consumo 2002.
- *Drugdex® Drug Evaluations*. Micromedex Healthcare Series. Vol 114 (2002): Atovaquone/Proguanil.
- *P & T Quik®*. Micromedex® Healthcare Series. Vol. 112 (2002): Atovaquone/Proguanil.
- Anon. Nouveautés en ambulatoire: Atovaquone + Proguanil (association antipaludique de deuxième ligne). *Rev Prescrire* 2002; 22: 485-492.
- Anon. Atovaquone + Proguanil for malaria prophylaxis. *Drug Ther Bull* 2001; 39: 73-75.
- Anon. Atovaquone/Proguanil for malaria. *Med Lett Drugs Ther* 2000; 42: 109-111.

VALGANCICLOVIR

VALCYTE 450 mg 60comp PVP: 1.447,53 € Roche Farma, S.A.

Con receta médica. Diagnóstico Hospitalario. Aportación: 40%.

Grupo terapéutico: J05A.

Potencial terapéutico: **B**.

El *valganciclovir* es un nuevo antiviral, profármaco del ganciclovir (éster L-valfílico del ganciclovir) que fue desarrollado para mejorar la biodisponibilidad de este último. Ha sido autorizado por procedimiento europeo de reconocimiento mutuo siendo el país de referencia Holanda.

Se encuentra indicado en el tratamiento de inducción y mantenimiento de la retinitis por citomegalovirus (CMV) en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

Su mecanismo de acción es el del ganciclovir, actúa en su forma trifosforilada inhibiendo la síntesis de DNA viral impidiendo la replicación del virus.

Se absorbe bien vía oral (aumenta con la ingesta de alimentos) transformándose rápidamente en ganciclovir (G) a través de las esterasas hepáticas. La biodisponibilidad absoluta del G administrado en la forma de *valganciclovir* se acerca al 60% (siendo hasta 10 veces superior a la obtenida administrando G sólo) con una exposición de G similar a la obtenida en la administración iv de G (900 mg *valganciclovir* equivalen a 5mg/kg de G iv). Se excreta vía renal presentando una semivida aproximada de 4 horas.

La dosis en el tratamiento de inducción es de 900mg/2 veces/día durante 21 días y para el tratamiento de mantenimiento 900mg/día, debiendo ajustarse en caso de insuficiencia renal según aclaramiento renal.

El dossier clínico de eficacia y seguridad del *valganciclovir* incluye 2 ensayos clínicos (de los que sólo se ha publicado uno):

- El primer ensayo (publicado) fue multicéntrico, abierto y controlado con G iv en un total de 160 pacientes con retinitis por CMV reciente, tratados durante 4 semanas (21 + 7 días) con 900mg/12h ó G 5mg/kg/12h, y una fase de mantenimiento con dosis de 900mg/día de *valganciclovir* durante 3-4 semanas. La principal variable de eficacia fue el porcentaje de pacientes que presentaron progresión a CMV a las 4 semanas de tratamiento y como variables secundarias se observaron el porcentaje de pacientes con respuesta satisfactoria y tiempo desde el inicio de tratamiento hasta la progresión de la enfermedad. Aproximadamente el 10 % de los pacientes, en ambos grupos, presentaron progresión de la retinitis con un 77% de respuesta satisfactoria en el grupo tratado con G vs 72% del *valganciclovir*; siendo la mediana de tiempo hasta la progresión de 126 días en los pacientes tratados con G vs 180 días del grupo del *valganciclovir*.
- El segundo ensayo evaluó la seguridad del *valganciclovir* en 212 pacientes con SIDA y retinitis por CMV previamente tratados. A todos los pacientes se les trató con 900mg/día durante 3 semanas (no hubo grupo control) con dosis de mantenimiento de 900mg/día y, en caso de progresión 900mg/2veces/día. Hubo un 17% de pacientes con progresión de la retinitis, que no puede compararse con el estudio anterior al no existir grupo control.

Por el momento, no hay estudios clínicos en tratamiento de mantenimiento ni comparativos con otros

antirretrovirales utilizados en la retinitis (foscarnet y cidofovir).

En el principal estudio el perfil de tolerancia fue similar al G iv con mayor incidencia de infección por catéter en el grupo de G y de diarrea en el grupo tratado con *valganciclovir*. Sus reacciones adversas mas frecuentemente descritas fueron: diarrea, dolor de cabeza, así como anemia, fiebre, náuseas y neutropenia.

Está contraindicado en caso de hipersensibilidad a G, aciclovir y *valganciclovir*, hemodializados y en la lactancia; en embarazo sólo debe utilizarse en caso de que los beneficios superen los riesgos.

No se recomienda su uso en niños ni jóvenes, utilizándose con precaución en caso de citopenia persistente, radioterapia, alteraciones renales y tratamiento concomitante con otros fármacos (imipenem+cilastatina).

La administración conjunta de zidovudina, micofenolato mofetilo y didanosina aumenta la concentración de ambos fármacos, y con probenecid se aumenta la concentración de G; por otro lado, la toxicidad de G aumenta en administración simultánea con varios fármacos como flucitosina, vincristina, vinblastina y trimetoprima, entre otros.

COSTE TRATAMIENTO/DÍA(*)	Dosis	Euros
Valganciclovir (oral)	900mg/12h	96,50
Ganciclovir (iv)	5 mg/kg/12h(**)	27,89(***)
Foscarnet (iv)	90 mg/kg/12h(**)	67,83(***)

(*) = Tratamiento de inducción.

(**) = Para peso corporal medio de 70 kg.

(***) = PVL.

CONCLUSIONES

El tratamiento de primera línea de la retinitis por CMV en pacientes de SIDA es el ganciclovir o foscarnet iv. El *valganciclovir* ha demostrado una eficacia similar al ganciclovir iv en el tratamiento de inducción de este tipo de retinitis, con la ventaja de su administración oral (sin riesgos de infección por catéter e infusiones diarias iv) así como una mayor biodisponibilidad de ganciclovir; sin embargo en el tratamiento de mantenimiento no hay estudios específicos que nos permitan determinar bien su eficacia, pero es probable de que también lo sea ya que lo es en el tratamiento de inducción.

Por todo ello, el *valganciclovir* se puede considerar una buena alternativa a los tratamientos existentes, aunque se necesita mas experiencia de uso para confirmarlo con exactitud.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- Valcyte®. Ficha Técnica de la especialidad e Informe de evaluación. AGEMED. Mº Sanidad y Consumo 2002.
- *Drugdex® Drug Evaluations*. Micromedex Healthcare Series. Vol 115 (2003): Valganciclovir.
- *P & T Quik®*. Micromedex Healthcare Series. Vol. 115 (2003): Valganciclovir.
- Segarra-Newnham M, Salazar MI. Valganciclovir: a new oral alternative for cytomegalovirus retinitis in human immunodeficiency virus-seropositive individuals. *Pharmacotherapy* 2002; 22: 1124-1128.
- Cocohoba JM, McNicholl IR. Valganciclovir: an advance in cytomegalovirus therapeutics. *Ann Pharmacotherapy* 2002; 36: 1075-1079.
- Curran M, Noble S. Valganciclovir: review. *Drugs* 2001; 61: 1145-1152.

VORICONAZOL

VFEND	50 mg	28 comp	PVL: 238 €	Pfizer, S.A.
		56 comp	PVL: 448 €	
	200 mg	14 comp	PVL: 532 €	
		28 comp	PVL: 1.064 €	
	200 mg	1 vial	PVL: 142 €	

Con receta médica. Uso hospitalario.
 Grupo terapéutico: J02A
 Potencial terapéutico: **B**.

Voriconazol es un antifúngico triazólico de amplio espectro, similar al itraconazol, que ha sido autorizado por la EMEA a través de procedimiento centralizado europeo. Está relacionado estructuralmente con el fluconazol y con un mecanismo de acción basado en la inhibición de la síntesis del ergosterol de la pared celular fúngica.

Está indicado para el tratamiento de la aspergilosis invasiva y las infecciones fúngicas graves por *Candida* resistentes a fluconazol y por *Scedosporium spp* y *Fusarium spp*. Su uso está recomendado principalmente en pacientes inmunodeprimidos con infecciones progresivas que puedan comprometer la vida.

Se absorbe rápida y casi completamente tras su administración oral, alcanzándose concentraciones plasmáticas máximas en 1 a 2 horas tras la administración. Su absorción se ve disminuída por la presencia de alimentos. Se metaboliza y elimina fundamentalmente por metabolismo hepático a través del citocromo P450, con una semivida de eliminación de 6 horas (dependiendo de la dosis).

Se recomienda iniciar el tratamiento el primer día con una dosis de carga de 6mg/kg/12h por vía IV ó 400mg/12h por vía oral, para alcanzar concentraciones

terapéuticas, seguido de 4 mg/Kg IV dos veces al día o bien 200 mg ó100 mg vía oral dos veces al día, según peso corporal. La dosis oral debe administrarse al menos una hora antes o después de las comidas.

La eficacia y seguridad del *voriconazol* como terapia de elección en la “aspergilosis” invasiva han sido probadas en dos estudios:

- En un estudio aleatorizado y multicéntrico, realizado en 277 pacientes inmunodeprimidos con aspergilosis invasiva probable o confirmada, se comparó *voriconazol* a la dosis de 6 mg/Kg IV dos veces al día el primer día y posteriormente 4 mg/Kg IV dos veces al día durante al menos 7 días seguido de 200 mg por vía oral dos veces al día vs anfotericina B IV de 1 -1,5 mg/Kg/día. El 53% de los pacientes tratados con *voriconazol* tuvieron una respuesta global satisfactoria (completa o parcial), comparado con el 32% de los tratados con anfotericina B. La tasa de supervivencia a las 12 semanas también fue mejor en el grupo de *voriconazol* (71% vs 58%), siendo estas diferencias significativas.
- En otro estudio multicéntrico no comparativo, se administraron dosis de *voriconazol* de 6 mg/Kg IV dos veces al día el primer día y después 3 mg/Kg dos veces al día durante 6-27 días, seguido de 200 mg dos veces al día por vía oral durante hasta 24 semanas, a 48 pacientes con aspergilosis invasiva confirmada, obteniéndose una respuesta completa o parcial en el 38% de los pacientes.

En relación a las infecciones por “*Cándida*” se han realizado varios estudios:

- En un estudio que incluyó a 55 pacientes con infecciones sistémicas graves por *Candida* refractarias a fluconazol, se observó una respuesta completa o parcial en 24 pacientes.
- En un estudio multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, se comparó la eficacia, seguridad y tolerabilidad de *voriconazol* vs fluconazol en 315 pacientes inmunodeprimidos con candidiasis esofágica, observándose que *voriconazol* a dosis de 200 mg dos veces al día y fluconazol a dosis de 200 mg una vez al día, son similares en términos de cura demostrada por esofagoscopia y alivio sintomático.

En un ensayo multicéntrico y aleatorizado se comparó *voriconazol* con anfotericina B liposomal como tratamiento empírico de la infección fúngica en 837 pacientes con neutropenia febril. La tasa de éxito global fue del 26% para *voriconazol* y del 31% para anfotericina, sin diferencias estadísticamente significativas. No obstante, la tasa de recaída de infección fúngica fue menor con *voriconazol*.

También se ha evaluado la eficacia y seguridad del fármaco, mediante un programa de uso compasivo,

para el tratamiento de infecciones fúngicas en 61 niños refractarios o intolerantes a la terapia convencional, incluyendo aspergilosis, scedosporiosis, candidiasis invasiva y otras, siendo la tasa de respuesta completa o parcial del 45%.

El fármaco ha sido en general bien tolerado por los pacientes en los estudios realizados. Las reacciones adversas más frecuentes han sido alteraciones visuales (30%), náuseas, vómitos, diarrea, anomalías hepáticas y reacciones dermatológicas.

Su administración está contraindicada en hipersensibilidad y administración concomitante de fármacos que inducen o inhiben el citocromo P450 tales como rifampicina, rifabutina, carbamazepina y fenobarbital, y terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida o quinidina, respectivamente. También debe evitarse la administración concomitante con alcaloides ergotamínicos y sirolimus. No se recomienda su uso en niños menores de 2 años.

En estudios de reproducción ha demostrado ser teratógeno y embriotóxico en animales. No debe utilizarse durante el embarazo y la lactancia, a menos que los beneficios para la madre superen claramente los riesgos potenciales para el feto. Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento.

COSTE TRATAMIENTO/DÍA	Dosis (mg/Kg/día)	Euros
Voriconazol	8 (IV), 400 (total) oral	426, 76
Anfotericina B	0,2-1,5	2,42-4,84
Anfotericina B complejo lipídico	5	353,4
Anfotericina B liposomal	1-5	277-969,5
Itraconazol	200-400 (total)	3-6

CONCLUSIONES

El *voriconazol* es un nuevo antifúngico con actividad frente a *Candida*, *Aspergillus* y otros hongos como *Fusarium* e incluso frente a *Cryptococcus neoformans*.

Especialmente tiene interés en el tratamiento de la aspergilosis invasiva, en pacientes inmunodeprimidos como consecuencia de neoplasias hematológicas, SIDA, etc, donde ha demostrado una eficacia igual o superior a la anfotericina B.

Una de las ventajas añadidas es su disponibilidad para uso por vía IV y oral, con buena biodisponibilidad de esta última.

También tiene interés su uso como tratamiento empírico en pacientes con neutropenia febril, si bien, debe evaluarse en este sentido.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Vfend. Ficha Técnica de la especialidad. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). European Public Assessment Report (EPAR): Vfend.
- Anon. Voriconazole. *Med Lett Drugs Ther* 2002; 44: 63-65.
- Florea NR, Kuti JL, Quintiliani R. Voriconazole. *Formulary* 2002; 37: 387-398.
- Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002; 347 (6): 408-415.
- Denning DW, Ribaud P, Milpied N et al. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. *CID* 2002; 34: 563-571.
- Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002; 346 (4): 225-234.
- Walsh TJ, Lutsar I, Driscoll T et al. Voriconazole in the treatment of aspergillosis, scedosporiosis and other invasive fungal infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21 (3): 240-248.