

# Nuevos principios activos

Cuesta Terán MT<sup>1</sup>  
Martínez de la Gándara M<sup>2</sup>

## LEPIRUDINA

REFLUDAN 50 mg 10 viales PVL: 83.000 Hoechst Marion Roussel, S.A.

Receta médica. Uso hospitalario.

Grupo terapéutico: B01A2

Potencial terapéutico: A.

La *lepirudina* es un principio activo anticoagulante antitrombótico que representa una nueva clase estructural dentro de este grupo de fármacos, ya que deriva de la hirudina (anticoagulante natural procedente de la sanguijuela - *Hirudo medicinalis*), siendo de origen recombinante obtenida a partir de células de levadura.

Su indicación aprobada es: Anticoagulación en pacientes adultos con trombocitopenia asociada a heparina (TAH) de tipo II y enfermedad tromboembólica que requiere tratamiento parental antitrombótico.

La *lepirudina* es un inhibidor específico de la trombina, tanto de su forma libre como de la unida al coágulo de fibrina, afectándose el proceso de la coagulación en las fases dependientes de trombina, modificándose algunos parámetros analíticos. No requiere cofactores endógenos por lo que no es inhibida por el factor 4 plaquetario, actuando independientemente de la antitrombina III y el cofactor II de la heparina. El resultado es bloqueo de la actividad trombogénica de la trombina y prolongación del tiempo de tromboplastina parcial.

Tras su administración intravenosa se distribuye en líquidos extracelulares con una semivida inicial de 10 minutos y terminal de 1.3 horas. Se metaboliza y excreta a nivel renal, encontrándose el 45% de la dosis en orina.

El tratamiento debe iniciarse bajo supervisión médica con personal experimentado en el manejo de este tipo de fármacos y controles diarios del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa).

La posología se ajusta según TTPa, recomendándose una dosis inicial de 0.4 mg/kg peso corporal (hasta 110 kg) administrada en bolo IV seguida de 0.15 mg/kg peso corporal/hora en infusión IV continua

durante 2- 10 días o hasta que sea necesario. Debe reducirse en caso de insuficiencia renal y en ancianos.

La eficacia de la *lepirudina* como anticoagulante se ha demostrado en diferentes patologías cardiovasculares (infarto de miocardio con trombolisis, trombosis venosa profunda y síndromes coronarios agudos) habiendo solo 2 estudios que evaluaron su eficacia en su indicación autorizada (TAH tipo II). Estos estudios fueron prospectivos, no randomizados ni comparativos (se comparó indirectamente con pacientes con TAH tipo II en los últimos 10 años tratados con otros fármacos = grupo control histórico) y multicéntricos, incluyendo un total de 198 pacientes tratados durante 10 días; la eficacia clínica se midió en términos de efecto anticoagulante, complicaciones tromboembólicas, amputación de extremidades y muerte. En los 2 estudios la *lepirudina* se mostró más eficaz en comparación al grupo control histórico (3,7% *lepirudina* vs 16,9% grupo control).

La reacción adversa más frecuente es la hemorragia, que tiene diferentes localizaciones pudiendo ser grave e incluso llegar, aunque raramente, a hemorragia intracraneal.

Se encuentra contraindicada en caso de hipersensibilidad a hirudina, embarazo, lactancia y patologías con riesgo de hemorragia (anomalías de vasos, accidente cerebrovascular, diátesis hemorrágica, etc.).

Aunque no hay estudios clínicos sobre interacciones, debe evitarse el uso concomitante con agentes trombolíticos y derivados cumarínicos, por aumento del riesgo de hemorragia.

## COSTE TRATAMIENTO

Debido a la variabilidad de las dosis, no se puede establecer un coste concreto.

## CONCLUSIONES

Las trombopenias inducidas por heparina, aunque no son frecuentes (1-2,5%), si son graves (tanto la pro-

<sup>1</sup>Dirección General Farmacia y Productos Sanitarios.

<sup>2</sup>Agencia Española del Medicamento.  
M.º Sanidad y Consumo. Madrid.

ducida por heparina convencional como las de bajo peso molecular, en tratamientos superiores a 4 días) debiendo tratarse lo antes posible. La de tipo II es inmunoalérgica y puede aparecer a los 5-21 días de tratamiento, lo que hace interrumpir el mismo pudiendo llegar a producir importantes secuelas en los pacientes. La *lepirudina*, aunque con experiencia clínica limitada, es un fármaco muy útil en esta patología ya que su uso hace disminuir la incidencia y gravedad de las secuelas de esta enfermedad siendo la 1ª vez que se dispone de una buena alternativa para esta patología tan específica. Por otro lado se encuentra en estudio su utilidad en otras patologías.

### BIBLIOLOGIA RECOMENDADA

- Drugdex® Editorial Staff. *Drugdex® Information System*. Micromedex Inc. Denver, Colorado. Vol 100 (1999). Drug Evaluation Monograph of: "Lepirudin".

- P&T Quik® Editorial Staff. *P & T Quik® Information System*. Micromedex Inc. Denver, Colorado. Vol 100 (1999). Report of «Lepirudin».

- Anon. Nouveautés a l'hôpital: Lepirudine. *Rev Prescrire* 1999; 19: 184-187.

- Anon. Lepirudin for heparin-induced thrombocytopenia. *Med Lett Drugs Ther* 1998; 40:94-95

- Ficha técnica e Informe de evaluación de la especialidad REFLUDAN®. Ministerio de Sanidad y Consumo (1999).

### TELMISARTAN

<b>MICARDIS</b>	40 mg 28 comp.	PVP: 4.674	Boehringer Ingelheim Internacional Gm bH
	80 mg 28 comp.	PVP: 5.348	
<b>PRITOR</b>	40 mg 28 comp.	PVP: 4.674	Glaxo Group Ltd
	80 mg 28 comp.	PVP: 5.348	

Receta médica. Aportación reducida.  
Grupo terapéutico: CO2E  
Potencial terapéutico: C.

El *telmisartan* es el sexto antagonista de los receptores de angiotensina II que se autoriza en nuestro país, con estructura no peptídica.

Su indicación terapéutica aprobada es en el tratamiento de la hipertensión esencial.

Se une selectivamente y de forma prolongada, a los receptores subtipo AT<sub>1</sub>, de la angiotensina II desplazándola de su lugar de unión al receptor impidiendo que ejerza su acción. Esto da lugar a un antagonis-

mo de los efectos de la angiotensina II, bloqueando la vasoconstricción y reduciendo los niveles plasmáticos de aldosterona y, como consecuencia, disminución de la presión arterial tanto sistólica como diastólica. No presenta actividad agonista parcial sobre los receptores AT<sub>1</sub>, ni ninguna afinidad sobre otro tipo de receptores de la angiotensina ni sobre la quinasa II (responsable de la degradación de la bradiquinina).

Se absorbe rápidamente por vía oral alcanzando la C<sub>max</sub> a la hora de su administración con una biodisponibilidad absoluta de 40-50%. Presenta alta unión a proteínas plasmáticas (99%) con escaso metabolismo, excretándose principalmente por vía biliar (97%) con una semivida de eliminación aproximada de 24 horas.

La dosis recomendada es de 40 mg/día en administración única. A las 4-8 semanas de tratamiento si no se ha alcanzado la presión arterial deseada puede incrementarse la dosis hasta un máximo de 80 mg/día o asociarse a un diurético tiazídico (que presenta efecto aditivo). No se necesita ajuste de dosis ni en insuficiencia renal leve-moderada ni en ancianos; en caso de insuficiencia hepática leve-moderada se recomienda no exceder la dosis de 40 mg/día.

El *telmisartan* tiene ampliamente demostrada su eficacia en el tratamiento de la hipertensión leve-moderada, ya que en los 6 ensayos clínicos doble-ciego y controlados con placebo que incluyeron más de 1.500 pacientes con una duración de 4 semanas, la disminución de la presión arterial fue superior a placebo. En los estudios comparativos (doble-ciego y randomizados) de *telmisartan* (40, 80, 120 y 160 mg) frente a otros antihipertensivos se ha visto eficacia similar frente a atenolol (50-100 mg), lisinopril (10-40 mg) y enalapril (20 mg) en términos de disminución de la presión arterial (sistólica y diastólica) excepto con la dosis de 80 mg de *telmisartan* que fue superior a enalapril; por otro lado, con *telmisartan* se controló mejor la presión arterial diastólica comparado con losartan (50 mg) o amlodipino (5-10 mg).

En los estudios controlados con placebo el perfil de tolerancia fue similar, con reacciones adversas leves y transitorias, las más frecuentes (incidencia superior al 3%) fueron: cefalea, vértigo, dolor de espalda e infección y alteraciones en el tracto respiratorio superior, entre otras.

Se encuentra contraindicado en caso de hipersensibilidad, embarazo, lactancia, insuficiencia hepática o renal grave y trastornos obstructivos biliares.

Como todos los fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona debe utilizarse con precaución en numerosas situaciones clínicas, tales como: hipertensión renovascular, aldosteronismo primario, estenosis valvular aórtica y mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva, hiperpotasemia, enfermedad gastroduodenal, etc.

Debe monitorizarse los niveles plásmaticos de digoxina y de litio, en casos de administración conjunta con *telmisartan*.

COSTE TRATAMIENTO/DIA	DOSIS (en mg)	Pesetas
Telmisartan	40-80	167-191
Losartan	50-100	167-334

### CONCLUSIONES

El *telmisartan* es un nuevo ARA II con eficacia demostrada en el tratamiento de la hipertensión. Aunque en el estudio que lo comparaba con losartan su eficacia fue algo superior, debe ser confirmado con estudios mas amplios y comparándolo con los otros fármacos de su grupo. Tampoco hay estudios a largo plazo que determinen su efecto sobre la morbi-mortalidad cardiaca. Por ahora, es un antagonista de la angiotensina II mas en el tratamiento de la hipertensión.

### BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

-Drugdex® Editorial Staff. *Drugdex® Information System*. Micromedex Inc. Denver, Colorado. Vol 100 (1999). Drug Evaluation Monograph of: "Telmisartan".

-P & T Quik® Editorial Staff. *P & T Quik® Information -System*. Micromedex Inc. Denver, Colorado. Vol 100 (1999). Report of "Telmisartan".

-McClellan KJ, Markham A. Telmisartan. *Drugs* 1998; 56: 1039-1044.

-Ficha técnica e Informe de evaluación del MICARDIS® y PRITOR®. Mº Sanidad y Consumo (1999).

### ZAFIRLUKAST

ACCOLATE 20 20 mg 60 comp. PVP: 8.999 Zeneca Farma, S.A.

Receta médica. Aportación: 40%  
Grupo terapéutico: R03A2  
Potencial terapéutico: C.

El *zafirlukast* es un principio activo perteneciente a una nueva clase farmacológica, como son los "antagonistas de los receptores de leucotrienos" siendo el 2º que se comercializa en España. Tiene una estructura derivada de una tolilsulfonil benzamida.

Se encuentra indicado en la profilaxis y tratamiento crónico del asma como terapia adicional de mantenimiento en pacientes no controlados con  $\beta_2$ -agonistas de acción corta "a demanda", así como aquellos con asma persistente leve - moderado no controlados con corticosteroides inhalados. No está indicado en los ataques agudos de asma.

Actúa de forma potente, selectiva, competitiva y reversible sobre los receptores de los leucotrienos LTD<sub>4</sub> y LTE<sub>4</sub> que actúan como mediadores en el proceso inflamatorio asmático, interviniendo en la patogenesis del asma provocando broncoconstricción y aumento de la permeabilidad vascular. El *zafirlukast* al bloquear estos receptores produce un antagonismo de estos efectos reduciendo la sintomatología de la enfermedad.

Se absorbe rápidamente por vía oral alcanzando la Cmax aproximadamente a las 3 horas de su administración, disminuyendo en un 40% su biodisponibilidad si se administra con las comidas. Presenta alta unión a proteínas plasmáticas (99%), metabolismo hepático y eliminación principalmente en heces, con una semivida terminal de unas 10 horas.

En adultos y niños mayores de 12 años la dosis inicial y de mantenimiento recomendada es de 20 mg, 2 veces al día administrada 1 hora antes ó 2 horas después de las comidas.

Se han realizado numerosos ensayos clínicos con *zafirlukast* (a diferentes dosis entre 20-80 mg), unos controlados frente a placebo en pacientes tratados o no previamente con  $\beta_2$ -agonistas (solos o asociados a corticosteroides) así como otros comparativos frente a cromoglicato sódico o beclometasona. La mayoría de ellos fueron doble-ciego, de una duración entre 6-13 semanas, siendo las variables de eficacia las siguientes: flujo espiratorio máximo (PEFR) matutino y vespertino, volumen de flujo espiratorio forzado (FEV), sintomatología (despertar nocturno, asma matutino) y uso de  $\beta_2$ -agonistas

En la mayoría de los estudios controlados con placebo, el *zafirlukast* se mostró más eficaz en los parámetros observados en pacientes que no habían sido tratados anteriormente. En los ensayos para ver la dosis de corticosteroide que se permitía ahorrar con terapia conjunta con *zafirlukast* se demostró un ahorro de la dosis de corticosteroides cuando éstas fueron altas (superiores a la eficaz) sin diferencias estadísticamente significativas cuando la dosis de corticosteroide fue baja.

En los estudios comparativos frente a cromoglicato sódico o beclometasona dipropionato por inhalación, en

el primer caso la eficacia fue similar, sin embargo en el segundo fue más eficaz la beclometasona con diferencias estadísticamente significativas en algunos parámetros (PEFR matutino, FEV). Aproximadamente, con 40 mg/día de *zafirlukast* se obtiene la misma respuesta que con 400-500 mcg/día de beclometasona inhalada.

Es un fármaco bastante bien tolerado siendo sus reacciones adversas más frecuentes las producidas a nivel gastrointestinal (nauseas, vómitos, gastritis, etc) y el dolor de cabeza. Aunque muy raramente, se debe destacar la elevación de transaminasas relacionadas con su posible hepatotoxicidad dependiente de la dosis. Cabe destacar su posible relación de causalidad con el síndrome de Churg-Strauss (proceso grave caracterizado por vasculitis granulomatosa con eosinofilia de órganos, que ocurre muy raramente) aunque por el momento no está del todo claro si es debido a hipersensibilidad del fármaco o que la disminución en la dosis de los corticosteroides provoca la exacerbación del síndrome, pero no puede descartarse del todo.

Se encuentra contraindicado en caso de hipersensibilidad, alteraciones renal o hepática, asma grave, niños menores de 12 años, embarazo y lactancia.

El ácido acetilsalicílico incrementa la concentración plasmática del *zafirlukast*, y en cambio disminuye si se usa concomitantemente con terfenadina, eritromicina o teofilina; así mismo el *zafirlukast* aumenta los niveles plasmáticos de warfarina por lo que en estos casos debería controlarse el tiempo de protombina.

COSTE TRATAMIENTO/DIA	DOSIS	Pesetas
Zafirlukast	40 mg	300
Montelukast	10 mg	305
Beclometasona	300-400 mcg	43-57

## CONCLUSIONES

Aunque el *zafirlukast* fue el primer antagonista de leucotrienos autorizado en otros países, en España ha sido el segundo, después del montelukast (al cual se le clasificó como © de pequeña o nula mejora terapéutica), siendo ambos fármacos similares. Presentan un nuevo mecanismo de acción en el tratamiento del asma pero, por el momento no se puede establecer su lugar exacto en el abordaje del asma ya que no hay estudios comparativos amplios con el tratamiento convencional (corticosteroides) y quizás puedan constituir en el futuro, junto con otros "lukast" que se están investigando, una buena alternativa en los enfermos asmáticos que presentan una respuesta exagerada a los leucotriénos.

## BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- Drugdex® Editorial Staff. *Drugdex® Information System*. Micromedex Inc. Denver, Colorado. Vol 100 (1999). Drug Evaluation Monograph of: "Zafirlukast".

- Kelloway JS. Zafirlukast: the first leukotriene - receptor antagonist approved for the treatment of asthma. *Ann Pharmacotherapy* 1997; 31: 1012-1021.

- Anon. Montelukast and zafirlukast in asthma. *Drug Ther Bull* 1998; 36:65-68.

- Anofn. Zafirlukast in asthma. *Med Lett Drugs Ther* 1996; 38: 111-112.

- Ficha técnica e Informe de evaluación de ACCOLATE®. Mº Sanidad y Consumo (1999).

## FE DE ERRATAS

En el nº 1 del presente año, último párrafo de la página 19, evaluación de la "Rivastigmina" donde dice: "pudiendo incrementarse paulatinamente (en periodos inferiores a 2 semanas) según la tolerancia del tratamiento". Debe decir:

- "pudiendo incrementarse paulatinamente siempre y cuando la dosis precedente haya sido bien tolerada como mínimo durante 2 semanas".

(Nota: hay clínicos que recomiendan, a partir de su experiencia con este fármaco, que los incrementos de dosis sean más lentos con el fin de disminuir el riesgo de intolerancia).