

24. Eugster EA, Rubin SD, Reiter EO et al. Tamoxifen treatment for precocious puberty in McCune-Albright syndrome: a multicenter trial. *J Pediatr* 2003;143:60-66.
25. Sedlmeyer IL, Palmert MR. Delayed puberty: analysis of a large case series from an academic center. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1613-1620.
26. Bourguignon JP. Constitutional delay of growth and puberty. En Kelnar CJH, Savage MO, Stirling HF, Saenger P (eds). *Growth Disorders: Pathophysiology and Treatment*. London Chapman and Hall, 1998;673-689.
27. Arrigo T, Cisternino M, Luca De F et al. Final height outcome in both untreated and testosterone-treated boys with constitutional delay of growth and puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1996;9:511-517.
28. Raivio T, Saukkonen S, Jaaskeinen J et al. Signalling between the pituitary gland and the testes: inverse relationship between serum FSH and inhibin B concentrations in boys in early puberty. *Eur J Endocrinol* 2000;142:150-156.
29. Pitteloud N, Hayes FJ, Dwyer A et al. Predictors of outcome of long-term GnRH therapy in men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4128-4136.
30. Barrio R, De Luis D, Alonso M, Lamas A, Moreno JC. Induction of puberty with human chorionic gonadotropin and follicle-stimulating hormone in adolescent males with hypogonadotropic hypogonadism. *Fertility and Sterility* 1999;71(2): 85-91.
31. Behre, HM, Abshagen, K, Oettel, M, Hubler, D. Intramuscularly injection of testosterone undecanoate for the treatment of male hypogonadism: phase I studies. *Eur J Endocrinol* 1999; 140:414-419.
32. Dobs, AS, Meikle, AW, Arver, S et al. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of a permeation-enhanced testosterone transdermal system in comparison with bi-weekly injections of testosterone enanthate for the treatment of hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:3469-3478.

Nuevos principios activos

PEGAPTANIB

MACUGEN® 0,3 mg sol inyec PVL: 624,30 € Pfizer, S.A.

Con receta médica. Uso hospitalario.
Código ATC: S01XA17.

Pegaptanib es un nuevo principio activo antiangiogénico, antagonista selectivo del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), que ha sido evaluado por la EMEA y autorizado por la Comisión Europea por el procedimiento europeo centralizado. Pertenece a una nueva clase de fármacos denominada "aptámeros" que son oligonucleótidos sintéticos; su estructura específica es de un oligonucleótido modificado y pegilado.

Se encuentra indicado en el tratamiento de la degeneración macular neovascular (exudativa) asociada a la edad (DMAE).

Presenta alta afinidad y especificidad sobre el factor VEGF₁₆₅ extracelular, principal responsable de la angiogénesis e incremento de la permeabilidad vascular e inflamación (neovascularización patológica) contribuyendo, probablemente, al desarrollo y progresión de la DMAE. *Pegaptanib* inhibe selectivamente este factor VEGF₁₆₅ bloqueando su actividad y, como consecuencia, se impide la neovascularización patológica deteniendo la progresión de la enfermedad.

Se debe administrar siempre bajo supervisión médica vía intravítrea siendo la dosis recomendada de 0,3mg/6 semanas y monitorizar la presión intraocular del paciente.

La C_{máx} media es de 80ng/ml de promedio alcanzándose a los 1-4 días de su administración. Su farmacocinética se conoce más en animales donde se ha visto una biodisponibilidad absoluta del 70-100% y distribución principalmente en el plasma sin llegar a tejidos periféricos. Se metaboliza por endo y exonucleasas siendo su eliminación vía renal.

La eficacia clínica y seguridad de *pegaptanib* ha sido analizada en 2 ensayos clínicos de búsqueda de dosis en fase II/III con idéntico diseño (multicéntrico, controlado con placebo, doble-ciego y aleatorizado) en un total de 1.190 pacientes con DMAE neovascular. Los pacientes fueron tratados con 0,3, 1 y 3mg de *pegaptanib* cada 6 semanas o con placebo (inyección vacía). La principal variable de eficacia fue la proporción de pacientes que perdieron menos de 15 letras (<3 líneas) de agudeza visual al año de tratamiento (54 semanas). En ambos estudios el *pegaptanib* produjo beneficios clínicos y estadísticamente significativos frente a placebo ya que el 67-70% de los pacientes tratados con *pegaptanib* perdieron menos de 3 líneas de agudeza visual frente al 52-55% del grupo placebo, siendo la dosis eficaz la de 0,3mg (dosis superiores no fueron más eficaces). Sin embargo, a los 2 años (102 semanas) de tratamiento los resultados fueron menores (la eficacia decreció un 7% respecto al primer año).

Por el momento no hay estudios comparativos con los tratamientos existentes como es la verteporfina+fotodinamia o fotocoagulación con láser térmico.

En cuanto a la incidencia de efectos secundarios se citan inflamación, visión borrosa o incremento de la presión intraocular; debido a su administración intravítrea existe el riesgo de endoftalmitis, cataratas o desprendimiento de la retina.

Se encuentra contraindicado en caso de hipersensibilidad e infección ocular o periocular activa o sospecha de las mismas. Aunque se desconoce por el momento su efecto, se desaconseja su utilización en niños menores de 18 años así como en el embarazo y lactancia.

Aunque no hay estudios de interacciones, éstas son poco probables por su administración intravítrea y metabolismo por nucleasas (no citocromo P₄₅₀).

El *pegaptanib* representa una nueva vía farmacológica en el tratamiento de la DMAE neovascular, patología ya de por sí con escasos tratamientos. Aunque no cura la enfermedad, produce un enlentecimiento de la misma que conlleva una mejora en la calidad de vida de estos pacientes (mejora la visión con disminución del riesgo de pérdida de agudeza visual y retraso de aparición de ceguera). Sin embargo, teniendo en cuenta que esta enfermedad progresa con el tiempo se necesitan realizar estudios a más largo plazo para determinar de forma más exacta su eficacia y seguridad. Por su elevado coste, antes de utilizarlo se debe tener en cuenta su coste/beneficio.

COSTE TRATAMIENTO/ AÑO*	Dosis	Euros
Pegaptanib	0.3 mg/6 semanas (9 inyecciones)	5.618,70
Verteporfina**	6 mg/m ² (hasta 4 veces)	4.506,44

(*)= Por ser de Uso hospitalario, el coste está calculado a PVL y para un ojo.

(**)= Para una superficie corporal media de 1,7 m².

Bibliografía recomendada

- Macugen®. Ficha Técnica del medicamento. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). European Public Assessment Report (EPAR): Macugen®. <http://www.eudra.org/emea.html>
- Scottish Medicines Consortium (NHS- Scotland). New chemical entity: Pegaptanib N° 290/06 (julio 2006). <http://www.scottishmedicines.org.uk/updocs>
- UK Medicines Information Pharmacists Group (NHS). New medicines profile: Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. N° 06/08 (june 2006). <http://www.nelm.nhs.uk/Documents/erlotinib>
- Anon. Pegaptanib dans la dégénérescence maculaire: trop risques pour trop peu benefices. *Rev Prescrist* 2006; 26 (272): 333.
- Anon. Nuevos productos: Pegaptanib. *PAM* 2006; 30 (296): 750-755.

- Anon. Pegaptanib sodium for macular degeneration. *Med Lett Drugs Ther* 2005; 47: 55-56.
- Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET et al (VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group). Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2004; 351: 2805-2816.
- VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Year 2 efficacy results of 2 randomized controlled clinical trials of pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006; 113: 1508-1521.

POSACONAZOL

NOXAFIR® 40 mg/ml 105 ml susp oral PVL: 629,09 € Schering Plough, S.A.

Con receta médica. Uso hospitalario.
Código ATC: J02AC04.

Posaconazol es un nuevo antifúngico perteneciente a la segunda generación de “triazoles” que ha sido evaluado por la EMEA y autorizado por la Comisión Europea por el procedimiento europeo centralizado. Es el tercer “azol”, junto a anfotericina B e itraconazol, que ha sido autorizado para el tratamiento de aspergilosis invasiva.

Se encuentra indicado en el tratamiento de las siguientes infecciones fúngicas invasivas en adultos:

- Aspergilosis invasiva en pacientes resistentes a anfotericina B o itraconazol.
- Fusariosis en pacientes con enfermedad resistente a anfotericina B o intolerantes a anfotericina B.
- Cromoblastomycosis y micetoma en pacientes resistentes o intolerantes a itraconazol.
- Coccidiomycosis en pacientes resistentes o intolerantes a anfotericina B, itraconazol o fluconazol.

Actúa inhibiendo la enzima lanosterol 14 α -desmetilasa (CYP51), que cataliza una etapa esencial en la biosíntesis del ergosterol, el cual es necesario para la síntesis de la pared celular del hongo. Es activo “in vitro” en diferentes especies de *Aspergillus* y *Fusarium*, así como en *Coccidioides immitis* y *Fonsecaea pedrosi*.

Se administra por vía oral debiendo iniciarse el tratamiento por personal sanitario experimentado en el manejo de este tipo de infecciones invasivas. La dosis recomendada es de 400mg 2 veces al día administrada junto a alimentos, no necesitándose ajustarla ni en insuficiencia renal ni hepática ni en ancianos. La duración del tratamiento depende de la gravedad de la infección, la recuperación de la inmunosupresión y la respuesta clínica del paciente.

Se absorbe lentamente alcanzando la C_{máx} a las 5 horas de su administración, aumentando si se administra junto a alimentos, sobre todo grasos. Se une en alta proporción a proteínas plasmáticas (98%) sin presentar metabolitos principales, excretándose el 66% de la

dosis de forma inalterada vía biliar y el 14% vía renal. También se elimina de forma lenta presentando una vida media de eliminación plasmática de unas 35 horas.

La eficacia clínica y la seguridad del *posaconazol* ha sido analizada principalmente en un ensayo clínico en fase III, multicéntrico y abierto en 330 pacientes con aspergilosis invasiva resistente o que no toleraban la terapia estándar (anfotericina B o itraconazol). Los pacientes fueron tratados durante 12 meses, inicialmente cuando estaban hospitalizados se les administraron dosis de 200mg de *posaconazol* 4 veces al día y, una vez dados de alta y fuera del hospital la dosis fue de 400mg 2 veces al día. Como el estudio fue no comparativo, los resultados se compararon con un grupo control externo de 86 pacientes tratados con terapia estándar en los mismos centros y al mismo tiempo que los pacientes tratados con *posaconazol*. La principal variable de eficacia fue la proporción de pacientes con respuesta satisfactoria (resolución completa o parcial). Al final del estudio sólo 107 pacientes tratados con *posaconazol* lo concluyeron y de ellos sólo en 45 se obtuvo una respuesta satisfactoria (42%) comparado con el 26% del grupo externo; sin embargo estas comparaciones son relativas ya que el estudio no fue prospectivo, aleatorizado ni controlado.

En el resto de las infecciones fúngicas autorizadas (fusariosis, cromoblastomycosis, micetoma y coccidiomycosis) existen algunos pequeños ensayos clínicos en los que se ha demostrado su eficacia.

En cuanto a la incidencia de reacciones adversas, como más frecuentes descritas en los ensayos clínicos son náuseas y cefalea, siendo también frecuentes (incidencia >1/100-<1/10): neutropenia, anorexia, insomnio, mareo, parestesia, somnolencia, sofocos, dolor abdominal, diarrea, dispepsia, sequedad cutánea, rash, astenia, fatiga y fiebre, entre otras.

Se encuentra contraindicado en caso de hipersensibilidad, administración simultánea con determinados fármacos (alcaloides del ergot, sustratos del CYP3A4-terfenadina, astemizol, etc. e inhibidores de la HMH-CoA reductasa- simvastatina, lovastatina, etc.), debiendo utilizarse con precaución y monitorizar a los pacientes con insuficiencia hepática o alteraciones proarrítmicas. Aunque se desconoce por el momento su efecto, se desaconseja su utilización en niños menores de 18 años, en embarazo y lactancia.

El *posaconazol* al ser un inhibidor de la isoenzima CYP3A4 presenta numerosas interacciones; debe evitarse su administración simultánea con: rifamicinas (p.e. rifabutina), anticonvulsivantes (p.e. fenitoína),

anti-H₂ (p.e. cimetidina), inhibidores de la bomba de protones así como otros fármacos con metabolismo por este isoenzima.

El *posaconazol* es un antifúngico con eficacia demostrada en el tratamiento de las micosis invasivas para las que está autorizado. En el caso de la aspergilosis, se puede considerar como fármaco de tercera línea frente al tratamiento estándar (anfotericina B o itraconazol) cuando éste es resistente o no se tolera y después de la caspofungina (única alternativa a la resistencia al tratamiento estándar). Sin embargo, en fusariosis, cromoblastomycosis y micetoma y coccidiomycosis, no existe tratamiento de segunda línea en caso de resistencia al tratamiento estándar, siendo en la actualidad la única alternativa disponible.

En cualquier caso, las micosis invasivas presentan una alta morbilidad y mortalidad en pacientes inmunodeprimidos. Por ello, se estima que el *posaconazol* supone ampliar el arsenal terapéutico en unas patologías que no disponen de muchas alternativas y cuyo coste tratamiento día es inferior a la única alternativa actual en el caso de resistencia en aspergilosis que es la caspofungina; además, es de valorar la vía de administración, que es oral, frente a la caspofungina que es intravenosa.

COSTE TRATAMIENTO/ DÍA*	Dosis	Euros
Posaconazol	200mg, 4 veces/día	125,82
Caspofungina	50-70 mg	448,76-570,81

(*): a PVL por ser de Uso Hospitalario y en aspergilosis invasiva resistente al tratamiento estándar (donde sólo hay fármaco comparador).

Bibliografía recomendada

- Noxafir®. Ficha Técnica del medicamento. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). European Public Assessment Report (EPAR): Noxafir®. <http://www.eudra.org/emea.html>
- Scottish Medicines Consortium (NHS- Scotland). New chemical entity: Posaconazole 40mg/ml N° 256/06 (mayo 2006). [http://www.scottishmedicines.org.uk/updocs/posaconazole%20\(Noxafil\)%20\(256-06\).pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/updocs/posaconazole%20(Noxafil)%20(256-06).pdf)
- UK Medicines Information Pharmacists Group (NHS). New products: Posaconazole. London New Drugs Group- APC/DTC Briefing (agosto 2006). <http://www.nelm.nhs.uk/Record%20Viewing/viewRecord.aspx?id=568715>
- Drugdex Drug Evaluations Monographs: Posaconazole. Micromedex® Healthcare Series. 2006.
- Anon. Rayon des nouveautés à l'hôpital: Posaconazole. *Rev Prescric* 2006; 26 (275): 574.