

Nuevos principios activos: revisión 1997 (1ª parte)

Cuesta Terán MT*
Martínez de la Gándara M*

ATORVASTATINA

CARDYL	10 mg	28 compr	PVP: 5.528	Pfizer, S.A.
PREVENCOR	10 mg	28 compr	PVP: 5.559	Omega Farmacéutica S.A.
ZARATOR	10 mg	28 compr	PVP: 5.538	Parke Davis, S.A.

Con receta médica. Aportación: 40%

Grupo terapéutico: B04A.

Potencial terapéutico: B.

La *atorvastatina* es un nuevo inhibidor sintético de la 3-hidroxi-metil-glutaril-CoA (HMG-CoA) reductasa, perteneciente al grupo de las estatinas.

Su uso se encuentra aprobado como tratamiento adicional a la dieta en la reducción del colesterol total elevado, LDL-colesterol, apoproteína B y triglicéridos en pacientes con hipercolesterolemia primaria, hipercolesterolemia familiar heterocigótica o hiperlipidemia combinada (mixta), en los casos en que con la dieta u otras medidas farmacológicas se ha obtenido una respuesta inadecuada.

Al igual que las otras estatinas interviene en la biosíntesis del colesterol endógeno. Inhibe, selectiva y competitivamente, la HMG-CoA-reductasa a nivel hepático impidiéndose la formación de ácido mevalónico y afectándose la síntesis de colesterol; todo ello origina una reducción en los niveles plasmáticos de colesterol total, LDL-colesterol y apoproteína B. En los estudios realizados se ha visto que también reduce el nivel de triglicéridos de forma más significativa que las otras estatinas, aunque se desconoce su exacto mecanismo de acción. Todas estas reducciones son dosis-dependiente.

Se absorbe rápidamente por vía oral (reduciéndose con las comidas) alcanzándose la concentración máxima a las 2-4 horas de su administración. Su biodisponibilidad es baja (12%), debido a su rápido y extenso metabolismo hepático (efecto de primer paso) y alta unión a proteínas plasmáticas (aprox. 90%). Algunos de sus metabolitos son activos y a los que se les atribuye el 70% de su acción. Se excreta principalmente por bilis presentando una semivida de eliminación superior a las otras estatinas (aprox. 14 h de forma inalterada y 20-30h sus metabolitos). El efecto máximo se alcanza a las 2-4 semanas de tratamiento.

La dosis debe individualizarse, aunque por lo general es de 10 mg/día y ajustarse según respuesta cada 4 semanas hasta un máximo de 40-80 mg/día.

La *atorvastatina* ha demostrado su eficacia en estudios controlados con placebo, siendo superior a éste en pacientes con hipercolesterolemia o hiperlipidemia.

En los estudios comparativos (multicéntricos, doble-ciego y randomizados) realizados con otros fármacos del grupo (lovastatina, pravastatina y simvastatina) y con un número considerable de pacientes con hipercolesterolemia primaria se ha visto que las reducciones de colesterol total, LDL-colesterol y triglicéridos fueron superiores en los grupos tratados con *atorvastatina*, en todos los estudios, con un perfil de reacciones adversas similar. En estos estudios, se alcanzó el nivel LDL < 130 mg/dl, tras 52 semanas de tratamiento, en alrededor del 75% de los pacientes tratados con *atorvastatina* frente a un 63% de los tratados con otras estatinas.

También se han realizado estudios comparativos (multicéntricos, no-ciego y randomizados) con otros hipolipemiantes (ácido nicotínico y fenofibrato) en pacientes con hipertrigliceridemia (con o sin hipercolesterolemia) siendo las reducciones de colesterol total y LDL-colesterol superiores con *atorvastatina* pero inferiores en la reducción de triglicéridos.

Sin embargo no hay estudios a muy largo plazo que nos permitan determinar la morbi/mortalidad de enfermedad arterial coronaria.

La *atorvastatina* es un fármaco bastante bien tolerado con reacciones adversas leves y transitorias, siendo las más frecuentes el dolor de cabeza y las gastrointestinales (estreñimiento, flatulencia, dispepsia, diarrea y dolor abdominal). De forma poco frecuente, se ha descrito algún caso de elevación transitoria de transaminasas, ALT o CPK que pueden originar disfunción hepática o miopatías (aunque ésta última no se encuentra descrito ningún caso con el uso de este fármaco).

Se encuentra contraindicada en caso de hipersensibilidad, enfermedad hepática activa o aumento de transaminasas persistente, miopatía, embarazo y lactancia. Debe utilizarse con precaución en caso de antecedentes de enfermedad hepática y pacientes que consuman cantidades importantes de alcohol.

Al metabolizarse por el citocromo P₄₅₀, interacciona con otros fármacos con la misma vía metabólica tales como: ciclosporina, antibióticos macrólidos, antifúngicos

(*) Dirección Gral. Farmacia y Productos Sanitarios. Mº Sanidad y Consumo. Madrid.

azólicos, entre otros, con lo que se aumenta las concentraciones de *atorvastatina*. El uso simultáneo de digoxina o anticonceptivos orales que contengan noretisterona/etinilestradiol con *atorvastatina* hace aumentar la concentración de los primeros. En el caso de la warfarina se aumenta el tiempo de protrombina.

COSTE TRATAMIENTO/DÍA		Pesetas
Atorvastatina	10-80 mg	197-1.579
Lovastatina	20-80 mg	(100-149)-(400-474)*
Pravastatina	10-40 mg	149-422
Simvastatina	10-40 mg	147-399

(*) = Debido a la variabilidad de precio en las especialidades, se ha calculado el intervalo entre la más barata y la más cara.

CONCLUSIONES

La *atorvastatina* es el quinto inhibidor de la HMG-CoA-reductasa comercializado en España que, aunque en los estudios comparativos con las otras estatinas reduce en mayor proporción los niveles de colesterol total, LDL-colesterol y los triglicéridos, no se conoce por el momento el significado real de estos efectos y si ello afecta a la incidencia de enfermedad arterial coronaria.

Los inhibidores de la HMG-CoA-reductasa son los fármacos de primera línea en el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria (según el NCEP-*National Cholesterol Education Program*) y la utilización de uno u otro dependerá básicamente del grado de reducción en los niveles de colesterol y lípidos que se quiera conseguir.

Por el momento la *atorvastatina* ha demostrado clínicamente algo más de potencia frente a los fármacos de su grupo en el caso de la hipercolesterolemia primaria, en la reducción de los niveles de LDL-colesterol y puede ser útil en hipercolesterolemia con niveles muy elevados de LDL (1-4).

CIDOFOVIR

VISTIDE 75 mg/ml 1 vial de 5 ml PVL: 101.316 Pharmacia & Upjohn, S.A.

Con receta médica. Uso hospitalario.

Grupo terapéutico: J05A.

Potencial terapéutico: B.

El *cidofovir* es un nuevo antiviral de amplio espectro frente a varios tipos de herpesvirus, incluido el citomegalovirus (CMV). Es un nucleótido acíclico monofosfato, análogo a la citidina.

Se encuentra indicado en el tratamiento de la retinitis por CMV en pacientes con SIDA sin alteración renal, siempre y cuando sea desaconsejable la utilización de los tratamientos conocidos.

A diferencia de los otros fármacos antivirales que se activan a través de enzimas virales, el *cidofovir* se transforma a su forma activa «difosfato» por medio de enzimas celulares, actuando selectivamente y por competición por la DNA-polimerasa del virus afectándose

la síntesis del DNA viral y como consecuencia la replicación del virus.

Aunque su semivida plasmática es corta, la semivida intracelular de su forma activa es larga (17-30 horas) presentando una duración de acción prolongada lo que permite unos intervalos de dosificación amplios. Una parte se excreta de forma inalterada por orina por filtración glomerular y secreción tubular.

Se administra exclusivamente por infusión intravenosa a una velocidad constante durante 1 hora. El tratamiento de inducción es de 5 mg/kg/1 vez/semana durante dos semanas consecutivas y el de mantenimiento es de 5 mg/kg/2 semanas; para reducir su nefrotoxicidad se administra probenecid (3 horas antes, 2 y 8 horas después) así como solución salina al 0,9% (inmediatamente antes de su administración).

En los ensayos clínicos realizados hasta la fecha, el *cidofovir* ha producido un retraso significativo en la progresión de la retinitis por CMV, tanto en pacientes previamente tratados con otros fármacos como aquellos en los que era tratamiento inicial. Aunque *in vitro* ha desarrollado alguna resistencia, *in vivo* no han aparecido por el momento, quizás debido a que su activación no depende de enzimas virales no afectándose por las mutaciones que los virus pueden presentar. En relación a resistencias cruzadas, en algún estudio *in vitro* han aparecido entre *cidofovir*/ganciclovir pero no con foscarnet.

La reacción adversa más frecuente y dosis-limitante es la nefrotoxicidad. Otras importantes son: neutropenia, proteinuria, fiebre y aumento de la creatinina sérica. Frecuentes, pero menos graves son: náuseas/vómitos, erupción cutánea y dolor de cabeza, entre otros.

Se encuentra contraindicado en insuficiencia renal, pacientes en tratamiento con fármacos nefrotóxicos (anfotericina B, aminoglucósidos, foscarnet, pentamidina IV, vancomicina, entre otros), embarazo, lactancia e hipersensibilidad. Debido a que no se encuentra establecida su seguridad y eficacia en pacientes mayores de 60 años, menores de 18, ni en insuficiencia hepática, se desaconseja su uso.

Presenta numerosas interacciones farmacocinéticas con: trimetoprim/sulfametoxazol, didanosina, fluconazol, etc; también debe tenerse en cuenta las interacciones del probenecid (IECAs, AINEs, benzodiazepinas, aciclovir, zidovudina, etc). En los ensayos clínicos no se han estudiado las posibles interacciones de *cidofovir*/probenecid con los fármacos anti-VIH.

COSTE TRATAMIENTO/ 2 SEMANAS (*)		Pesetas
Cidofovir	5 mg/kg/2 semanas	94.562
Ganciclovir	6 mg/kg/día (5 días/semana)	27.846
	6 mg/kg/día (7 días/semana)	632.487
Foscarnet	90-120 mg/kg/día	79.013-105.350

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

CONCLUSIONES

Los estudios realizados con *cidofovir* han demostrado su eficacia en el tratamiento de la retinitis producida por citomegalovirus (CMV), que es una de las infecciones mas frecuentes en los pacientes con SIDA, produciendo un retraso en la progresión de la infección. Respecto a los otros fármacos utilizados en el tratamiento de esta infección (ganciclovir y foscarnet) presenta dos ventajas potenciales: una duración de acción mas prolongada, lo que permite un intervalo de dosificación mas amplio y, debido a que la transformación a su forma activa no depende de enzimas virales existe menor posibilidad de aparición de resistencias. Sin embargo, debido a su menor experiencia de uso sólo se utilizará como una buena alternativa cuando los otros tratamientos han resultado ineficaces o inadecuados, necesiándose mas estudios y a mas largo plazo para determinar su papel en la terapéutica (1,2,5,6).

ESPIRAPRIL

RENPRESS 6 mg 28 compr PVP: 2.801 Schering Plough, S.A.
 Con receta médica. Aportación reducida.
 Grupo terapéutico: C02E.
 Potencial terapéutico: C.

El *espirapril* es un nuevo inhibidor del enzima de conversión de la angiotensina (IECA) de acción prolongada y potente, siendo el onceavo que se comercializa en España. Es un profármaco monometil-ester sin grupo sulfhidrilo que rápidamente se convierte en la forma de «ácido dicarboxílico» (*espiraprilat*), que es la farmacológicamente activa.

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

Como todos los fármacos de su grupo actúa sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, inhibiendo el enzima que cataliza la conversión de angiotensina I en angiotensina II, reduciéndose la concentración de esta última y, como consecuencia, se produce una disminución en la resistencia vascular periférica y en los niveles de aldosterona con aumento de la renina plasmática; de todo ello resulta una disminución en la tensión arterial.

Presenta una biodisponibilidad oral del 45-50%, transformándose rápidamente por esterólisis en su forma activa «*espiraprilat*» que alcanza la concentración plasmática máxima a las 1,3-3 horas de su administración. Se elimina aproximadamente en la misma proporción en heces y orina, presentando una semivida de eliminación de 30-40 horas, lo que le permite una administración al día.

La dosis inicial es de 3 mg/día, pudiendo incrementarse hasta 6 mg/día según respuesta y tolerancia del paciente. No se necesita ajuste de dosis en insuficiencia hepática o renal así como tampoco en pacientes de edad avanzada.

En los estudios controlados con placebo en pacientes con hipertensión de leve-grave se ha demostrado la eficacia

del *espirapril*; en la actualidad se encuentra en estudio su utilidad en la insuficiencia cardíaca congestiva.

Aunque se han realizado varios estudios comparativos con otros antihipertensivos (sobre todo IECAs y algún antagonista del calcio) la mayoría han sido con un número pequeño de pacientes y de corta duración como para poder establecer conclusiones; sólo se pueden destacar dos estudios (mas prolongados, randomizados y doble-ciego con un número considerable de pacientes), uno con enalapril y otro con captopril presentando una eficacia similar en pacientes con hipertensión leve/moderada. En el resto de los estudios, la eficacia del *espirapril* fue superior a nitrendipino y similar a trandolapril, lisinopril y captopril+hidroclorotiazida; la tolerancia fue similar a los otros IECAs aunque la frecuencia de producción de tos fue inferior, sin embargo se necesitan realizar estudios comparativos que lo confirmen.

Presenta un perfil de reacciones adversas similar a los fármacos de su grupo, siendo los mas frecuentes: mareo, dolor de cabeza y fatiga. Mucho menos frecuentes pero importantes en cuanto a gravedad se destaca el angioedema cuya aparición hace interrumpir el tratamiento y la proteinuria.

Se encuentra contraindicado en caso de hipersensibilidad, antecedentes de angioedema con otros IECAs, insuficiencia renal grave (pacientes dializados), edema angioneurótico, embarazo, lactancia y niños. Debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca concurrente, estenosis aórtica, insuficiencia renal leve/moderada, diabetes mellitus, hipertensión renovascular y enfermedad autoinmune.

Presenta numerosas interacciones: el efecto hipotensor se aumenta con diuréticos, antipsicóticos, alcohol y anestésicos hipotensores y disminuye con AINEs (indometacina) y fármacos simpaticomiméticos. También se aumenta la excreción de litio, la biodisponibilidad de nicardipino y el potasio sérico con diuréticos ahorradores de potasio o suplementos del mismo.

COSTE TRATAMIENTO/ DÍA	Pesetas (*)
Espirapril 6 mg	100
Captopril 50-75 mg	(70-104)-(105-155)
Enalapril 10-20 mg	(53-71)-(82-124)

(*) = Se ha calculado según precio máximo y mínimo, debido a la amplia diferencia entre los mismos.

CONCLUSIONES

El *espirapril* es otro nuevo inhibidor de la ECA que se caracteriza por su prolongada acción y doble eliminación (renal/hepática). En los estudios comparativos con fármacos de su grupo ha presentado una eficacia similar, necesiándose ampliarlos para establecer su lugar real dentro de ellos. Por lo tanto, la elección del IECA dependerá de la situación clínica del paciente, la farmacocinética del fármaco y de su coste (1,7,8).

FENTICONAZOL

LOMEXIN	600 mg	1 óvulo	PVP: 669	Recordati Elmu, S.A.
Con receta médica. Aportación: 40%				
Grupo terapéutico: G01B.				
Potencial terapéutico: C.				

El *fenticonazol* es un nuevo antimicótico del grupo de los imidazoles, de amplio espectro, activo frente a dermatofitos, *Cándida albicans* y bacterias Gram positivas.

En la formulación que ha sido autorizado (óvulos vaginales) presenta una indicación muy concreta como es la candidiasis vulvovaginal.

Actúa, como todos los imidazoles, alterando la permeabilidad de membrana del hongo al inhibir la síntesis de ergosterol por bloqueo de los enzimas oxidantes que intervienen en ella.

Debido a que se administra intravaginalmente se absorbe casi por completo en la mucosa vaginal, presentando una absorción sistémica insignificante, excretándose por orina y heces.

Se administra en dosis única de 600 mg por vía vaginal, una vez que se ha confirmado el diagnóstico; en caso de que persista la infección se puede administrar una nueva dosis después de tres días.

En los estudios comparativos realizados con otros imidazoles (clotrimazol, imidazol) en pacientes con candidiasis vaginal, la eficacia y tolerancia fue similar. También tiene demostrada su eficacia en varias infecciones dérmicas, pero en forma de crema.

Debido a que prácticamente no presenta absorción sistémica, las reacciones adversas que presenta son a nivel local, leves y transitorias tales como: ardor, irritación local, prurito y eritema.

Se encuentra contraindicado en caso de hipersensibilidad y, debido a que no hay experiencia de uso, también en embarazo, lactancia y niños.

COSTE TRATAMIENTO/DÍA (*)		Pesetas
Fenticonazol	600 mg	669
Clotrimazol	500 mg	593
Tioconazol	300 mg	593

(*) = Se han seleccionado aquellas presentaciones cuyo tratamiento es en dosis única y en la misma formulación.

CONCLUSIONES

El *fenticonazol* es un antimicótico más en el amplio arsenal terapéutico de la candidiasis vulvovaginal, sin diferencias significativas respecto a los fármacos existentes (1,9,10).

FLUTICASONA

FLIXONASE	50 mcg/aplic. spray nasal (120 aplic)	PVP: 3.136	Glaxo Wellcome, S.A.
FLIXOTIDE	50 mcg/aplic. inhal. (120 aplic)	PVP: 3.136	Glaxo Wellcome, S.A.
	250 mcg/aplic. inhal. (120 aplic)	PVP: 10.454	
	100 mcg accuhaler (60 dosis)	PVP: 3.136	
	500 mcg accuhaler (60 dosis)	PVP: 10.454	
FLUINOL	50 mcg/aplic. spray nasal (120 aplic)	PVP: 3.136	Prodes, S.A.
FLUSONAL	50 mcg/aplic. inhal. (120 aplic.)	PVP: 3.136	Funk, S.A.
	250 mcg/aplic. inhal. (120 aplic.)	PVP: 10.542	
	100 mcg accuhaler (60 dosis)	PVP: 3.136	
	500 mcg accuhaler (60 dosis)	PVP: 10.452	
INALACOR	50 mcg/aplic. inhal. (120 aplic.)	PVP: 3.136	Faes, S.A.
	250 mcg/aplic. inhal. (120 aplic.)	PVP: 10.454	
	100 mcg accuhaler (60 dosis)	PVP: 3.136	
	500 mcg accuhaler (60 dosis)	PVP: 10.454	

Con receta médica. Aportación: reducida (inhalador antiastmático), 40% (spray nasal).

Grupo terapéutico: R01A2 (spray nasal), R03A1 (inhalador, accuhaler).

Potencial terapéutico: C.

La *fluticasona* es un nuevo glucocorticoide sintético estructuralmente relacionado con otros corticoides nasales (beclometasona, budesonida) de los que difiere por la presencia de un éster fluorocarbodiato en posición 17 que le confiere una elevada lipofilia y una mayor potencia (2 veces más potente que la beclometasona).

Se encuentra formulada en distintas formas de administración con diferentes indicaciones:

- por inhalación: como tratamiento profiláctico del asma en todas sus formas (de leve a grave) tanto en adultos como en niños.
- intranasal (spray): profilaxis y tratamiento de la rinitis alérgica estacional, incluyendo fiebre del heno y tratamiento de la rinitis perenne.

Su mecanismo de acción es similar a los otros corticosteroides, con efectos distintos dependiendo de la vía de administración: por *inhalación* presenta una alta afinidad por los receptores a nivel pulmonar disminuyendo la inflamación y broncoconstricción a este nivel con lo que se reducen los síntomas y las exacerbaciones del asma, por vía *intranasal* presenta un efecto antiinflamatorio reduciendo la inflamación presente en la rinitis alérgica.

Tras su administración por inhalación se absorbe a nivel pulmonar y, debido a su elevada lipofilia se obtienen buenas concentraciones en este órgano, con escasa absorción sistémica. La biodisponibilidad oral es inferior al 2%. Se metaboliza a nivel hepático

eliminándose por heces. Su semivida de eliminación oscila entre 3-8 horas.

La dosis varía según la edad y la indicación, así:

- *Asma*: en adultos y niños mayores de 16 años oscila entre 100-1000 mcg/2 veces/día según la gravedad y, en niños mayores de 4 años la dosis inicial es de 50-100 mcg/2 veces/día, ajustándose según respuesta.
- *Rinitis*: en adultos y mayores de 12 años la posología es de 100 mcg/1 vez/día en cada fosa nasal y, en menores de 12 años es de 50 mcg/1 vez/día/fosa nasal.

En ancianos, insuficiencia hepática o renal no se necesita ajustar la dosis.

La eficacia de la *fluticasona* en la profilaxis del asma y en el tratamiento y profilaxis de la rinitis alérgica estacional ha sido demostrada en numerosos estudios controlados con placebo. Por vía tópica ha demostrado su eficacia en varias dermatosis, así como se encuentra en investigación su utilidad en enfermedad celíaca (tópica) y en la de Crohn (oral).

El propionato de *fluticasona* presenta una potencia antiinflamatoria doble que el dipropionato de beclometasona.

En los estudios comparativos, doble-ciego con otros corticosteroides por inhalación (sobre todo beclometasona, a dosis equipotentes) en pacientes adultos con *asma*, la eficacia ha sido similar en la mayoría de ellos, aunque en otros con la *fluticasona* se obtuvo una ligera mejoría de la función pulmonar en cuanto a valores del flujo espiratorio máximo; en todos ellos debido a su mayor potencia, las dosis utilizadas de *fluticasona* fueron la mitad de las de beclometasona. En niños la eficacia fue similar en ambos grupos. Por otro lado, los escasos estudios comparativos con budesonida, la eficacia de *fluticasona* fue superior.

En el caso de *rinitis*, la *fluticasona* se ha comparado tanto con otros corticosteroides (beclometasona, budesonida, flunisolida y triamcinolona) como con antihistamínicos-H₁ (astemizol, loratadina, cetirizina, terfenadina) en estudios doble-ciego, algunos de ellos multicéntricos y randomizados; en términos de mejoría en los síntomas nasales, en el primer caso fue similar en todos y, en el segundo superior (aunque los anti-H₁ siempre han sido inferiores a los corticosteroides intranasales).

Es un fármaco bastante bien tolerado: por vía intranasal las reacciones adversas más frecuentes han sido epistaxis y sangre en la mucosa nasal y por inhalación destaca la candidiasis oral y la ronquera. Debido a la escasa absorción sistémica por estas dos vías no se han presentado casos clínicamente significativos en cuanto a supresión de la función corticosuprarrenal ni retraso del crecimiento en niños. Con dosis superiores a 1500 mcg/día puede aparecer supresión del eje hipotálamo-hipofisario.

Se encuentra contraindicada en casos de hipersensibilidad, y por inhalación no debe utilizarse como tratamiento primario del asma ni en sus episodios agudos. Debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave o con tratamiento anterior con esteroides sistémicos, embarazo, lactancia, así como en caso de infección nasal en administración intranasal. No se debe interrumpir el tratamiento de forma brusca y se debe monitorizar el crecimiento de los niños.

COSTE TRATAMIENTO/DÍA	ASMA (inhalación)		RINITIS (intranasal)	
	Dosis (mcg)	Pesetas	Dosis (mcg)	Pesetas
Fluticasona	200-1.500	105-522	200	105
Beclometasona	300-2.000	14-116	200-400	11-21
Budesonida	400-1.600	47-189	200-400	27-54

CONCLUSIONES

La *fluticasona* ha demostrado ampliamente su eficacia en el tratamiento profiláctico del asma, pero en los estudios comparativos con otros corticosteroides por inhalación a dosis equipotentes (beclometasona) no se ha evidenciado ninguna ventaja clínica frente a los mismos; por otro lado se necesitan realizar estudios a más largo plazo con el fin de determinar su valor real en patologías crónicas como es el asma y la influencia en el crecimiento infantil.

En la rinitis alérgica estacional su eficacia ha sido similar a otros corticosteroides intranasales no habiéndose evidenciado, por el momento, ninguna ventaja significativa, por lo que se considera un corticoide más en el tratamiento de esta patología.

Se tiene que demostrar en los estudios de post-comercialización las ventajas clínicas derivadas de su mayor potencia y baja absorción sistémica (1,2,11-13).

IBANDRONICO, ACIDO

BONDRONAT 1 mg/ml 5 amp PVL: 100.556 Boehringer Mannheim GmbH

Con receta médica. Uso hospitalario.

Grupo terapéutico: M05B.

Potencial terapéutico: C.

El *ácido ibandronico* es un nuevo bifosfonato (aminobifosfonato) que, al igual que los fármacos de su grupo, inhibe la resorción ósea.

Se encuentra indicado en el tratamiento de la hipercalcemia inducida por un tumor, con o sin metástasis.

Aunque su exacto mecanismo de acción se desconoce, se sabe que actúa de forma selectiva sobre el tejido óseo produciendo una potente inhibición en la actividad de los osteoclastos y, como consecuencia, se inhibe la resorción ósea y disminuye la hipercalcemia (disminución del calcio sérico y aumento de su eliminación renal).

La $C_{m\acute{a}x}$ sérica del *ácido ibandrónico* se alcanza a las 2 horas de su administración IV, con un volumen de distribución aparente de 150 l. No se metaboliza, eliminándose de forma inalterada por orina, con una semivida de eliminación de 10-16 h.

La dosis depende de la gravedad de la hipercalcemia: si es leve es de 2 mg/día y si es grave 4 mg/día, hasta un máximo de 6 mg administrada en infusión única. Antes de iniciar el tratamiento de debe rehidratar al paciente, excepto cuando presente patología cardíaca.

Con el *ácido ibandrónico* se han realizado estudios clínicos en varias patologías relacionadas con el tejido óseo como: hipercalcemia maligna, osteoporosis postmenopáusica y metástasis óseas y, aunque en todas las patologías ha demostrado su eficacia, sólo con la primera hay mayor experiencia de uso y su eficacia y seguridad se encuentran demostradas. En estos ensayos clínicos realizados en pacientes con hipercalcemia maligna se ha visto que el efecto hipocalcémico es dependiente de la dosis y el efecto máximo se obtiene a la semana de iniciarse el tratamiento. En caso de hipercalcemia superior a 3 mmol/l. de calcio (120 mg/l) una dosis de 4 mg es más eficaz que la de 2 mg. La normalización de la calcemia, se obtiene en un 70% de enfermos a la semana de tratamiento; esta tasa es parecida a la obtenida con pamidronato y clodronato. No hay ningún estudio comparativo con otros bifosfonatos (p.e. clodronato y pamidronato).

Es un fármaco bastante bien tolerado, siendo su reacción adversa mas frecuente la sintomatología gripal: fiebre, escalofríos, dolor muscular y óseo, hipersudoración (10% de pacientes); por su acción farmacológica puede producir hipocalcemia, hipofosfatemia e hipomagnesemia.

No debe utilizarse en caso de hipersensibilidad a bifosfonatos, insuficiencia renal grave, niños, embarazo y lactancia. Durante el tratamiento debe controlarse la función renal y los niveles séricos de calcio, fósforo y magnesio.

COSTE TRATAMIENTO/DÍA		Pesetas
Ibandrónico, ácido	2-4 mg	40.222-80.445
Clodrónico, ácido	300 mg	1.154

CONCLUSIONES

La hipercalcemia maligna es una de las alteraciones metabólicas graves y frecuentes que suele aparecer en pacientes con cáncer, siendo los bifosfonatos IV uno de los tratamientos de elección. El *ácido ibandrónico* es un nuevo bifosfonato con eficacia en esta patología y, que en ausencia de ensayos clínicos comparativos, no ha demostrado ventajas respecto a los otros bifosfonatos IV para esta indicación (1,14,15).

INTERFERON BETA-1a

El *interferon beta-1a* es una nueva forma de interferon beta humano, de origen recombinante obtenido a partir de una línea celular de mamífero. Es un polipéptido glucosilado con 177 aminoácidos y con una secuencia idéntica al interferon beta humano pero diferente a la del interferon beta-1b «Betaferon®» (éste último no está glucosilado y presenta en posición 17 una secuencia de aminoácidos distinta con cisteína en vez de serina); aunque difieren en su estructura, la actividad biológica y los efectos clínicos son similares.

Está indicado en el tratamiento de pacientes ambulatorios con formas recidivantes de esclerosis múltiple (EM) caracterizadas por al menos 2 ataques recurrentes de disfunción neurológica (recaídas) durante los últimos 3 años, sin evidencia de progresión continua entre recaídas.

Como todos los interferones presenta acción antiviral, antiproliferativa, inmunomoduladora y antitumoral. El mecanismo de acción del interferon en la EM se desconoce, ya que de por sí no se encuentra bien establecida la patofisiología de la enfermedad; sin embargo se ha visto que en un principio puede estar relacionado con sus acciones inmunorreguladora y antiviral.

No se conoce bien su farmacocinética en humanos; en los estudios realizados tras su administración intramuscular el intervalo en el que alcanza el nivel máximo es amplio (3-15 h) con una semivida aproximada de 10 horas.

La dosis es de 30 mcg vía IM una vez a la semana, no pudiendo utilizarse por un período superior a dos años, ya que no existen estudios mas amplios.

El ensayo principal realizado para el dossier de registro es un ensayo clínico multicéntrico, randomizado, doble-ciego y controlado con placebo en 301 pacientes con recaídas activas de EM y seguimiento durante 2 años, se observó que el grupo tratado con *interferon beta-1a* presentó un mayor porcentaje de pacientes en los que se redujo la progresión de los signos neurológicos de discapacidad y también hubo menos exacerbaciones y lesiones cerebrales. Por otro lado, destacar que no hay estudios por el momento en la EM progresiva.

La reacción adversa más frecuente es el síndrome gripal que cursa con fiebre, dolor muscular, escalofríos y astenia. En el estudio anteriormente mencionado se observó que presentaba un mejor perfil de efectos secundarios que el interferon beta-1b (menor incidencia de reacciones locales en el lugar de inyección con ausencia de necrosis). En cuanto a la producción de anticuerpos neutralizantes frente a este interferon, el seguimiento a largo plazo determinará la pérdida de eficacia.

Debe utilizarse con precaución en pacientes con historial de depresión (ya que se ha comunicado algún caso de depresión con ideas suicidas), de crisis epilépticas o enfermedad cardíaca (debido a que ha aparecido algún caso de crisis epilépticas y arritmias, respectivamente), así como en caso de insuficiencia renal o hepática graves.

Se encuentra contraindicado en caso de hipersensibilidad al interferon beta, embarazo, lactancia, trastornos depresivos graves y pacientes epilépticos con crisis no controladas.

COSTE TRATAMIENTO/ 2 SEMANAS (*)		Pesetas
Interferon beta-1a	30 mcg/semana	72.583
Interferon beta-1b	0,25 mg/2 días	65.625

(*) = *Se ha calculado cada dos semanas debido a los distintos intervalos de dosificación, para equiparar el mismo período de tiempo.*

CONCLUSIONES

El *interferon beta-1a* ha demostrado su eficacia en la EM en un estudio que incluyó un número considerable de pacientes y por un período de 2 años y en el que mostró algunas diferencias respecto al interferon beta-1b (intervalo mas amplio de dosificación, menor incidencia de reacciones locales en el lugar de inyección y de anticuerpos neutralizantes, eficacia frente a la progresión de la enfermedad, administración intramuscular). Sin embargo no hay estudios comparativos directos con los dos tipos de interferon beta para evaluar si estas diferencias potenciales presentan alguna significación clínica. Es una segunda alternativa en esta enfermedad, y dado que la EM es una enfermedad crónica se necesitan realizar estudios a mas largo plazo así como algún comparativo entre los dos y, al haberse comercializado el segundo, no se le puede considerar innovación terapéutica (1,2,16,17).

LATANOPROST

XALATAN 2,5 ml 1 frasco PVP: 4.264 Pharmacia & Upjohn, S.A. sol. oftalm.

Con receta médica. Aportación: 40%

Grupo terapéutico: S01E2.

Potencial terapéutico: B.

El *latanoprost* es un análogo sintético de la prostaglandina F_{2α} (dinoprost) que presenta propiedades reductoras de la presión intraocular. Su estructura química es similar al dinoprost con la diferencia de presentar un radical fenilo en posición 17, lo que ha permitido una mejor tolerancia local.

Su indicación aprobada es en la reducción de la presión intraocular (PIO) elevada en pacientes con glaucoma de ángulo abierto e hipertensión ocular, que no toleran o no responden bien a otros tratamientos que reducen la PIO.

El mecanismo de acción que presenta es diferente a los otros fármacos antiglaucomatosos, ya que la reducción de la PIO se produce por aumento del drenaje uveoescleral, lo que representa sólo el 10% del sistema de drenaje del humor acuoso.

Es un profármaco en forma de éster-isopropílico que, una vez administrado en el ojo se hidroliza rápidamente

a nivel de la córnea transformándose en su forma ácida que es la farmacológicamente activa. Presenta una escasa absorción sistémica y su concentración máxima en el humor acuoso se alcanza a las 2 horas. El efecto se consigue a las 3-4 h, siendo máximo a las 8-12 h y manteniéndose hasta 24 h, por lo que sólo necesita una administración diaria. Se metaboliza principalmente a nivel hepático, excreción renal/biliar, con una semivida de eliminación inferior a 30 minutos.

La dosis recomendada es de 1 gota/día/ojo afectado que, administrada por la noche aumenta su eficacia.

En los estudios controlados con placebo la eficacia en reducir la PIO fue superior con *latanoprost*. En los estudios comparativos con timolol, betabloqueante de referencia, (0,5%, 1 gota/2v/día), la eficacia fue similar en la mayoría de ellos, aunque en algún estudio fue superior el *latanoprost* (0,005%, 1 gota/1v/día) en el grado de disminución de la PIO. En cuanto a las reacciones adversas hubo alguna diferencia: con timolol fue más frecuente la reducción del gasto cardíaco y con *latanoprost* fue la hiperemia conjuntival y erosiones en la córnea. También se ha comparado *latanoprost* (0,06% 1 gota/2v/día) con pilocarpina (2%, 1 gota /3v/día), siendo superior el *latanoprost*; sin embargo el estudio fue a corto plazo y con un número escaso de pacientes. Cabe destacar otro estudio multicéntrico sobre la eficacia y seguridad del *latanoprost*, realizado a largo plazo en pacientes con diferentes patologías oculares (glaucoma crónico de ángulo abierto, hipertensión ocular, síndrome exfoliativo, etc) obteniéndose buenos resultados, pero se necesitan realizar mas para confirmarlo.

Generalmente es bien tolerado debido a su escasa absorción sistémica, siendo sus reacciones adversas a nivel ocular, siendo la más importante, porque limita su uso, la pigmentación marrón del iris que suele aparecer en tratamientos prolongados, sin conocerse por el momento el origen del proceso (2-8% de los casos); otras a destacar son: sensación de quemazón o cuerpo extraño, hiperemia conjuntival, visión borrosa y erosiones epiteliales puntiformes.

Se encuentra contraindicado en caso de hipersensibilidad y uso de lentes de contacto. Debido a su falta de experiencia, se debe evitar su uso en embarazo, lactancia y niños.

COSTE TRATAMIENTO/DÍA	Pesetas (*)
Latanoprost	1 gota/día/ojo 171
Timolol	1 gota/2v día/ojo (15-24)

(*) = *Se ha calculado el coste para los dos ojos. 1 gota = 0,05 ml.*

CONCLUSIONES

El *latanoprost* es un nuevo fármaco antiglaucoma de nuevo mecanismo de acción que ha demostrado su eficacia tanto en glaucoma de ángulo abierto como en hipertensión ocular. Presenta diferencias con otros

antiglaucosomas (timolol) como son: mayor potencia, distinto mecanismo de acción, una sola administración diaria y, aparentemente menos efectos adversos sistémicos, aunque se tiene que aclarar el efecto de oscurecimiento del iris.

Por otro lado, se encuentra en estudio su eficacia a largo plazo para tratamientos crónicos y se necesita también estudiar su eficacia en tratamientos combinados.

Por todo ello, por el momento es una buena alternativa en el tratamiento del glaucoma cuando los otros fármacos han fracasado. Debido a su distinto mecanismo de acción permite el tratamiento combinado con otros antiglaucosomas (1,2,18,19).

LETROZOL

FEMARA 2,5 mg 30 compr PVP: 36.304 Norvatis Farmacéutica, S.A.

Con receta médica. Aportación reducida.

Grupo terapéutico: L02A.

Potencial terapéutico: C.

El *letrozol* es un nuevo inhibidor de la aromatasa, no esteroideo, altamente selectivo (más que la aminoglutetimida), con estructura derivada del triazol-benzonitrilo.

Está autorizado en el tratamiento del cáncer de mama avanzado en mujeres postmenopáusicas después de una recaída o progresión de la enfermedad, que hayan sido tratadas previamente con antiestrógenos. No se encuentra demostrada su eficacia en pacientes con receptor estrogénico negativo.

Se une de forma competitiva al grupo hemo del citocromo P₄₅₀ de la aromatasa (enzima responsable de la conversión de andrógenos en estrógenos) produciendo su inhibición, lo cual da lugar a una reducción significativa de los niveles plasmáticos de estrógenos y, como consecuencia se afecta el crecimiento tumoral (se ha visto que en algunos tumores de mama en postmenopáusicas, el crecimiento del tumor depende de los niveles de estrógenos). Sin embargo no altera la síntesis de esteroides ni la función tiroidea.

Se absorbe rápida y completamente por vía oral, se distribuye ampliamente en los tejidos y se excreta en orina. Se caracteriza por presentar una larga duración de acción, con una semivida de eliminación de unos 2 días. Los niveles estacionarios se alcanzan a las 2-6 semanas de iniciarse el tratamiento.

Los estudios en fase I han demostrado su eficacia y seguridad en pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado con dosis de 0.5-2.5 mg/día, siendo la tasa de respuesta completa o parcial entre 9-38%. En dos estudios se ha comparado con aminoglutetimida y megestrol; con este último se obtuvo un porcentaje superior de respuesta completa/parcial en las pacientes tratadas con *letrozol*, pero no hubo diferencia estadística significativa en la supervivencia y los efectos adversos graves fueron más frecuentes en el grupo tratado con megestrol (10%) vs *letrozol* (2,8%).

Es un fármaco bien tolerado, entre sus reacciones adversas se citan: dolor de cabeza, náuseas/vómitos, dolor musculoesquelético, fatiga, etc.

Se encuentra contraindicado en casos de hipersensibilidad, estado endocrino premenopáusico, embarazo y lactancia. Debe ser utilizado con precaución en insuficiencia hepática o renal y en alteraciones endocrinas.

COSTE TRATAMIENTO/DÍA		Pesetas
Letrozol	2,5 mg	1.210
Tamoxifeno	10-20 mg/12 h	(69*-105) - (121*-151)
Acetato de megestrol	160 mg	558
Aminoglutetimida	500-1.000 mg	131-262

(*) = *Especialidad genérica*.

CONCLUSIONES

El *letrozol* es otro nuevo inhibidor de la aromatasa que, al igual que el anastrozol (también de reciente introducción) es altamente selectivo, actuando sólo sobre los estrógenos sin afectar a los esteroides.

En su escasa experiencia de uso, ha demostrado una eficacia ligeramente superior (por presentar menos efectos adversos graves) a algunos fármacos utilizados en la misma patología (aminoglutetimida, megestrol), pero se necesita ampliar su estudio, así como los estudios comparativos con otros fármacos similares para poder establecer conclusiones.

Por otro lado, los inhibidores de la aromatasa siguen siendo tratamiento de segunda línea en este tipo de cáncer, siendo el de elección el tamoxifeno (1,2,20).

LODOXAMIDA

ALOMIDE 0,1% 5 ml colirio PVP: 843 Alcon Cusí, S.A.
10 ml colirio PVP: 1.661

Con receta médica. Aportación: 40%

Grupo terapéutico: S01P2.

Potencial terapéutico: C.

La *lodoxamida* es un nuevo antialérgico con acción estabilizadora de mastocitos, que ha sido formulado en forma de colirio. Aunque difiere estructuralmente del cromoglicato disódico presenta propiedades similares.

Se encuentra indicado en el tratamiento de conjuntivitis alérgica no infecciosa (conjuntivitis vernal, papilar gigante, alérgica y atópica).

Inhibe las reacciones de hipersensibilidad inmediata tipo I y, aunque se desconoce con exactitud su mecanismo de acción, al igual que el cromoglicato, bloquea la desgranulación de los mastocitos inhibiendo la entrada de calcio con lo que se previene la liberación de histamina y otras sustancias responsables de reacciones de hipersensibilidad. No presenta efectos directos vasoconstrictores, antihistamínicos, ni antiinflamatorios.

Debido a su administración tópica no presenta absorción sistémica. Se desconoce su farmacocinética aunque por vía oral se ha comprobado que se excreta por vía renal y que presenta una semivida de eliminación de 8,5 h.

La dosis es de 1-2 gotas/ojo/4 veces/día a intervalos regulares. Suele ser eficaz a los pocos días de tratamiento, aunque hay casos que puede tardar 4 semanas. No hay experiencia de uso durante mas de tres meses.

La seguridad y eficacia de la *lodoxamida* se ha demostrado en varios ensayos clínicos controlados con placebo. También se ha comparado *lodoxamida* (0,1%) con cromoglicato disódico (2 y 4%) en pacientes con queratoconjuntivitis, siendo la *lodoxamida* ligeramente superior en cuanto a mejoría de los pacientes en menos tiempo, pero algo inferior en relación a la incidencia de reacciones adversas, aunque estas diferencias no fueron clínicamente significativas. La mayoría de estos estudios fueron multicéntricos, randomizados y doble-ciego. No hay estudios comparativos con otros tratamientos estándar de la queratoconjuntivitis (esteroides tópicos, antihistamínicos, vasoconstrictores y AINEs), aunque en los estudios realizados el perfil de tolerancia fue mejor con la *lodoxamida*.

Debido a su aplicación tópica no presenta reacciones sistémicas; a nivel ocular, las mas frecuentes (13-15%) son: escozor, pinchazos y molestias después de su aplicación. Otras reacciones menos frecuentes (5%): prurito ocular, visión borrosa, ojo seco, hiperemia y lagrimeo.

Se encuentra contraindicado en caso de hipersensibilidad y se desaconseja su uso en niños menores de 4 años y la utilización de lentes blandas durante el tratamiento. En el caso de embarazo y lactancia debe usarse con precaución.

COSTE TRATAMIENTO/DÍA (*)		Pesetas
Lodoxamida	1-2/gotas/4 v/ojo	66-133
Levocabastina	1 gota/2-4 v/ojo	69-137
Cromoglicato disódico	1-2 gotas/4-6 v/ojo	20-61
Nedocromilo	1 gota/6-12 h/ojo	49-97

(*) = El coste se ha calculado según dosis total utilizada en los dos ojos, teniendo en cuenta que 1 gota = 0,05ml.

CONCLUSIONES

La *lodoxamida* es eficaz en el tratamiento de la conjuntivitis alérgica pero, al igual que el cromoglicato, se trata de un tratamiento sintomático. Debido a su similitud al cromoglicato, en la actualidad se le considera una alternativa al mismo, necesiándose realizar estudios comparativos con los estándares para saber su lugar real en la terapéutica (1,21-23).

MODAFINILO

MODIODAL	100 mg	30 compr	PVP: 15.700	C.E.P.A., S.L.
		60 compr	PVP: 28.260	

Con receta médica. Aportación: 40%

Grupo terapéutico: N06B.

Potencial terapéutico: **B.**

El *modafinilo* es un nuevo psicoestimulante no anfetamínico de acción central. Presenta una estructura derivada de la bencidriilsulfonilacetamida, muy distinta a otros fármacos de acción similar (p.e. metilfenidato, dexanfetamina).

Se encuentra indicado en la narcolepsia comprobada, con o sin cataplejía.

Aunque su exacto mecanismo de acción no se conoce, se sabe que presenta una acción agonista sobre los receptores alfa₁-adrenérgicos postsinápticos, a nivel central y de forma selectiva. De esta forma estimula este tipo de receptores en el cerebro que, en pacientes con narcolepsia se encuentran en déficit, produciéndose una disminución en el número y duración de los episodios de sueño durante el día; sin embargo no altera el sueño nocturno y, debido a su acción central, carece de efectos simpaticomiméticos periféricos significativos propios de los derivados anfetamínicos.

Presenta una buena pero lenta absorción por vía oral alcanzándose la C_{máx} a las 2-3 h de su administración. Se une en un 60% a proteínas plasmáticas, presenta metabolismo hepático y se excreta por orina, con una semivida de eliminación de 10-12 h.

La dosis recomendada es de 200-400 mg/día, repartida en 1-2 tomas diurnas, debiendo reducirse a la mitad en caso de insuficiencia hepática y renal.

En los estudios controlados con placebo, en pacientes con narcolepsia, el *modafinilo* disminuyó el número y duración de los episodios de sueño diurno mejorando el rendimiento psicomotor sin afectar a la cataplejía; no hubo evidencia de dependencia, aunque por el momento no puede descartarse, así como tampoco aparecieron reacciones adversas a nivel cardiovascular. No hay ningún estudio comparativo directo con ninguno de los fármacos utilizados en la narcolepsia (metilfenidato, dexanfetamina, clomipramina), aunque de forma cruzada se ha visto que el *modafinilo* es menos eficaz en términos de duración del tiempo en permanecer despierto, pero es mejor tolerado.

Por el momento presenta buena tolerancia, siendo sus reacciones adversas mas destacadas las producidas a nivel central (nerviosismo, excitación, insomnio, irritabilidad y anorexia); otras menos frecuentes son las cefaleas y las producidas a nivel gastrointestinal (náuseas). En los ensayos clínicos realizados hasta la fecha no se ha presentado ninguna alteración cardiovascular así como tampoco farmacodependencia ni potencial de abuso, pero no pueden descartarse debiendo controlar su uso.

Se encuentra contraindicado en caso de hipersensibilidad y lactancia; en embarazo sólo se utilizará cuando sea estrictamente necesario. Debe utilizarse con precaución en caso de enfermedad cardíaca, insuficiencia hepática o renal, epilepsia y estados de ansiedad. Debido a que es inductor enzimático puede disminuir la eficacia de algunos fármacos, como son los anticonceptivos hormonales estroprogestativos.

COSTE TRATAMIENTO/ DÍA		Pesetas
Modafinilo	200-400 mg	942-1.884
Anfetamina	10-60 mg	12-60
Metilfenidato	20-30 mg	40-60

CONCLUSIONES

El *modafinilo* representa una nueva vía farmacológica en el tratamiento de la narcolepsia que, al no ser anfetamínico, carece de algunos de los efectos adversos propios de los derivados anfetamínicos (dependencia, tolerancia y efectos cardiovasculares) aunque no pueden descartarse completamente; sin embargo parece ser menos eficaz. Esto, unido a su escasa experiencia clínica de uso, a la ausencia de ensayos clínicos comparativos directos con otros fármacos y a su mayor coste, sólo se le puede considerar una buena alternativa a los derivados anfetamínicos en pacientes que no los toleran (1,24-26).

NEBIVOLOL

LOBIVON 5 mg 28 compr PVP: 3.149 Menarini, S.A.

Con receta médica. Aportación reducida.

Grupo terapéutico: C07A.

Potencial terapéutico: C.

Nebivolol es un nuevo beta₁-bloqueante cardioselectivo de larga duración, con propiedades vasodilatadoras, que carece de la actividad simpaticomimética intrínseca y de la estabilizadora de membrana.

Se encuentra indicado en el tratamiento de la hipertensión esencial.

La actividad farmacológica se debe a la mezcla racémica de sus dos enantiómeros D y L, que presentan actividad por separado: el isómero D produce el bloqueo de los receptores beta₁-adrenérgicos responsables de la acción antihipertensiva y, aunque el isómero L carece de dicha actividad, sin embargo potencia la del isómero D cuando están asociados. Los efectos hipotensores del DL-*nebolol* se asocian con una disminución de la resistencia vascular periférica, sin afectarse la función ventricular izquierda. Produce una disminución del ritmo cardiaco y de la presión sanguínea (en reposo y en ejercicio). Carece de actividad antagonista sobre los receptores alfa-adrenérgicos.

Se absorbe rápidamente por vía oral obteniéndose el efecto máximo a las 6 horas de su administración. Presenta un extenso metabolismo hepático convirtiéndose en metabolitos hidroxilados, farmacológicamente activos. Se excreta por orina y heces con una semivida de eliminación variable dependiendo del tipo de metabolizador: rápido de 10 h y lento de 3 a 5 veces superior.

La dosis es de 5 mg/día, debiendo reducirse a la mitad en insuficiencia renal y ancianos.

Como todos los beta-bloqueantes, el *nebolol* puede ser útil en varias patologías cardíacas: hipertensión, angina, arritmias, insuficiencia cardíaca congestiva y postinfarto, encontrándose sólo plenamente demostrada su seguridad y eficacia en la hipertensión. Los estudios comparativos con otros betabloqueantes (atenolol, propranolol, pindolol, metoprolol, entre otros) han sido realizados en un número escaso de pacientes, son de corta duración, presentando una eficacia similar en relación a la disminución de la frecuencia cardíaca durante el ejercicio y la reducción de la presión sanguínea. Los más amplios han sido controlados frente al atenolol (*nebolol* 5 mg/día vs atenolol 100 mg/día) también con eficacia similar en disminución de la presión sanguínea y frecuencia cardíaca pero la función ventricular izquierda mejoró en el grupo tratado con *nebolol*, así como una mejor tolerancia.

Sus reacciones adversas son leves, siendo las más frecuentes: dolor de cabeza, náuseas, mareos, cansancio, parestesia y palpitaciones. Aumenta sus niveles plasmáticos con cimetidina y nicardipino, debiendo utilizarse con precaución con los antiarrítmicos y los antagonistas del calcio.

Presenta las mismas contraindicaciones de los fármacos de su grupo: cardíacas (insuficiencia cardíaca congestiva, hipotensión, bradicardia, etc), pulmonares (asma, broncoespasmo), acidosis, insuficiencia hepática, embarazo, lactancia e hipersensibilidad.

COSTE TRATAMIENTO/ DÍA		Pesetas
Nebivolol	5 mg	112
Atenolol	100 mg	27-56 (*)
Metoprolol	100-200 mg	20-39

(*) = *Se ha calculado un intervalo de coste debido a la amplia diferencia y variabilidad de las presentaciones.*

CONCLUSIONES

El *nebolol* es un nuevo bloqueante beta₁ con eficacia demostrada en la hipertensión, similar a los fármacos de su grupo y del que hay muy poca experiencia de uso (1,27-29).

NEFAZODONA

DUTONIN	50 mg	14 compr	PVP: 827	Bristol Myers, S.A.E.
	100 mg	14 compr	PVP: 1.295	
	200 mg	56 compr	PVP: 5.180	
	300 mg	56 compr	PVP: 6.734	
MENFAZONA	50 mg	14 compr	PVP: 827	Menarini, S.A.
	100 mg	14 compr	PVP: 1.295	
	200 mg	56 compr	PVP: 5.180	
	300 mg	56 compr	PVP: 6.734	
RULIVAN 50	50 mg	14 compr	PVP: 827	Europharma, S.A.
RULIVAN 100	100 mg	14 compr	PVP: 1.295	
RULIVAN 200	200 mg	56 compr	PVP: 5.180	
RULIVAN 300	300 mg	56 compr	PVP: 6.734	

Con receta médica. Aportación: 40%

Grupo terapéutico: N06A3.

Potencial terapéutico: C.

La *nefazodona* es un nuevo antidepresivo derivado de la fenilpiperazina relacionado química, aunque no farmacológicamente, con la trazodona.

Su indicación aprobada es en el tratamiento sintomático de la depresión.

Presenta un doble mecanismo de acción: por un lado inhibe la recaptación de serotonina y, en menor medida, de noradrenalina y por otro, presenta una actividad antagonista de los receptores 5-HT₂ postsinápticos. También se ha visto una leve acción bloqueante alfa₁ adrenérgica y una ligera afinidad sobre los receptores alfa₂ adrenérgicos; sin embargo los efectos antimuscarínicos y antihistamínicos son menores que con los antidepresivos tricíclicos (ATC) y los inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS), careciendo de efectos sobre la dopamina con lo cual no presenta efectos extrapiramidales.

Se absorbe rápidamente por vía oral, aunque puede retrasarse con los alimentos, alcanzando su C_{máx} a las 1-3 h de su administración. Presenta una alta unión a proteínas plasmáticas con un extenso metabolismo hepático que da lugar a tres metabolitos farmacológicamente activos, eliminándose en orina y heces. Su semivida de eliminación es de 2-4 h, aunque la de sus metabolitos es mucho más larga oscilando entre 2-18 h.

La dosis inicial es de 200 mg/día, incrementándose a intervalos semanales en 100-200 mg/día según respuesta, hasta llegar a la dosis terapéutica habitual de 400 mg/día. Se debe reducir en caso de pacientes ancianos y se ajustará en insuficiencia renal o hepática.

En los diferentes ensayos clínicos realizados (multicéntricos, doble-ciego, con una duración de 6-8 semanas) en pacientes con depresión mayor, la *nefazodona* presentó una eficacia superior a placebo, inferior a amitriptilina y similar a imipramina, paroxetina, sertralina y fluoxetina, aunque su perfil de reacciones adversas fue mejor, sobre todo en los efectos anticolinérgicos y cardiovasculares respecto a la imipramina.

Entre sus reacciones adversas se citan como mas frecuentes: sequedad de boca, náuseas, somnolencia, mareo, estreñimiento, visión borrosa, confusión y astenia. Hasta el momento no se han descrito algunas de las reacciones adversas mas frecuentes y características de otros antidepresivos: tricíclicos (cardiotoxicidad, hipotensión ortostática) e inhibidores recaptación de serotonina (disfunción sexual).

Debido a que inhibe el citocromo P₄₅₀ isoenzima IIIA4, interacciona con numerosos fármacos cuyo metabolismo es a través de esta vía. Incrementa las concentraciones plasmáticas de las triazolobenzodiazepinas (alprazolam, triazolam y midazolam) y de los antihistamínicos (terfenadina y astemizol); en el primer caso se reducirán las dosis y en el segundo deberá evitarse debido a que han ocurrido graves reacciones adversas. En el caso de los medicamentos IMAO deberán pasar unos 14 días para cambiar de un tratamiento a otro.

Se encuentra contraindicada en caso de hipersensibilidad a ella u otros antidepresivos fenilpiperazínicos y niños menores de 18 años. En caso de embarazo y lactancia deberá utilizarse con precaución.

COSTE TRATAMIENTO/DÍA		Pesetas
Nefazodona	400 mg	185
Imipramina	100-150 mg	31-35
Fluoxetina	20 mg	178

CONCLUSIONES

La *nefazodona* es un nuevo antidepresivo que presenta una eficacia similar a los ATC e ISRS que por el momento en los estudios realizados a corto plazo ha presentado una mejor tolerancia en muchos de ellos, pero ello debe ser confirmado con ensayos clínicos prolongados. Por ahora es una alternativa mas en el tratamiento de la depresión (1,30-32).

PENCICLOVIR

VECTAVIR	1% 2g	crema tubo	PVP: 1.297	SmithKline
		crema bomba dosificador	PVP: 1.378	Beechman, S.A.

Con receta médica. Aportación: 40%

Grupo terapéutico: D06D.

Potencial terapéutico: C.

Penciclovir es un nuevo antiviral, nucleósido acíclico análogo de la guanina y químicamente relacionado con el aciclovir, activo frente al herpes simple tipo 1 y 2 y al varicella-zoster, que ha sido formulado por vía tópica.

Se encuentra indicado en el tratamiento del herpes labial.

Su mecanismo de acción es similar al aciclovir. Actúa sobre las células infectadas por el virus donde rápidamente se transforma en su forma activa «trifosfato» que inhibe competitivamente la DNA-polimerasa viral afectándose la

síntesis del DNA del virus y como consecuencia se impide su replicación.

Debido a su aplicación tópica la absorción sistémica es prácticamente nula. En las células infectadas permanece decir, de 10-20 horas según se trate del virus tipo 1 ó 2, respectivamente; es decir de 10 a 20 veces mas prolongada que el aciclovir trifosfato.

Se debe comenzar el tratamiento lo antes posible y en cuanto el paciente note los síntomas aplicar sobre la zona afectada cada 2 horas durante la mañana en un período de 4 días.

La eficacia del *penciclovir* tópico en el herpes labial en pacientes inmunocompetentes ha sido estudiada en dos amplios ensayos clínicos multicéntricos, doble-ciego, randomizados y controlados con placebo. En ellos, los pacientes tratados con *penciclovir* cicatrizaron antes las lesiones, se redujo la duración del dolor y la infectividad del virus aproximadamente en día y medio, comparado con placebo, siendo eficaz tanto en fase inicial como tardía. Por el momento se carece de estudios comparativos con aciclovir tópico ni con ningún otro fármaco sistémico utilizado en esta patología.

Debido a su aplicación tópica, es un fármaco bien tolerado, siendo sus reacciones adversas mas frecuentes las producidas a nivel local y el dolor de cabeza.

Se encuentra contraindicado en caso de hipersensibilidad y no debe ser aplicado en mucosas.

COSTE TRATAMIENTO (*)		Pesetas
Penciclovir	1%	649
Aciclovir	5%	246-251

(*) = Debido a la dificultad de establecer la dosis por vía tópica, se ha calculado el coste por 1 gramo de producto.

CONCLUSIONES

El *penciclovir* es un fármaco útil en el herpes labial y, aunque hay algún autor que lo señala como fármaco de elección en pacientes inmunocompetentes, se deben realizar estudios comparativos con otros tratamientos conocidos que confirmen tal ventaja; por otro lado hay que tener en cuenta su mayor coste (1,2,33,34).

REMIFENTANILO

ULTIVA	1 mg	5 viales 3 ml	PVL: 4.567	Glaxo Wellcome, S.A.
	2 mg	5 viales 5 ml	PVL: 9.134	
	5 mg	5 viales 10 ml	PVL: 22.836	

Con receta médica. Uso hospitalario.

Grupo terapéutico: N01A2.

Potencial terapéutico: B.

El *remifentanilo* es un nuevo agonista opiáceo con acción analgésica ultracorta y muy selectivo. Perteneció al grupo de las 4-anilidopiperidinas (alfentanilo, fentanilo) con propiedades similares a ellos aunque con algunas diferencias: potencia, duración de acción y metabolismo.

Se encuentra indicado como analgésico para ser utilizado durante la inducción y/o mantenimiento de la anestesia general.

Es un agonista selectivo de los receptores mu opiáceos por lo que sus efectos farmacológicos son los característicos de este tipo de fármacos: analgesia y depresión respiratoria que son dosis-dependiente, sedación, hipertonía del músculo esquelético y bradicardia, entre otros, los cuales son antagonizados de forma competitiva por la naloxona.

Se caracteriza por presentar un comienzo de acción rápido pero de corta duración (3 a 10 minutos) y, a diferencia de los otros opiáceos, presenta un metabolismo no dependiente de órgano ya que se hidroliza a través de esterasas inespecíficas tisulares y plasmáticas transformándose en metabolitos inactivos que son excretados por orina; su semivida de eliminación es de 8-20 minutos. Debido a esta farmacocinética no presenta los efectos acumulativos típicos de otros opiáceos.

Se administra en infusión intravenosa en dosis de 1 mcg/kg para la inducción de la anestesia y de 0,5-1 mcg/kg para mantenimiento, siempre bajo supervisión médica y disposición del equipo necesario por si ocurre una depresión respiratoria. En insuficiencia hepática o renal no es necesario ajustar la dosis pero sí debe reducirse a la mitad en pacientes mayores de 65 años.

En los ensayos clínicos, el *remifentanilo* en infusión continua, tanto en técnicas de anestesia IV total como en anestesia equilibrada (administrado junto a propofol, óxido nitroso o vecuronio), ha mantenido una analgesia eficaz en los procedimientos quirúrgicos, tanto en pacientes hospitalizados como ambulatorios, con un rápido comienzo de acción y corta duración.

En los estudios comparativos con alfentanilo, el *remifentanilo* ha mostrado mayor eficacia en términos de supresión de la respuesta a la estimulación quirúrgica así como un tiempo de recuperación mas rápido, pero con mayor incidencia de hipotensión.

Presenta los efectos secundarios típicos de su acción farmacológica, siendo los mas frecuentes: náuseas, vómitos, hipotensión, bradicardia, rigidez muscular y depresión respiratoria, que desaparecen al interrumpir el tratamiento.

Está contraindicado en casos de hipersensibilidad a los análogos al fentanilo, lactancia, administración intratecal y epidural; en embarazo solo se utilizará cuando el beneficio justifique los posibles riesgos. Se desconoce su uso en niños menores de dos años.

COSTE TRATAMIENTO (*)		Pesetas
Remifentanilo	0,5-1 mcg/kg	32-64
Alfentanilo	3-5 mcg/kg	21-35
Fentanilo	0,025-0,05 mg	17-34

(*) = Dosis en inducción de anestesia, para un peso medio de 70 kg.

CONCLUSIONES

El *remifentanilo* es el primero de una nueva clase de opiáceos cuyo metabolismo es a través de esterasas tisulares (no es órgano-dependiente) y debido a su corta duración de acción no presenta los efectos secundarios acumulativos de otros opiáceos. Por su comienzo de acción rápido y de corta duración se prefiere en aquellas intervenciones quirúrgicas de corta duración (métodos diagnósticos o intervenciones ambulatorias), sin embargo debido a que el efecto analgésico se reduce rápidamente después de interrumpir su administración se requiere administrar analgésicos postoperatorios (1,2,35,36).

RILUZOL

RILUTEK 50 mg 56 compr PVL: 46.600 Rhone Poulenc Rorer, S.A.

Con receta médica. Uso hospitalario.

Grupo terapéutico: N07A.

Potencial terapéutico: **B**.

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad degenerativa progresiva de las neuronas motoras de pronóstico grave (supervivencia de 3-4 años después del diagnóstico) que cursa con debilidad y atrofia muscular y espasmos musculares (fasciculaciones) que conllevan una serie de síntomas en el paciente cuyo desenlace es fatal. Se ignora su etiología, aunque una de las hipótesis es la acumulación de ácido glutámico (principal neurotransmisor del SNC) en las neuronas afectadas. El debilitamiento progresivo de la musculatura respiratoria hace necesario, en los estadios avanzados de la enfermedad, la aplicación de traqueotomía o ventilación mecánica al paciente.

El *riluzol* es un derivado benzotiazólico que no se encuentra relacionado químicamente con ningún fármaco, que presenta una acción antagonista de los efectos neuroexcitatorios del ácido glutámico, por lo que se estudió su utilidad en la ELA.

Su indicación autorizada es para prolongar la vida o el tiempo hasta la instauración de la ventilación mecánica en pacientes con ELA.

Se desconoce su exacto mecanismo de acción aunque se ha visto que, tanto *in vivo* como *in vitro*, actúa como un antagonista del ácido glutámico inhibiendo su liberación por lo que disminuye la concentración del mismo en los espacios sinápticos. Posee acciones anticonvulsivantes, sedantes y neuroprotectoras. Su efecto no revierte los efectos de la degeneración neuronal de la enfermedad sino que enlentece su progresión retrasando en tiempo de la traqueotomía o ventilación mecánica.

Se absorbe rápidamente tras su administración oral (disminuye con alimentación grasa), alcanzándose la $C_{m\acute{a}x}$ a los 60-90 minutos. Presenta una alta unión a proteínas plasmáticas (97%), distribuyéndose ampliamente en el organismo atravesando la barrera hematoencefálica.

Se metaboliza en el hígado a través del citocromo P₄₅₀, eliminándose por orina, siendo su semivida de 9-15 horas.

La dosis recomendada es de 50 mg/12 horas.

El uso de *riluzol* en pacientes con ELA en estadio ya avanzado ha sido estudiado en dos amplios estudios doble-ciego, multicéntricos, randomizados y controlados con placebo que incluyeron 155 y 959 pacientes con un periodo de seguimiento de 12-21 meses y 18 meses respectivamente. En estos estudios se vio que la supervivencia, definida como prolongación del tiempo hasta que el paciente necesita ventilación mecánica y/o traqueotomía, fue superior en el grupo tratado con *riluzol* (en unos 3 meses aproximadamente) en comparación con placebo, aunque no hubo diferencias significativas en cuanto a la evolución de la enfermedad sin mejorías en la función motora ni en el debilitamiento muscular.

Es un fármaco bastante bien tolerado, entre sus reacciones adversas se citan: náuseas, vómitos, diarrea, anorexia, astenia y elevación en pruebas de la función hepática (sobre todo de la alanino-aminotransferasa ó SGPT).

Se encuentra contraindicado en caso de hipersensibilidad, alteraciones hepáticas, embarazo y lactancia. No se recomienda su uso en niños y en alteraciones renales.

Aunque clínicamente no se encuentra descrita ninguna interacción, debido a su metabolismo citocromo P₄₅₀ puede interactuar con numerosos fármacos que utilicen la misma vía.

COSTE TRATAMIENTO/DÍA (*)		Pesetas
Riluzol	50 mg/12 h	1.664

(*) = No se puede comparar debido a que es el primer fármaco utilizado en el tratamiento de la ELA.

CONCLUSIONES

El *riluzol* es un fármaco con una eficacia muy limitada en la ELA que, aunque no afecta su progresión sí retrasa su evolución, siendo el primer fármaco dirigido a una enfermedad de grave pronóstico para la que sólo existían tratamientos sintomáticos. Aunque su experiencia clínica es muy limitada y no pueden esperarse resultados positivos diferenciables con placebo en tratamientos de más de 18 meses, significa el primer intento de tratamiento farmacológico para la ELA con una bastante buena tolerancia para el paciente (1,37-39).

ROPINIROL

REQUIP	0,25 mg	126 compr	PVP: 5.246	SmithKline
	0,5 mg	21 compr	PVP: 1.566	Beechman, S.A.
	1 mg	21 compr	PVP: 2.538	
		84 compr	PVP: 9.950	
	2 mg	84 compr	PVP: 15.919	
	5 mg	84 compr	PVP: 32.546	

Con receta médica. Aportación reducida.

Grupo terapéutico: N04A.

Potencial terapéutico: **C**.

El *ropinirol* es un nuevo agonista dopaminérgico selectivo. Es el dipropilaminoetilindol, su estructura deriva de la indolona, no es fenólico ni ergolíneo (a diferencia de los otros fármacos antiparkinsonianos) presentando una similitud estructural con la dopamina.

Se encuentra indicado en el tratamiento del parkinson, tanto en el tratamiento inicial en monoterapia como en fases más avanzadas asociado a L-dopa cuando con ésta última la eficacia ha disminuido y hay fluctuaciones.

Es un agonista dopaminérgico muy selectivo de los receptores de la dopamina D₂ (subtipos D_{2A}, D_{2B} y D_{2C}) sin actuar sobre otro tipo de receptores, presentando una acción central y periférica. También actúa sobre el hipotálamo y la hipófisis inhibiendo la secreción de prolactina.

Presenta una rápida absorción oral con una C_{máx} a la 1-2 h de su administración. Baja unión a proteínas plasmáticas y semivida plasmática de 6 h. Se metaboliza a nivel hepático a través del sistema citocromo P₄₅₀, eliminándose por orina.

La dosis debe individualizarse según respuesta del paciente, siendo la inicial de 0,25 mg/3v/día. Se aumenta semanalmente en incrementos de 0,25 mg/3v/día las cuatro primeras semanas y en las sucesivas el incremento puede llegar a 0,5-1 mg/3v/día hasta alcanzar la dosis terapéutica de 3-9 mg/día hasta un máximo de 24 mg/día.

En un estudio clínico doble-ciego y controlado con placebo en 241 pacientes con parkinson inicial no tratados, durante 6 meses, el *ropinirol* mejoró la función motora y el porcentaje de pacientes que requirieron L-dopa fue inferior al placebo (11% vs 29%). Otro estudio con 149 pacientes en estadio avanzado de la enfermedad con fluctuaciones en la respuesta a L-dopa, la administración de *ropinirol* disminuyó la dosis de L-dopa así como se mejoró la respuesta en la puntuación en la escala UPDRS (Unified Parkinson Disease Rating Scale). No hay estudios sobre el uso de este fármaco en hiperprolactinemia.

En la actualidad se encuentran en curso dos estudios comparativos de *ropinirol* con bromocriptina (335 pacientes, duración 3 años) y con L-dopa+benserazida (268 pacientes, duración cinco años) en pacientes con parkinson no tratados previamente. A los 6 meses del comienzo de ambos estudios se ha realizado un análisis intermedio: en el primero el porcentaje de pacientes en los que mejoró la función motora en la escala UPDRS fue superior en el grupo tratado con *ropinirol* (34% vs 20%) y, en el segundo este porcentaje fue superior en el grupo tratado con L-dopa+benserazida (44% vs 32%), pero se debe esperar a su conclusión para evaluarlos a más largo plazo y determinar la tolerancia, en particular menos efectos adversos neurológicos y psiquiátricos. No hay estudios con otros agonistas dopaminérgicos como lisurida y pergolida.

El perfil de reacciones adversas es distinto según se utilice sólo o asociado. En monoterapia las reacciones con

incidencia mayor del 2% fueron: náuseas y somnolencia y de frecuencia menor, dolores abdominales, síncope y vómitos. En politerapia sus reacciones adversas son similares a la bromocriptina, tales como: discinesia, náuseas y alucinaciones y, menos frecuentes, hipotensión ortostática, confusión y estreñimiento.

Se encuentra contraindicado en hipersensibilidad, alteración renal o hepática graves, embarazo y lactancia.

Debido a su vía metabólica puede interactuar con fármacos que presenten metabolismo por citocromo P₄₅₀; los antagonistas de la dopamina disminuyen su eficacia (antipsicóticos y metoclopramida).

COSTE TRATAMIENTO/ DÍA		Pesetas
Ropinirol	3-9 mg	308-766
Bromocriptina	10-20 mg	139-277
L-Dopa/Benserazida	400/100-800/200 mg	62-124

CONCLUSIONES

El *ropinirol* se ha mostrado eficaz en la disminución de los síntomas motores en enfermos parkinsonianos no tratados y en estadios precoces de la enfermedad. Todavía se encuentran en curso los estudios comparativos con otros agonistas dopaminérgicos, y no se puede establecer ninguna conclusión en cuanto a mejora de la función motora y perfil de tolerancia a largo plazo y retraso en el inicio de la dopaterapia, por lo que se debe esperar a que terminen. No se conoce bien el beneficio real para el paciente en comparación con bromocriptina. Por el momento es un fármaco más en la terapéutica del parkinson (1,40-42).

ROPIVACAÍNA

NAROPIN-POLYAMP	20 mg	5 amp 10 ml	PVP: 2.522	Astra España, S.A.
	40 mg	5 amp 20 ml	PVP: 4.533	
	75 mg	5 amp 10 ml	PVP: 4.679	
	100 mg	5 amp 10 ml	PVP: 5.507	
	150 mg	5 amp 20 ml	PVP: 8.441	
	200 mg	5 amp 20 ml	PVP: 9.995	
NAROPIN-POLYBAG	200 mg	5 bol 100 ml	PVP: 13.914	
	400 mg	5 bol 200 ml	PVP: 27.017	

Con receta médica. Aportación: 40%

Grupo terapéutico: N01B.

Potencial terapéutico: C.

La *ropivacaína* es un nuevo anestésico local de acción prolongada, con propiedades farmacodinámicas y terapéuticas similares a la bupivacaína. Presenta una estructura tipo amino-amida derivada de la pipercolixilida, muy similar a la bupivacaína y mepivacaína de las que difiere en el radical del nitrógeno del anillo piperidínico, ya que presenta un grupo propilo en vez de butilo ó metilo respectivamente. También difiere de ellos en que es activo en sólo una de sus formas racémicas (S) a diferencia de bupivacaína y mepivacaína que lo son en su mezcla racémica.

Presenta propiedades analgésicas (dosis bajas) y anestésicas (dosis altas), por lo que presenta dos

indicaciones principales: anestesia en cirugía (bloqueo epidural en cirugía y cesárea, bloqueo periférico) y en tratamiento del dolor agudo (en infusión epidural continua o bolus intermitente, durante postoperatorio o parto, bloqueo periférico).

Como otros anestésicos locales, la *ropivacaína* bloquea la generación y conducción de los impulsos nerviosos. Produce, de forma reversible, una disminución de la permeabilidad de membrana de la fibra nerviosa a los iones sodio, reduciendo la velocidad de despolarización aumentando el umbral de excitación, lo cual da lugar a un bloqueo local de los impulsos nerviosos. Al igual que otros anestésicos locales también presenta propiedades vasoconstrictoras. El bloqueo sensorial es más pronunciado que el bloqueo motor.

La $C_{máx}$ depende de varios factores como: dosis, vía de administración y lugar de inyección. Presenta una alta unión a proteínas plasmáticas, atraviesa la placenta, metabolismo hepático a través del sistema citocromo P_{450} y eliminación por orina; su semivida de eliminación es de aproximadamente 4 h (epidural) ó 1,8 h (IV).

La dosis varía según se trate de analgesia o anestesia así como, en este último caso, del procedimiento quirúrgico, área a anestesiar, vascularización de la zona, profundidad de la anestesia y grado de relajación requerida, tolerancia y situación física del paciente.

Se han realizado numerosos ensayos clínicos comparativos, doble-ciego y randomizados, con bupivacaína en diferentes procedimientos quirúrgicos. En ellos la eficacia de ambos fármacos a dosis equivalentes fue similar, sin embargo el bloqueo motor fue mas intenso y mas corto con *ropivacaína*. Otros estudios sugieren que el bloqueo motor es mas rápido con *ropivacaína*. También se han comparado en analgesia en el dolor del parto y, en un meta-análisis se vio que la eficacia fue similar pero los efectos neurológicos en el neonato fueron más acusados en las pacientes tratadas con *ropivacaína*. En el caso del dolor postquirúrgico, sólo se han realizado estudios controlados con placebo, viéndose que se redujo el dolor despues de la intervención en el grupo tratado con *ropivacaína*.

En todos estos estudios las reacciones adversas fueron similares a los anestésicos locales tipo amida, siendo las mas frecuentes: hipotensión, náuseas/vómitos, bradicardia, dolor de espalda, fiebre, parestesia transitoria y retención urinaria. Por el momento la toxicidad sobre el corazón o el S.N.C ha sido muy inferior a la bupivacaína, quizás debido a que actúa como enantiómero puro.

Se encuentra contraindicada en caso de hipersensibilidad a anestésicos locales tipo amida, anestesia regional IV o paracervical obstétrica, hipovolemia, septicemia, bloqueo cardiaco completo e hipotensión grave. Debe usarse con precaución en caso de enfermedad cardíaca, alteración hepática, renal, neurológica o psiquiátrica.

Aunque no se encuentra descrita clínicamente, puede interaccionar con fármacos que alteran su vía metabólica, como fluvoxamina o verapamilo.

COSTE TRATAMIENTO		Pesetas
Ropivacaína	15-25 ml (7,5 mg)	1.404-2.340
Bupivacaína	20 ml (0,5%)	206
Mepivacaína	15-25 ml (1%)	194-323

CONCLUSIONES

La *ropivacaína* es un nuevo anestésico local que presenta una eficacia similar a bupivacaína pero con un mejor perfil de tolerancia, que debe ser confirmado en estudios mas amplios. Debido a que produce un menor bloqueo motor y su duración de acción es mas corta, se puede preferir a bupivacaína en aquellos procedimientos quirúrgicos en los que no se necesita un bloqueo motor intenso (p.e. analgesia/anestesia obstétrica, dolor postoperatorio), en el resto sólo es una alternativa a bupivacaína (1,2,43-45).

SERTINDOL

SERDOLECT	4 mg	30 compr	PVP: 10.724	Lundbeck España, S.A.
		98 compr	PVP: 30.059	
	8 mg	28 compr	PVP: 16.197	
	12 mg	28 compr	PVP: 21.058	
	16 mg	28 compr	PVP: 25.917	
	20 mg	28 compr	PVP: 29.803	
	24 mg	28 compr	PVP: 33.692	

Con receta médica. Aportación reducida.

Grupo terapéutico: N05A.

Potencial terapéutico: C.

El *sertindol* es un nuevo antipsicótico, que como la olanzapina, pertenece a los denominados «atípicos» ya que presenta menos efectos extrapiramidales y reducen mejor los síntomas negativos de la esquizofrenia que los convencionales. Su estructura deriva del fenil-indol.

Se encuentra indicado en el tratamiento de la esquizofrenia, no debiendo utilizarse en situaciones de emergencia para aliviar la sintomatología de los episodios agudos, ya que no causa sedación.

Es un antagonista selectivo de los receptores serotoninérgicos 5-HT₂, dopaminérgicos-D₂ y alfa₁-adrenérgicos. Presenta muy baja afinidad sobre los receptores alfa₂-adrenérgicos, H₁-histamínicos y nula sobre los 5-HT_{1A}, beta-adrenérgicos y colinérgicos. Carece de acciones antihistamínicas y antimuscarínicas.

Se absorbe bien por vía oral aunque de forma lenta, alcanzando su $C_{máx}$ a las 10 h de su administración. Se en gran proporción a proteínas plasmáticas, su metabolismo es hepático por citocromo P_{450} y eliminación en heces. Su semivida de eliminación es de 3 días, prolongándose en insuficiencia hepática.

Se recomienda una dosis inicial de 4 mg/día, aumentando cada 4-5 días en incrementos de 4mg/día hasta llegar a la dosis de mantenimiento de 12-20 mg/día

ó un máximo de 24 mg/día; estas dosis se deben ajustar en caso de insuficiencia hepática.

En un estudio randomizado y controlado con placebo en 205 pacientes con esquizofrenia previamente tratados con otros antipsicóticos, se compararon dosis de 8, 12 y 20 mg/día frente al placebo durante 40 días. La dosis de 20 mg/día de *sertindol* fue más eficaz que el placebo en la reducción de síntomas negativos y positivos (según la escala Clinical Global Impression), aunque el perfil de reacciones extrapiramidales fue similar. En otro estudio comparativo con haloperidol (4, 8 y 16 mg/día) y *sertindol* (12, 20 y 24 mg/día), controlado con placebo en 497 pacientes no tratados previamente se analizaron los resultados a las 8 semanas de tratamiento: la eficacia en la reducción de los síntomas positivos fue similar con ambos fármacos pero en los negativos (según la escala de evaluación del síndrome negativo) fue superior el *sertindol* (20 mg) con ausencia de efectos extrapiramidales en este grupo.

Su reacción adversa mas importante es la prolongación del intervalo de la onda QT del electrocardiograma que puede aparecer en las 3-6 primeras semanas de tratamiento, que podría provocar importantes taquicardias ventriculares. Este riesgo ha requerido el consejo de realizar ECG antes de iniciar el tratamiento y a los 3 meses de comenzado el mismo y suspenderlo si la QT_{C2} excede de 520 msec. También produce, en orden decreciente de frecuencia: congestión nasal, disminución en el volumen de eyaculación, mareos, sequedad de boca, hipotensión postural y aumento de peso. Por el momento no se ha presentado ningún caso de síndrome neuroléptico maligno (SNM) característico de los neurolépticos.

Se encuentra contraindicado en pacientes tratados con fármacos que prolonguen el intervalo QT (astemizol/terfenadina, tioridazina/pimozida, amiodarona/quinidina, ATC y diuréticos) o en tratamiento con fluoxetina/paroxetina, ketoconazol/itraconazol, enfermedad cardíaca significativa o hipopotasemia no tratada, embarazo, lactancia, enfermedad hepática grave o pacientes con onda QT prolongada.

Debe utilizarse con precaución en enfermedad cardiovascular conocida, parkinson, insuficiencia hepática, diabetes, antecedentes de crisis convulsivas.

Debido a su metabolismo, presenta numerosas interacciones, algunas de ellas con efectos tan importantes que se encuentra contraindicado su uso simultáneo.

COSTE TRATAMIENTO/ DÍA		Pesetas
Sertindol	12-20 mg	752-1.064
Olanzapina	10 mg	981
Haloperidol	3-6 mg/8-12 h	12-36

CONCLUSIONES

El *sertindol* ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la esquizofrenia y presenta ventajas frente al haloperidol

en los estudios realizados. Se necesitan estudios más prolongados para evaluar su eficacia en pacientes refractarios a otros antipsicóticos y para confirmar sus ventajas respecto a los síntomas negativos. Sus efectos sobre la prolongación del intervalo QT pesan negativamente en la seguridad de este nuevo antipsicótico (1,46,47).

TERLIPRESINA

GLYPRESSIN 1 mg/ml 1 vial PVL: 4.288 Ferring, S.A.
5 viales PVL: 20.066

Con receta médica. Uso hospitalario.

Grupo terapéutico: H01B.

Potencial terapéutico: B.

La *terlipresina* es un análogo sintético inactivo de la lisina-vasopresina (lipresina), con un mejor perfil de tolerancia y mayor duración de acción. Su estructura química es una triglicil-lisina-vasopresina.

Se encuentra indicada en el tratamiento de las hemorragias digestivas por rotura de varices gastroesofágicas.

Es un profármaco de la lipresina; una vez administrada se transforma lentamente y de forma sostenida (4-6 h) en lipresina (forma activa), produciendo una disminución en la presión venosa portal que origina una vasoconstricción mantenida .

Se administra vía IV, alcanzándose concentraciones plasmáticas de lipresina a los 30 minutos de la administración de *terlipresina* y la C_{máx} a los 60-120 minutos. Se elimina por orina y su semivida de eliminación es de aproximadamente 40 minutos.

Se administra en forma de bolus IV cada 4 h variando la dosificación según el peso corporal: 1 mg (menos de 50 kg), 1.5 mg (50-70 kg) y 2 mg (mas de 70 kg). El tratamiento se continua durante 24 h hasta que la hemorragia esté controlada ó hasta un máximo de 48 h.

La *terlipresina* ha demostrado su eficacia en el tratamiento de urgencia de hemorragias digestivas por ruptura de varices gastroesofágicas, sin embargo no hay estudios comparativos con los tratamientos convencionales de escleroterapia o tamponamiento por sonda. Comparativo con lipresina sólo hay un estudio en pacientes cirróticos con varices, donde la eficacia fue similar, pero la duración de acción fue superior con *terlipresina*. En caso de pacientes con varices gastroesofágicas y hemorragias se ha comparado la *terlipresina* con somatostatina, octreotida y vasopresina; con los dos primeros la eficacia fue similar en términos de disminución de recidivas y tiempo de hemorragia, pero con vasopresina, la eficacia fue superior en el grupo tratado con *terlipresina*.

Entre sus reacciones adversas se citan: dolor abdominal, palidez, aumento de la presión sanguínea, náuseas, jaqueca, diarrea y bradicardia, siendo menos frecuentes y menos graves que en el caso de la vasopresina.

Se encuentra contraindicada en embarazo, shock séptico, insuficiencia renal crónica, asma, insuficiencia respiratoria y pacientes mayores de 70 años.

Aumenta el efecto hipotensor de los beta-bloqueantes y el riesgo de producir bradicardia aguda se incrementa con fármacos que la pueden inducir como son el propofol y el sufentanilo.

COSTE TRATAMIENTO/ DÍA (*)		Pesetas
Terlipresina	1-2 mg/4 h (24-48 h)	(24.079-48.158)- (48.158-96.317)
Somatostanina	3,5 mcg/kg/h (48-120 h)	88.435-221.088

(*) = Se ha calculado el coste de los dos períodos (el mínimo y el máximo).

CONCLUSIONES

El tratamiento de referencia en las hemorragias por varices gastroesofágicas es la escleroterapia o el tamponamiento por sonda, no habiendo estudios comparativos con los tratamientos farmacológicos. En el caso de emergencias en las que no se puede realizar estas técnicas, la *terlipresina* puede ser de elección, con una eficacia similar a la somatostatina pero con un buen perfil de tolerancia, mayor facilidad en la administración y más barato (1,48-50).

TIAGABINA

GABITRIL	5 mg	100 compr	PVP: 15.194	Novo Nordisk
	10 mg	100 compr	PVP: 28.555	Pharma, S.A.
	15 mg	100 compr	PVP: 40.113	

Con receta médica. Aportación reducida.

Grupo terapéutico: N03A.

Potencial terapéutico: C.

La *tiagabina* es un nuevo antiepiléptico, derivado bis (3-metil-2-tienil) del ácido nipecótico.

Se encuentra indicada como tratamiento coadyuvante de otros antiepilépticos de las crisis parciales, con o sin generalización secundaria, que no se controlan satisfactoriamente con otros fármacos antiepilépticos, en pacientes mayores de 12 años.

Es un inhibidor de la recaptación del ácido gamma aminobutírico (GABA) a nivel neuronal (presináptico) y glial, potente y selectivo (carece de afinidad por otro tipo de receptores). Esta inhibición da lugar a un aumento a nivel cerebral de GABA, con lo que se mejora la transmisión GABAérgica sin afectarse de forma significativa la función cognoscitiva.

Se absorbe bien por vía oral, alcanzándose la C_{máx} a la hora de su administración. Presenta una alta unión a proteínas plasmáticas (95%), metabolizándose en hígado a través del sistema citocromo P₄₅₀, pudiendo presentar circulación enterohepática. Se elimina principalmente en heces en forma de metabolitos inactivos. Su semivida de eliminación es aproximadamente de 7-9 h.

La dosis inicial es de 7,5-15 mg/día, con incrementos semanales de 5-15 mg/día hasta alcanzar la dosis eficaz o de mantenimiento de 30-50 mg/día o un máximo de 70 mg/día; sólo debe reducirse en caso de función hepática alterada.

En cinco ensayos clínicos realizados (randomizados y controlados con placebo) en pacientes con ataques parciales refractarios a otros tratamientos, en el grupo tratado con *tiagabina* en asociación al tratamiento anterior, la proporción de pacientes con una reducción de al menos el 50% en la frecuencia de crisis parciales fue del 23% frente al 9% de pacientes con tratamiento anterior más placebo.

Aunque no hay estudios comparativos directos con los otros nuevos antiepilépticos para crisis refractarias, se ha realizado una revisión sistemática de todos ellos según estudios publicados y no publicados. En esta revisión se vio que en cuanto a eficacia (reducción mínima del 50% de las crisis) la *tiagabina* fue superior a lamotrigina y gabapentina pero inferior a topiramato y vigabatrina; en relación al porcentaje de pacientes en los que hubo que retirar el tratamiento éste fue, inferior frente a lamotrigina y gabapentina y superior con topiramato y vigabatrina en comparación con tiagabina.

El perfil de efectos adversos con predominio de efectos neuropsíquicos no se diferencia de los otros antiepilépticos. Los ensayos de larga duración confirman estos efectos adversos, siendo los más frecuentes: vértigo (34%), somnolencia, astenia, temblores y cefaleas con una incidencia entre el 20-25%.

Se encuentra contraindicada en caso de hipersensibilidad, alteración grave de la función hepática y en epilepsia generalizada. Interacciona con fármacos inductores enzimáticos que aumentan el aclaramiento de *tiagabina* (fenitoína, carbamazepina, etc.).

COSTE TRATAMIENTO/ DÍA		Pesetas
Tiagabina	30-50 mg	802-1.428
Vigabatrina	2.000-3.000 mg	419-628
Gabapentina	300-600 mg/8 h	392-785
Lamotrigina	50-100 mg/12 h	252-377

CONCLUSIONES

La epilepsia refractaria es una enfermedad grave de tratamiento difícil y la aparición de nuevos antiepilépticos puede ser útil en el caso de algunos pacientes multirresistentes.

La *tiagabina* es un fármaco que ha demostrado su utilidad en el tratamiento de la epilepsia parcial refractaria. No se han realizado estudios comparativos directos con otros antiepilépticos. Debido a la amplia gama de antiepilépticos, que incluyen los antiguos y nuevos fármacos (vigabatrina, gabapentina y lamotrigina), y a la variabilidad interindividual de respuesta de los pacientes, la elección de uno u otro dependerá de las características propias de cada uno de ellos y del grado de epilepsia (1,51,52).

TILUDRONICO ÁCIDO
(sal disódica)

SKELID 200 mg 28 compr PVP: 26.705 Sanofi Winthrop, S.A.
Con receta médica. Aportación: 40%
Grupo terapéutico: V03C.
Potencial terapéutico: C.

La sal disódica del ácido tiludrónico (*tiludronato disódico*) es el cloro-4-feniltiometileno bifosfonato, perteneciente al grupo de los bifosfonatos e indicado en el tratamiento de la enfermedad de Paget.

Al igual que los fármacos del grupo, se desconoce con exactitud el mecanismo por el cual inhibe la resorción ósea. Se cree que actúa por inhibición de la actividad de los osteoclastos y disminución del recambio óseo. En pacientes con enfermedad de Paget reduce los niveles séricos de la fosfatasa alcalina y el cociente hidroxiprolina/creatinina. En estudios «in vitro» se ha mostrado mas potente que el etidronato pero menos que el alendronato. A diferencia del etidronato, no se ha visto que el *tiludronato* haya afectado la mineralización ósea.

Presenta una escasa absorción oral, con baja biodisponibilidad, la cual disminuye con los alimentos, alcanzando la $C_{m\acute{a}x}$ a las dos horas de su administración. Su unión a proteínas plasmáticas es alta, distribuyéndose rápida y ampliamente en tejido óseo, donde se acumula. No se metaboliza, excretándose inalterada por orina. Su semivida de eliminación es de unas 150 h.

La dosis recomendada es de 400 mg/día durante 12 semanas, administrada separada por lo menos dos horas de las comidas y junto a un aporte suplementario de calcio y vitamina D.

En un estudio multicéntrico, doble-ciego con 234 pacientes con enfermedad de Paget se comparó el *tiludronato* con el etidronato a la misma dosis (400 mg/día). A los seis meses de tratamiento se vio que el *tiludronato* fue mas eficaz sobre todo en la disminución de los niveles séricos de fosfatasa alcalina, aunque las reacciones adversas a nivel gastrointestinal fueron mas frecuentes. En los pacientes tratados con *tiludronato* no se afectó la mineralización ósea presentándose menos resistencias al tratamiento. Por el momento no hay estudios comparativos con otros bifosfonatos ni otros tratamientos existentes en la enfermedad de Paget (p.e. calcitonina de salmón).

Generalmente es bien tolerado, destacándose a nivel gastrointestinal: dolor abdominal, diarrea, náuseas y vómitos.

Se encuentra contraindicado en caso de hipersensibilidad a bifosfonatos, insuficiencia renal grave, enfermedad de Paget juvenil, embarazo y lactancia.

Debe ser utilizado con precaución en caso de insuficiencia renal leve o moderada, así como asociada a

sales de calcio, protectores gastrointestinales, antiácidos e indometacina.

COSTE TRATAMIENTO/ DÍA		Pesetas
Tiludronato	400 mg	1.908
Etidronato	5-10 mg/kg (6 meses)	42-84
	11-20 mg/kg (3 meses)	92-167
Calcitonina (*)	100 UI	802

(*) = Vía I.M. ó S.C.

CONCLUSIONES

Aunque el *tiludronato* ha demostrado su eficacia en la enfermedad de Paget, su experiencia clínica de uso es muy limitada. Las ventajas potenciales que presenta respecto a otros fármacos del grupo (no afectación en la mineralización ósea y menor resistencia al tratamiento) deben ser confirmados con estudios mas amplios y comparativos con otros bifosfonatos (1,2,53,54).

TOLCAPONA

TASMAR 100 mg 100 compr PVP: 27.555 Productos Roche
200 mg 100 compr PVP: 42.549

Con receta médica. Aportación reducida.

Grupo terapéutico: N04A.

Potencial terapéutico: B.

La *tolcapona* es el primer inhibidor de la catecol-O-metil transferasa (COMT), enzima responsable de la principal vía metabólica de la L-dopa.

Se encuentra indicada en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson como coadyuvante a la asociación de L-dopa+benserazida o carbidopa, en pacientes que no han respondido satisfactoriamente a ella, sobre todo aquellos con fluctuaciones que presenten fenómenos de final de dosis.

Inhibe selectiva y reversiblemente la COMT, tanto a nivel central como periférico, bloqueando la principal vía metabólica de la L-dopa, aumentando la biodisponibilidad y concentración a nivel cerebral de ella, aumentando también su semivida de eliminación y la duración de su efecto terapéutico.

Se absorbe rápidamente por vía oral alcanzando la $C_{m\acute{a}x}$ a las dos horas de su administración, aunque el 90% de su efecto en los eritrocitos ocurre a la hora de su administración. Presenta alta unión a proteínas plasmáticas, atraviesa la barrera hematoencefálica, se metaboliza ampliamente por glucuronidación, excretándose en orina y heces. Aunque su semivida de eliminación es corta (1-2 h) su efecto en los eritrocitos es mas prolongado (16-24 h).

La dosis recomendada es de 300 mg/día repartidos en tres tomas, pudiendo aumentar hasta un máximo de

600 mg/día. Se recomienda ajustar la dosis de L-dopa, con el fin de obtener el máximo beneficio.

En un número limitado de ensayos clínicos, la *tolcapona* ha demostrado su eficacia como coadyuvante a L-dopa /carbidopa disminuyendo en un 20-30% la rigidez y bradicinesia en muchos pacientes, así como la gravedad de los síntomas de la fluctuación. En el caso de no haber fluctuaciones, se ha visto que la *tolcapona* mejora la calidad de vida y la función motora de los pacientes. Por otro lado, cabe comentar que no hay estudios comparativos con otros antiparkinsonianos.

Entre sus reacciones adversas se citan: diarrea (la más frecuente), discinesia, náuseas, trastornos del sueño y anorexia.

Se encuentra contraindicada en caso de hipersensibilidad así como las asociaciones con IMAO no selectivos.

COSTE TRATAMIENTO/DÍA		Pesetas
Tolcapona	300 mg	638
L-Dopa/Carbidopa	250/25 mg-2.000/200 mg	28-228
L-Dopa/Benserazida	400/100 mg-800/200 mg	802

CONCLUSIONES

La *tolcapona* representa una nueva entidad farmacológica en el tratamiento del parkinson, con eficacia probada en los casos que no han respondido satisfactoriamente a las asociaciones de L-dopa con carbidopa ó benserazida. Presenta una serie de ventajas respecto a la L-dopa ya que aumenta sus niveles a nivel cerebral, su permanencia y duración de efecto, así como se disminuyen sus reacciones adversas. Aunque es una buena alternativa en pacientes que necesitan tratamiento con L-dopa (aquellos que presentan síntomas incapacitantes para la vida diaria), no hay estudios comparativos con otros antiparkinsonianos que nos permitan establecer por el momento su lugar en el tratamiento de esta enfermedad (1,2,55).

TRIMETREXATO

NEUTREXIN 25 mg 10 viales PVL: 54.000 Lasa, S.A.
50 viales PVL: 217.000

Con receta médica. Uso hospitalario.

Grupo terapéutico: L01B.

Potencial terapéutico: B.

El *trimetrexato* es un antagonista del ácido fólico, análogo quinazolínico del metotrexato, que presenta actividad antimicrobiana, antitumoral y antiprotozoaria.

Está indicado, en administración conjunta con folinato cálcico, como alternativa en el tratamiento de la neumonía producida por *Pneumocystis carinii* en pacientes con SIDA que no responden, no toleran o en los que esté contraindicado el tratamiento convencional.

Es un potente inhibidor competitivo de la dihidrofolato-reductasa (DHFR). Esta inhibición dificulta la síntesis del ácido tetrahidrofólico afectándose la síntesis de timidilato. Todo ello lleva a una interrupción en la síntesis de DNA, RNA y proteínas del protozoo con la consiguiente muerte celular. Se ha visto que es unas 1.500 veces mas potente que la trimetoprima.

Aproximadamente el 95% de la dosis administrada vía IV se une a proteínas plasmáticas, presentando un extenso metabolismo hepático. Se elimina principalmente vía renal, con una semivida de eliminación de 15-17 h.

Se administra en dosis de 45 mg/m²/día en infusión IV, en ciclos de 21 días y siempre asociada a folinato cálcico (20 mg/m²/6h, durante 24 días).

En los ensayos clínicos no comparativos controlados con placebo, en pacientes que no toleran o son refractarios a trimetoprima+sulfametoxazol (TMP+SMZ) o pentamidina, el *trimetrexato*+folinato cálcico (*TMT+FC*) ha mostrado una buena eficacia clínica con índices de respuesta que oscilan entre el 42-90% y niveles de supervivencia entre el 48-69%, dos semanas después de haber finalizado el tratamiento. Por otro lado cabe destacar que se encuentra en estudio su utilidad en varios tipos de neoplasia.

En los estudios comparativos, doble-ciego y randomizados frente a TMP+SMZ, la eficacia del *TMT+FC* fue inferior aunque con un mejor perfil de tolerancia. Hasta la fecha no hay ningún estudio comparativo con pentamidina IV.

Las reacciones adversas mas importantes son las relacionadas con su acción mielosupresora, apareciendo a nivel hematológico: trombo y neutropenia y anemia, las cuales disminuyen al administrarse folinato cálcico. Otras reacciones son: fiebre, rash cutáneo, aumento de transaminasas y fosfatasa alcalina, entre otras.

Se encuentra contraindicado en casos de hipersensibilidad a derivados quinazolínicos o a folatos y en embarazo. Se debe utilizar bajo estrecho control médico e interrumpir la lactancia. No debe asociarse a fármacos mielosupresores así como tampoco a inhibidores de los enzimas hepáticos.

COSTE TRATAMIENTO/CICLO		Pesetas
Trimetrexato +	45 mg/m ² /día (21 días) +	278.888
Folinato cálcico	80 mg/m ² /día (24 días)	127.464
		= 406.352
Trimetoprima +	20+100 mg/kg/día (14 días)	13.059
Sulfametoxazol (*)		
Pentamidina	4 mg/kg/día (14 días)	24.827

(*) = Al no ser de uso hospitalario, el coste se ha calculado según su PVP.

CONCLUSIONES

El tratamiento de elección de la neumonía por *P. carinii* sigue siendo la TMP+SMZ o la pentamidina, considerándose el *trimetrexato* una muy buena alternativa

como fármaco de 2ª línea en aquellos pacientes que no toleran o no responden al tratamiento convencional. Supone una innovación en el arsenal antimicrobiano como alternativa de 2ª línea (1,56-58).

VALSARTAN

DIOVAN 80 mg 28 cáps. PVP: 4.674 Novartis Farmacéutica, S.A.
VALS 80 80 mg 28 cáps. PVP: 4.674 Dr. Esteve, S.A.

Con receta médica. Aportación reducida.

Grupo terapéutico: C02E.

Potencial terapéutico: C.

El *valsartan*, derivado tetrazólico no peptídico, es el segundo fármaco perteneciente al nuevo grupo de antihipertensivos denominado «Antagonistas de los receptores de la angiotensina II (AT₁)» que se comercializa en España.

Su indicación autorizada es en el tratamiento de la hipertensión esencial.

Actúa, al igual que el losartan, antagonizando, de forma selectiva, competitiva y reversible, los receptores tipo-1 (AT₁) de la angiotensina II, inhibiendo los efectos cardiovasculares de la misma relacionados directamente con la hipertensión (vasoconstricción y aumento de la aldosterona y como consecuencia aumento de la resistencia vascular periférica).

Se absorbe rápidamente alcanzando la C_{máx} a las 2-4 h de su administración oral. Presenta una alta unión a proteínas plasmáticas, apareciendo efecto a las 2 h con una duración de 24 h. Se elimina prácticamente inalterado por orina y heces, con una semivida de aproximadamente 6-9 h. A diferencia del losartan, el *valsartan* no es un profármaco por lo que no necesita metabolizarse para ser activo.

La dosis debe individualizarse, pero se recomienda 80 mg/día, alcanzando el efecto máximo a las 4 semanas de tratamiento. No se requiere ajustarla ni en insuficiencia renal ni hepática.

En los ensayos clínicos controlados con placebo ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la hipertensión leve-moderada. En estudios comparativos con otros antihipertensivos (enalapril, lisinopril, amlodipino, hidroclorotiazida y losartan) con una duración de 8-12 semanas; la eficacia en términos de disminución de la hipertensión fue similar.

Presenta una buena tolerancia, siendo la reacción adversa más frecuente el desvanecimiento; otras que se citan son dolor de cabeza, infección viral y fatiga. Debido a su mecanismo de acción la incidencia de tos es mucho menor que con los IECAs.

Se encuentra contraindicado en caso de hipersensibilidad, embarazo, lactancia, alteración hepática o renal grave y aldosteronismo primario. No deben utilizarse

simultáneamente fármacos que contengan potasio ni aquellos que causen hiperpotasemia.

COSTE TRATAMIENTO/DÍA		Pesetas
Valsartan	80 mg	167
Losartan	50-100 mg	167-334

CONCLUSIONES

El *valsartan* es un nuevo antihipertensivo análogo al losartan con eficacia similar al mismo. Los estudios clínicos multicéntricos que se están realizando en la actualidad, evidencian el papel de este antagonista de la angiotensina en insuficiencia cardiaca (1,2,59,60).

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Drugdex^R Editorial Staff. *Drugdex^R Information System*. Micromedex Inc. Denver, Colorado.
 * Vol.94, 1997: Fluticasone.
 * Vol.95, 1997: Atorvastatin, Cidofovir, Spirapril, Fenticonazole, Ibandronate, Interferon beta-1a, Latanoprost, Letrozole, Lodoxamide, Modafinil, Nebivolol, Nefazodone, Penciclovir, Remifentanil, Riluzole, Ropinirole, Ropivacaine, Sertindol, Terlipressin, Tiagabine, Tiludronate, Tolcapone, Trimetrexate, Valsartan.
- P&T Quik^R Editorial Staff. *P&T Quik^R Information System*. Micromedex Inc. Denver, Colorado.
 * Vol.94, 1997: Latanoprost, Penciclovir.
 * Vol.95, 1997: Atorvastatin, Cidofovir, Fluticasone, Interferon beta-1a, Letrozole, Remifentanil, Ropivacaine, Tiludronate, Tolcapone, Valsartan.
- Lea A, McTavish D. Atorvastatin: a review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of hyperlipidaemias. *Drugs* 1997; 53: 828-847.
- Anon. Atorvastatin: a new lipid-lowering drug. *Med Letter Drug Ther* 1997; 39: 29-30.
- Lea AP, Bryson HM. New drug profile: «Cidofovir». *Drugs* 1996; 52: 225-230.
- Hussar DA. New drugs in 1996. *J Am Pharm Assoc* 1997; NS37: 201-202.
- Noble S, Sorkin EM. Spirapril: a preliminary review of its pharmacology and therapeutic efficacy in the treatment of hypertension. *Drugs* 1995; 49: 750-766.
- Kantola I, Terént A, Honkanen et al. Efficacy and safety of spirapril, a new ace-inhibitor, in elderly hypertensive patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 50: 155-159.
- Anon. *Rayon des nouveautés*: Fenticonazole (cápsulas vaginales). *Rev Prescir* 1997; 17: 169.
- Gastaldi A. Treatment of vaginal candidiasis with fenticonazole and miconazole. *Curr Ther Res* 1985; 38: 489-493.
- Wiseman LR, Benfield P. Intranasal fluticasone propionate: a reappraisal of its pharmacology and clinical efficacy in the treatment of rhinitis. *Drugs* 1997; 53: 885-907.
- Anon. Fluticasone propionate for asthma prophylaxis. *Drug Ther Bull* 1994; 32: 25-27.
- Milch LR, White M, Wolf S. Focus on fluticasone propionate: an inhaled corticosteroid for use in the maintenance treatment of asthma. *Formulary* 1996; 31: 1165-1177.
- Anon. *Rayon des nouveautés*: Acide Ibandronique. *Rev Prescir* 1997; 17: 731-732.
- Ralston SH, Herrmann Z, Steinhauer EU et al. Dose-response study of ibandronate in the treatment of cancer-associated hypercalcemia. *Br J Cancer* 1997; 75: 295-300.

16. Anon. Interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *Med Lett Drugs Ther* 1996; 38: 63-64.
17. Rudick RA, Goodkin DE, Jacobs LD et al. Impact of interferon beta-1a on neurologic disability in relapsing multiple sclerosis. *Neurology* 1997; 49: 358-363.
18. Camras CB, Alm A, Watson P et al. Latanoprost, a prostaglandin analog, for glaucoma therapy (efficacy and safety after 1 year of treatment in 198 patients). *Ophthalmology* 1996; 103: 1916-1924.
19. Camras CB. Comparison of latanoprost and timolol in patients with ocular hypertension and glaucoma. *Ophthalmology* 1996; 103: 138-147.
20. Lipton A, Demers LM, Harvey HA et al. Letrozole (CGS 20267): a phase I study of a new potent oral aromatase inhibitor of breast cancer. *Cancer* 1995; 75: 2132-2138.
21. Anon. Lodoxamide for vernal keratoconjunctivitis. *Med Lett Drugs Ther* 1994; 36: 26.
22. Anon. Lodoxamide in vernal keratoconjunctivitis (letter). *Ann Pharmacother* 1996; 30: 535-537.
23. Anon. *Rayon des nouveautes*: Almidé^(R) (collyre). *Rev Prescri* 1991; 11: 574.
24. Anon. *Médicaments commercialisés à l'hôpital*: Modafinil. *Rev Prescri* 1995; 15: 257-259.
25. Anon. *Nuevos medicamentos comercializados en España*: Modafinilo y narcolepsia. *PAM* 1997; 21: 660-664.
26. Broughton RJ, Fleming JAE, George CFP et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial of modafinil in the treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy. *Neurology* 1997; 49: 444-451.
27. Van Bortel LMAB, Hoon JNJM, Kool MJF et al. Pharmacological properties of nebivolol in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 51: 379-384.
28. Himmelmann A, Hedner T, Snoeck E et al. Haemodynamic effects and pharmacokinetics of oral d-and l-nebivolol in hypertensive patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 51: 259-264.
29. Van Bortel LM, Breed JG, Joosten J et al. Nebivolol in hypertension: a double-blind placebo-controlled multicenter study assessing its antihypertensive efficacy and impact on quality of life. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 21: 856-862.
30. Davis R, Whittington R, Bryson HM. Nefazodone: a review of its pharmacology and clinical efficacy in the management of major depression. *Drugs* 1997; 53: 608-636.
31. Anon. Three new antidepressants. *Drug Ther Bull* 1996; 34:65-68.
32. Cyr M, Brown CS. Nefazodone: its place among antidepressants. *Ann Pharmacother* 1996; 30: 1006-1012.
33. Anon. Topical penciclovir for herpes labialis. *Med Lett Drugs Ther* 1997; 39: 57-58.
34. Spruance SL, Rea TL, Thoming C et al. Penciclovir cream for the treatment of herpes simplex labialis: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *JAMA* 1997; 277: 1374-1379.
35. Patel SS, Spencer CM. Remifentanyl. *Drugs* 1996; 52: 417-427.
36. Cartwright P, Kvalsvik O, Cassuto J et al. A randomized, blind comparison of remifentanyl and alfentanil during anesthesia for outpatient surgery. *Anesth Analg* 1997; 85: 1014-1019.
37. Bryson HM, Fulton B, Bennfield P. Riluzole: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in amyotrophic lateral sclerosis. *Drugs* 1996; 52: 549-563.
38. Wagner ML, Landis BE. Riluzole: a new agent for amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 738-744.
39. Wokke J. Riluzole. *Lancet* 1996; 348: 795-799.
40. Anon. *Nouveautés en ambulatoire*: Ropinirole. *Rev Prescri* 1997; 17: 711-714.
41. Anon. Pramipexole and ropinirole for parkinson disease. *Med Lett Drugs Ther* 1997; 39: 109-110.
42. Tulloch IF. Pharmacologic profile of ropinirole: a nonergoline dopamine agonist. *Neurology* 1997; 49: S58-S62.
43. Markham A, Faulds D. Ropivacaine: a review of its pharmacology and therapeutic use in regional anaesthesia. *Drugs* 1996; 52: 429-449.
44. Anon. Ropivacaine: a new local anesthetic. *Med Lett Drugs Ther* 1997; 39: 80.
45. McClure JH. Ropivacaine. *Br J Anaesth* 1996; 76: 300-307.
46. Tamminga CA, Mack RJ, Granneman GR et al. Sertindole in the treatment of psychosis in schizophrenia: efficacy and safety. *Int Clin Psychopharmacol* 1997; Supp.1: S29-S35.
47. Anon. Olanzapine, Sertindole and schizophrenia. *Drugs Ther Bull* 1997; 35: 81-83.
48. Anon *Rayon des nouveautés*: Glypressine^(R), Modustatine^(R). *Rev Prescri* 1989; 9: 97, 1994; 14: 335-337.
49. Anon. Terlipressin (Glypressin): a prodrug for variceal haemorrhage. *Drug Ther Bull* 1985; 23: 74-75.
50. Feu F, Del Arbol LR, Banares R et al. Double-blind randomized controlled trial comparing terlipressin and somatostatin for acute variceal hemorrhage. *Gastroenterol* 1996; 111: 1291-1299.
51. Marson AG, Kadir ZA, Chadwick DW. New antiepileptic drugs: a systematic review of their efficacy and tolerability. *BMJ* 1996; 313: 1169-1174.
52. Dichter MA, Brodie MJ. New antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 1996; 334: 1583-1590.
53. Anon. Tiludronate for Paget's disease of bone. *Med Lett Drug Ther* 1997; 39: 65-66.
54. Roux C, Gennari C, Farrerons J et al. Comparative prospective, double-blind, multicenter study of the efficacy of tiludronate and etidronate in the treatment of Paget's disease of bone. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 851-858.
55. Gottwald MD, Bainbridge JL, Dowling GA et al. New pharmacotherapy for parkinson's disease. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 1205-1217.
56. Fulton B, Wagstaff AJ, McTavish D. Trimetrexate: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in the treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Drugs* 1995; 49: 563-576.
57. Anon. *Nouveautés réservées à l'hôpital*: Trimetrexate. *Rev Prescri* 1997; 17: 405-407.
58. Anon. *Nuevos medicamentos comercializados en España*: Trimetrexato y la neumonía por *Pneumocystis carinii* (NPC). *PAM* 1997; 21: 586-592.
59. Markham A, Goa KL. Valsartan: a review of its pharmacology and therapeutic use in essential hypertension. *Drugs* 1997; 54: 299-311.
60. Anon. Valsartan for hypertension. *Med Lett Drug Ther* 1997; 39: 43-44.

NOTA: En el próximo número se concluirán las evaluaciones de los nuevos principios activos autorizados durante 1997, incluyendo la lista acumulativa de los mismos ordenados según su grupo terapéutico así como un resumen de lo que han representado dentro de todas las especialidades farmacéuticas autorizadas el pasado año.

FE DE ERRATAS

- * En el número 5 del pasado año (*Inf Ter Sist Nac Salud* 1997; 21: 114) en el artículo sobre «USO RACIONAL DE BENZODIAZEPINAS» en la última línea del segundo párrafo, donde dice: «10.661.000 pesetas» debe decir: «**10.661 millones de pesetas**»