

# Nuevos principios activos: revisión 1998 (1ª parte)

Cuesta Terán MT \*  
Martínez de la Gándara M \*

## BRIMONIDINA

ALPHAGAN 0,2% 5 ml sol. oftalm PVP: 2.374 Allergan, S.A.E.

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

La *brimonidina* es un alfa<sub>2</sub> agonista adrenergico selectivo tópico, para uso oftálmico. Presenta una estructura y características similares a la clonidina y apraclonidina.

En monoterapia, está indicado para disminuir la presión intraocular (PIO) en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular, en los que se conoce o sospecha intolerancia o contraindicación de la terapia con betabloqueantes tópicos. En tratamiento combinado se utiliza como coadyuvante en el caso de que la PIO no esté debidamente controlada con un betabloqueante.

La brimonidina reduce la presión intraocular por un doble mecanismo de acción: reduciendo la formación de humor acuoso e incrementando el flujo de salida uveoescleral. Presenta 1000 veces más selectividad por los receptores alfa<sub>2</sub> que por los alfa<sub>1</sub>, con lo que se evita la vasoconstricción, retracción del párpado y la midriasis que provoca la estimulación de los receptores alfa<sub>1</sub>.

El máximo efecto se alcanza a las 2 horas de su administración tópica con una duración de acción poco prolongada (como máximo 12 horas). Presenta una escasa absorción sistémica, siendo extensamente metabolizada a nivel hepático y excretada por orina, con una semivida de eliminación de unas 3 horas.

La dosis es de 1 gota en cada ojo afectado, 2 veces al día con un intervalo de aproximadamente 12 horas; sin embargo en algunos estudios, debido a su relativamente corta duración de acción se ha aplicado 3 veces al día.

La *brimonidina* 0,2% se ha comparado con timolol 0,5% y con betaxolol 0,25% en pacientes con hipertensión

ocular o glaucoma de ángulo abierto, en estudios multicéntricos, doble-ciego y randomizados, de una duración de 12 y 3 meses respectivamente. La eficacia de la *brimonidina*, en términos de reducción de la PIO, fue comparable a los 2 betabloqueantes, aunque a las 2 horas se produjo un aumento en la presión, lo cual determina, que el control de PIO durante el intervalo de dosificación es peor que con los betabloqueantes. En cuanto a la tolerancia no hubo diferencias clínicamente significativas a nivel pulmonar y cardiovascular, destacándose una mayor incidencia de reacciones alérgicas oculares en el grupo tratado con *brimonidina*.

Las reacciones adversas más frecuentes a nivel oftálmico, son: hiperemia ocular, visión borrosa, quemazón/picor ocular entre otras (25% de los pacientes); a nivel sistémico destaca la sequedad de boca y somnolencia. Presenta efectos mínimos sobre la frecuencia cardíaca y la tensión sanguínea.

Se encuentra contraindicada en caso de hipersensibilidad, uso simultáneo de IMAO o antidepresivos tricíclicos y lactancia.

Debe utilizarse con precaución en enfermedad cardiovascular grave, depresión, insuficiencia cerebral o coronaria, fenómeno de Raynaud, hipertensión ortostática o tromboangeititis obliterante, insuficiencia renal o hepática. En embarazo se utilizará si el beneficio justifica el posible riesgo y en niños se desaconseja su uso por falta de experiencia.

Se recomienda establecer un estrecho control en caso de uso simultáneo con betabloqueantes, antihipertensivos o glucósidos cardíacos, por la posible interacción.

COSTE TRATAMIENTO/DIA (*)	Dosis	Pesetas
Brimonidina	1 gota/2 v día/ojo	95
Timolol	1 gota/2 v día/ojo	(15-24)
Apraclonidina	1 gota/3 v día/ojo	130
Latanoprost	1gota/día/ojo	171

(\*) = El coste se ha calculado para los 2 ojos. 1 gota = 0,05 ml

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

## CONCLUSIONES

La *brimonidina* es un nuevo fármaco con eficacia demostrada en el tratamiento del glaucoma pero sin ninguna ventaja clara respecto al tratamiento tópico estándar (betabloqueantes), incluso presenta una duración de efecto menos prolongada. Es un fármaco de 2ª. línea que puede tener alguna utilidad (como latanoprost y dorzolamida) cuando no se toleren los betabloqueantes o cuando se necesite más de un antiglaucomatoso (1-3).

### CANDESARTAN cilexetilo

ATACAND	4 mg 14 comp.	PVP: 1.948	Astra España, S.A.
	8 mg 28 comp.	PVP: 4.674	
	16 mg 28 comp.	PVP: 5.105	
PARAPRES	4 mg 14 comp. ran	PVP: 1.963	Tecnobio, S.A.
	8 mg 28 comp. ran	PVP: 4.710	
	16 mg 28 comp. ran	PVP: 5.144	

Con receta médica. Aportación reducida  
Grupo terapéutico: CO2E.  
Potencial terapéutico: C.

El *candesartan cilexetilo* es un nuevo antagonista selectivo de los receptores de la angiotensina II (ARA II), no peptídico. Es un profármaco esterificado del candesartan que rápidamente se convierte en su forma activa «candesartan».

Se encuentra indicado en el tratamiento de la hipertensión esencial.

El candesartan se une de forma específica a los receptores AT<sub>1</sub> de la angiotensina II antagonizando sus efectos cardiovasculares tales como vasoconstricción, liberación de aldosterona y regulación de la homeostasis de sales y agua. Este antagonismo produce un aumento en los niveles plasmáticos de renina, de angiotensina I y II y reducción de los niveles de aldosterona, lo que conlleva una disminución de la resistencia periférica sistémica (sin afectarse el ritmo cardíaco) y de la presión arterial; este efecto antihipertensivo es dependiente de la dosis alcanzando los mejores resultados a las 2 semanas de tratamiento. Como todos los fármacos de su grupo carece de propiedades agonistas intrínsecas y de acción sobre la degradación de la bradiquinina.

Tras su administración oral y durante la absorción a través del tracto gastrointestinal sufre una hidrólisis del éster, transformándose rápidamente en su forma activa «candesartan». La C<sub>max</sub>, la cual se incrementa con la dosis, se alcanza a las 3-4 horas de su administración; se une en un 99% a proteínas plasmáticas y se elimina

prácticamente inalterado por orina y bilis, con una semivida de eliminación de 7-9 horas.

Se administra en dosis única, siendo la inicial de 4 mg/día y la de mantenimiento de 8 mg/día pudiendo aumentar hasta 16 mg/día según respuesta, debiendo reducirse a la mitad en caso de insuficiencia hepática o renal.

En los ensayos clínicos controlados que comparan el *candesartan* con IECA<sub>S</sub> (enalapril, delapril) en pacientes con hipertensión de leve a moderada, la eficacia fue similar pero con mejor tolerancia para el *candesartan* (menor incidencia de tos). En un estudio comparativo con *candesartan* (8 y 16 mg), losartan (50 mg) y placebo en 320 pacientes con hipertensión esencial, después de 8 semanas de tratamiento se vio mayor reducción de la presión diastólica con *candesartan* 16 mg pero algo inferior con la dosis 8 mg respecto a losartan. No se han realizado más estudios comparativos con otros ARA II.

Sus reacciones adversas son leves, transitorias y comparables a placebo en los estudios clínicos, entre las que se citan (incidencia superior al 2%): cefaleas, infección de las vías respiratorias superiores, dolor de espalda y desvanecimientos; como todos los ARA II presenta una menor incidencia de tos respecto a los IECA.

Se encuentra contraindicado el caso de hipersensibilidad, embarazo (sobre todo 2º. y 3º. trimestre), lactancia, insuficiencia hepática severa y/o colestasis; no se recomienda su uso en caso de hiperaldosteronismo primario y estenosis de la arteria renal bilateral. Usar con precaución en caso de insuficiencia renal, estenosis aórtica o de la válvula mitral e hiperpotasemia.

Por el momento no ha presentado interacciones clínicamente significativas aunque la administración concomitante de otros antihipertensivos aumenta el efecto hipotensor, así como se puede aumentar el potasio sérico si se administra con diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio u otros fármacos que causen aumentos de este ion.

COSTE TRATAMIENTO/DIA	Dosis (mg)	Pesetas
Candesartan	8-16	167-182
Losartan	50-100	167-334
Valsartan	80	167
Irbesartan	150-300	167-225

## CONCLUSIONES

El *candesartan* es el cuarto ARA II autorizado en España con una eficacia y perfil de seguridad similar

a los fármacos de su grupo, que no ha presentado por el momento ninguna ventaja clínica respecto a los mismos (1,4,5).

### CEFPIROMA

<b>METRAN</b>	1g iny 1 vial 10 ml	PVL: 2.200	Hoechst Marion Roussel, S.A.
	1g inf. 1 vial 100 ml	PVL: 2.200	
	2g iny. 1 vial 20 ml	PVL: 4.180	
	2g inf. 1 vial 100 ml	PVL: 4.180	

Con receta médica. Uso hospitalario.

Grupo terapéutico: JO1D.

Potencial terapéutico: C.

La *cefpiroma* es una nueva cefalosporina por vía parenteral de «cuarta generación» (como la cefepima), perteneciente al grupo de las «metoximinocefalosporinas», de amplio espectro (activa frente a bacterias gram positivas y gram negativas) y estable frente a betalactamasas.

Se encuentra indicada en infecciones causadas por gérmenes sensibles a *cefpiroma* a diferentes niveles: vías respiratorias bajas (bronconeumonía, neumonía lobar), vías urinarias altas y bajas (infecciones complicadas), piel y tejidos blandos, así como bacteriemia/septicemia.

Como otros antibióticos beta-lactámicos inhibe la síntesis de la pared celular bacteriana por inhibición de la síntesis de peptidoglicano al unirse a las PBP (proteínas fijadoras de penicilina) de la membrana bacteriana; es bactericida a baja concentración.

Presenta una farmacocinética lineal respecto a la dosis, baja unión a proteínas plasmáticas (menos del 10%) distribuyéndose rápidamente en tejidos y líquidos orgánicos. Se elimina prácticamente inalterada por orina, con una semivida de eliminación de 1,8-2,2 horas.

La dosis varía según el tipo de infección:

- Infección complicada de vías urinarias altas o bajas, piel y tejidos blandos: 1g/12horas.
  - Infección vías respiratorias : 1-2 g/12 horas.
  - Bacteriemia/septicemia: 2g/12 horas
- debiendo reducirse en caso de insuficiencia renal. Se administra vía intravenosa (inyección o infusión) y la duración del tratamiento dependerá de la gravedad de la infección y de la sensibilidad del agente patógeno.

Se ha comparado con otras cefalosporinas de 4ª generación (ceftazidima y ceftriaxona) en infecciones urinarias y respiratorias, con quinolonas (ofloxacino y

ciprofloxacino) en infección respiratoria y con imipenem/cilastatina en infecciones de piel y tejidos blandos, en estudios multicéntricos, randomizados y abiertos o simple ciego; en todos ellos la eficacia clínica y tolerancia de la *cefpiroma* fue similar al grupo con el que se comparaba. Es un fármaco bien tolerado, entre sus reacciones adversas se citan: diarrea, rash y náuseas.

Se encuentra contraindicada en caso de hipersensibilidad y debido a su escasa experiencia clínica se recomienda no utilizarse en niños, embarazo y lactancia. Debe utilizarse con precaución en caso de alergia a las penicilinas, insuficiencia renal y colitis u otras alteraciones gastrointestinales graves.

COSTE TRATAMIENTO/DIA	Dosis (mg)	Pesetas
Cefpiroma	2 g/12 h	8.360
Ceftazidima	2 g/8 h	7.832
Cefepima	2 g/12 h	5.456

### CONCLUSIONES

La *cefpiroma*, como las otras cefalosporinas de 4ª generación, es eficaz en numerosos tipos de infecciones, sobre todo las nosocomiales producidas por gram (+) y gram (-) y las resistentes a otros tratamientos. En los estudios comparativos ha presentado una eficacia similar respecto a fármacos similares, con unas características farmacocinéticas parecidas a la cefepima (cada 12 horas). Por el momento es una cefalosporina más de amplio espectro dentro del mercado hospitalario y además es más cara (1,6,7).

### ESMOLOL

<b>BREVIBLOC</b>	100 mg	5 viales 10 ml	PVL: 4.780	Fcos Almirall, S.A.
	2,5 g	1 amp. 10 ml	PVL: 13.910	

Con receta médica. Uso hospitalario.

Grupo terapéutico: CO7A.

Potencial terapéutico: B.

El *esmolol* es un betabloqueante cardiosselectivo de acción ultracorta para administración intravenosa. Es una fenoxipropanolamina, estructuralmente relacionado con betaxolol y atenolol, de baja liposolubilidad. No es un fármaco novedoso a nivel mundial, ya que se encontraba comercializado hace años en muchos países y en España se importaba de ellos.

Se encuentra indicado en el tratamiento de taquicardias supraventriculares sin síndrome de preexcitación

(taquicardia sinusal, fibrilación y aleteo auriculares) así como taquicardia e hipertensión perioperatoria.

Inhibe preferentemente los receptores beta<sub>1</sub>-adrenérgicos (que se encuentran principalmente a nivel de corazón y tejido adiposo) produciendo a nivel miocárdico reducción de la frecuencia y gasto cardíacos así como de la contractilidad miocárdica; debido a la ausencia de actividad simpaticomimética intrínseca (ASI) no se produce aumento de la resistencia vascular periférica. También carece de efecto estabilizador de membrana.

Se caracteriza por ser el betabloqueante con semivida más corta (9 minutos) y una duración de acción de 20-30 minutos, por lo que se utiliza en aquellos casos en los que se requiere un efecto rápido y poco prolongado. Se hidroliza rápidamente por esterazas plásmaticas, excretándose principalmente por orina.

La posología debe adaptarse a cada paciente. En taquicardia supraventricular se administra una dosis de carga de 500 mcg/kg/min en inyección IV durante 1 min y posteriormente dosis de mantenimiento de 50 mcg/kg/min en perfusión IV durante 4 min; en taquicardia e hipertensión arterial perioperatoria se administran varias dosis antes y después de la cirugía. Su complicada aplicación queda reservada a Unidades de Cuidados Intensivos (UCIs).

En los estudios comparativos frente a propranolol en pacientes con taquicardias de origen simpático (fibrilación o aleteo auricular) la eficacia de ambos fue similar con la diferencia en comienzo y duración de acción (más corto con esmolol); los efectos adversos cardiovasculares desaparecieron antes con el *esmolol*.

Su perfil de tolerancia es similar a los otros betabloqueantes parenterales, siendo la principal reacción adversa la hipotensión, que es dosis-dependiente. Otros efectos que se citan son: cefaleas y alteraciones digestivas (náuseas). Debido a su acción ultracorta y cardioselectividad es menos probable de que produzca broncoespasmo en pacientes con asma.

Como los otros betabloqueantes presenta las mismas contraindicaciones (absolutas y relativas) e interacciones.

## **COSTE TRATAMIENTO**

Las características especiales del fármaco en cuanto a dosificación e indicación hacen difícil el establecer un coste concreto. Debido a su autorización

más reciente respecto a propranolol y atenolol, su precio es más caro.

## **CONCLUSIONES**

El *esmolol* es el primer betabloqueante de acción ultra-corta comercializado en España, pero que se encontraba desde hace años en varios países. Su corta duración de acción permite su uso en casos que se requiera un control rápido de las taquiarritmias en casos de emergencia, con poco riesgo de cardio-depresión (1, 8-10).

### **GREPAFLOXACINO**

<b>GREPAX</b>	400 mg 7 comp.	PVP: 4.366	Otsuka Pharmaceutical, S.A.
	600 mg 10 comp.	PVP: 8.687	
<b>VAXAR</b>	400 mg 7 comp.	PVP: 4.366	Glaxo Wellcome, S.A.
	600 mg 10 comp.	PVP: 8.687	

Con receta médica. Aportación: 40%  
Grupo terapéutico: JO3B.  
Potencial terapéutico: C.

El *grepafloxacin* es una nueva fluoroquinolona de amplio espectro, análoga a ciprofloxacino, que se caracteriza por su mayor actividad frente a microorganismos gram positivos (*S. pneumoniae*) así como frente a patógenos intracelulares, aunque menor frente a *Pseudomonas aeruginosa*.

Se encuentra indicado en el tratamiento de infecciones causadas por cepas bacterianas susceptibles, en las siguientes enfermedades: neumonía adquirida en la comunidad (excepto neumonía grave que requiera tratamiento parenteral), exacerbaciones agudas bacterianas de la bronquitis crónica, gonorrea no complicada, así como uretritis y cervicitis causadas por *Chlamydia trachomatis*.

Como todas las fluoroquinolonas, su actividad bactericida se basa en la inhibición de los enzimas DNA-girasa bacterianos (topoisomerasa II y IV) esenciales para la replicación, transcripción y reparación del DNA bacteriano.

Se absorbe rápidamente por vía oral con una biodisponibilidad del 70%, alcanzándose la C<sub>max</sub> a las 2-3 horas de su administración. Se une en un 50% a proteínas plasmáticas distribuyéndose ampliamente en tejidos. Presenta un amplio metabolismo hepático por citocromo P<sub>450</sub>, con excreción principalmente a nivel biliar. Se caracteriza por ser una de las fluoroquinolonas de semivida de eliminación larga (10-12 horas) lo que permite una sola administración al día.

La dosis y duración del tratamiento depende del tipo de infección:

- exacerbación de la bronquitis crónica (400 mg/día) y en la neumonía adquirida (600 mg/día), durante 10 días.
- uretritis o cervicitis por *Chlamydia* (400 mg/día) durante 7 días.
- gonorrea no complicada (400 mg/día) una sola dosis.

Se han realizado distintos ensayos clínicos comparativos con otras fluoroquinolonas y antibióticos en los distintos tipos de infección para los que se encuentra indicado:

- exacerbación de la bronquitis crónica.- el *grepafloxacino* (1 dosis/día) presentó una eficacia similar a amoxicilina y ciprofloxacino (2-3 dosis/día), excepto frente a *S. pneumoniae*, para el que fue superior en dosis única de 600 mg.
- neumonía adquirida en la comunidad.- la eficacia del *grepafloxacino* (1 vez al día) fue similar a amoxicilina, cefaclor, claritromicina y ofloxacino (2-3 veces al día).
- uretritis o cervicitis por *Chlamydia*.- el *grepafloxacino* (1 administración/día) mostró similar eficacia a doxiciclina (2 administraciones/día).
- gonorrea no complicada.- resultados similares del *grepafloxacino* frente a cefixima en dosis única diaria.

Presenta una tolerancia similar a los fármacos de su grupo, siendo las reacciones adversas más frecuentes: náuseas/vómitos, sabor metálico, diarrea, dispepsia, insomnio, dolor de cabeza, prolongación del intervalo QT, etc. Sin embargo, la fototoxicidad que presenta es débil, así como tampoco hay descritos por el momento casos de artropatías características del grupo.

Debido a sus efectos debe ser utilizado con precaución en pacientes con alteraciones en el S.N.C. o psiquiátricos.

Como otras fluoroquinolonas, interacciona con iones metálicos (Mg, Ca, Al, Fe y Zn) formando quelatos y con teofilina, así como con fármacos que también presentan metabolismo por citocromo P<sub>450</sub>.

Se encuentra contraindicado en caso de hipersensibilidad, antecedentes de enfermedad tendinosa, insuficiencia hepática, niños y adolescentes en edad de crecimiento, embarazo y lactancia.

COSTE TRATAMIENTO/DÍA	Dosis (mg)	Pesetas
Grepafloxacino	400-600/24 h	624-869
Ciprofloxacino	250-750/12 h	(356-440)-(861-1310)*
Ofloxacino	200/12 h	315

(\*) = Debido a la amplia gama de precios, se ha calculado la presentación más cara y la más barata.

## CONCLUSIONES

El *grepafloxacino* es una fluoroquinolona más con eficacia comparable a otros antimicrobianos en las patologías para las que se encuentra indicado, con la comodidad de una sola dosis diaria, aunque con menor experiencia de uso. Las ventajas potenciales de amplio espectro y mayor perfil de tolerancia deben ser confirmados en estudios comparativos más amplios con los fármacos de su grupo (1, 11-14).

### IMI GLUCERASA

CEREZYME 200 U 40 U/ml vial 5 ml PVL: 123.750 Genzyme, BV

Con receta médica. Uso hospitalario.  
Grupo terapéutico: A16A.  
Potencial terapéutico: B.

La *imiglucerasa* es un análogo de la enzima humana beta-glucocerebrosidasa que se obtiene por técnicas de DNA recombinante a través de cultivos celulares de mamíferos. Fue desarrollada con el fin de evitar tanto los problemas de suministro y disponibilidad como de pureza de la alglucerasa que se obtiene de forma natural a partir del tejido placentario humano (fue la primera enzima autorizada para la enfermedad de Gaucher).

Presenta la misma indicación que la alglucerasa: tratamiento enzimático de sustitución a largo plazo en pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad de Gaucher tipo I y que muestren manifestaciones clínicamente significativas de la enfermedad (anemia, trombocitopenia, enfermedad ósea, hepato o esplenomegalia).

La enfermedad de Gaucher es una enfermedad congénita de carácter autosómico-recesivo; el tipo I es una forma no neuropática, frecuente, que cursa con organomegalia, alteración de los parámetros hematológicos y/o afectación ósea por acumulo de glucocerebrosido en macrófagos tisulares debido a la ausencia o déficit de la enzima glucocerebrosidasa.

Durante la infusión intravenosa de 1 hora, se alcanza el estado de equilibrio de actividad

enzimática a los 30 minutos, con una semivida de eliminación de 3.6-10.4 minutos.

La dosis debe individualizarse y basarse en las manifestaciones clínicas de cada paciente: dosis iniciales de 60 U/kg/2 semanas ha mejorado los parámetros hematológicos, viscerales y la afectación ósea, sin embargo dosis de 2.5 U/kg/3 veces/semana ó 15 U/kg/2 semanas mejoran la organomegalia y los parámetros hematológicos aunque no los óseos. El paciente debe ser vigilado y controlado cada 6-12 meses y tratado por personal especializado.

En un estudio paralelo, doble ciego y randomizado en el que se comparó la alglucerasa y la *imiglucerasa* en 30 pacientes con enfermedad de Gaucher tipo I, dosis de 60 U/kg/2 semanas durante 9 meses, la eficacia de ambos fármacos fue similar (en relación al aumento en los niveles de hemoglobina, recuento de plaquetas y disminución de la hepato y esplenomegalia), con la única diferencia en el desarrollo de anticuerpos antiglucocerebrosidasa (alglucerasa 40% vs *imiglucerasa* 20%) pero que no tuvo significación clínica. También se ha demostrado que se puede cambiar el tratamiento de alglucerasa a *imiglucerasa*.

Presenta buena tolerancia con reacciones adversas comparables a la alglucerasa y relacionadas preferentemente con la vía de administración (malestar, prurito, quemazón, etc.) así como algún caso de hipersensibilidad y raramente a nivel gastrointestinal (náuseas, vómitos, diarrea, etc.).

Está contraindicado en caso de hipersensibilidad al producto y utilizarse sólo cuando esté muy justificado en caso de embarazo o lactancia.

COSTE TRATAMIENTO/MES *	Dosis	Pesetas
Imiglucerasa	2,5 U/kg, 3 veces/semana	1.020.938
Alglucerasa	2,3 U/kg, 3 veces/semana	853.873

(\*) Se ha calculado para un individuo de 55 kg de peso, sin tenerse en cuenta la necesidad de desechar viales parcialmente empleados.

## CONCLUSIONES

La *imiglucerasa* es un nuevo fármaco para tratar la enfermedad de Gaucher tipo I, con una eficacia y perfil similar a la alglucerasa, con la ventaja de que al ser de origen recombinante se evita el riesgo teórico de contaminación vírica que presentaba esta última por ser de origen natural, así como mayor facilidad de obtención y como consecuencia mejor disponibilidad (1, 15, 16).

## LERCANIDIPINO

<b>LERCADIP</b>	10 mg 28 comp.	PVP: 3.076	Biohorm, S.A.
<b>LERZAM</b>	10 mg 28 comp.	PVP: 3.076	Pharmazan, S.A.
<b>ZANIDIP</b>	10 mg 28 comp	PVP: 3.076	Recordati Elmu, S.L.

Con receta médica. Aportación reducida.  
Grupo terapéutico: C01D2.  
Potencial terapéutico: C.

El *lercanidipino* es un nuevo antagonista del calcio perteneciente al grupo de las dihidropiridinas.

Se encuentra indicado para el tratamiento de la hipertensión esencial leve o moderada.

Como todos los fármacos del grupo, inhibe la entrada del calcio a través de los canales lentos del calcio de la membrana celular, sobre todo a nivel del músculo liso y cardíaco. Esta inhibición da lugar a una relajación del músculo liso vascular reduciéndose la resistencia vascular periférica y, como consecuencia se produce una disminución de la presión arterial. No produce efecto inotrópico negativo aunque sí una ligera taquicardia refleja.

Se absorbe bien por vía oral alcanzándose la C max a las 1.5-3 horas de su administración, presentando una baja biodisponibilidad debido a que presenta un extenso efecto de primer paso. Se excreta por orina y aunque su semivida de eliminación es de 2-5 horas, su actividad terapéutica permanece durante 24 horas debido a su elevada lipofilia.

La dosis recomendada es de 10 mg/día pudiendo incrementarse a 20 mg/día según respuesta del paciente, que se evalúa a las 2 semanas de comenzar el tratamiento (período que tarda en mostrarse el efecto antihipertensivo).

En los estudios clínicos doble-cego y controlados con placebo, el *lercanidipino* ha presentado mayor eficacia en términos de disminución de la presión diastólica en pacientes con hipertensión leve-moderada. Se ha comparado con distintos antihipertensivos en estudios doble-cego, controlados y paralelos, de 16 semanas de duración aunque con un pequeño número de pacientes: la eficacia de *lercanidipino* ha sido similar al atenolol, amlodipino y captoprilo pero inferior a nifedipino e hidroclorotiazida. También se ha visto que puede ser beneficiosa la asociación de *lercanidipino* a otros antihipertensivos (betabloqueantes, IECAs o diuréticos) en pacientes no controlados con un solo fármaco.

Sus reacciones adversas son similares a los fármacos del grupo, siendo dosis-dependientes. Entre ellas se citan las relacionadas con sus propiedades

vasodilatadoras: rubor, mareo, dolor de cabeza, taquicardia, astenia, palpitaciones y edema periférico.

Se encuentra contraindicado en caso de hipersensibilidad, embarazo, lactancia, insuficiencia hepática o renal grave, así como en determinadas patologías cardíacas. Debe utilizarse con precaución en pacientes con disfunción renal o hepática, no recomendando su uso en menores de 18 años.

No hay suficientes estudios que determinen sus interacciones, pero cabe esperar que sean similares al resto de dihidropiridinas: inhibidores e inductores del citocromo P450, antiarrítmicos clase III, benzodiazepinas, etc.

COSTE TRATAMIENTO/DIA	Dosis (mg) (*)	Pesetas
Lercanidipino	10-20	110-220
Nifedipino	30-120	96-252
Atenolol	50-100	18-27

(\*) = en hipertensión esencial.

## CONCLUSIONES

El *lercanidipino* es un nuevo antagonista del calcio con eficacia demostrada en la hipertensión leve-moderada, que no ha presentado ninguna ventaja clínica respecto a otras dihidropiridinas y antihipertensivos. Es un fármaco más dentro del amplio arsenal antihipertensivo existente (1, 17).

### LEVOFLOXACINO

TAVANIC	500 mg 10 comp.	PVP: 7.990	Hoechst Farma, S.A.
TAVANIC I.V. *	500 mg frasco 100 ml	PVL: 5.880	

Con receta médica. Aportación: 40%. (\*) = Uso hospitalario  
Grupo terapéutico: J03B.  
Potencial terapéutico: C.

El *levofloxacin* es otra nueva fluoroquinolona que ha sido autorizada por vía oral y parenteral. En sí es el enantiómero S del ofloxacin, que «in vitro» se ha mostrado 2 veces más potente.

Al igual que otras nuevas fluoroquinolonas, presenta un espectro antibacteriano más amplio respecto a las más antiguas; es activo frente a bacterias gram positivas (*Str. pneumoniae*, neumococos resistentes a penicilina, enterococos y *Stap. aureus*), gram negativas y determinados anaerobios.

Las 2 presentaciones se encuentran indicadas en procesos tales como: neumonía adquirida en la comunidad, infecciones complicadas del tracto

urinario (incluyendo pielonefritis) e infecciones de piel y tejidos blandos. La forma oral también presenta otras indicaciones: sinusitis aguda y exacerbación aguda de la bronquitis crónica.

Como todos los fármacos del grupo inhibe la replicación y transcripción del DNA bacteriano por bloqueo de la DNA girasa.

Se absorbe bien por vía oral alcanzando la Cmax a las 1-2 horas de su administración con una alta biodisponibilidad oral (99%). Se distribuye ampliamente en tejidos presentando un escaso metabolismo, eliminándose principalmente por orina. Su semivida de eliminación es de 6-8 horas.

La dosis oscila entre 250 mg/día ó 500 mg/1-2 veces/día dependiendo del tipo y gravedad de la infección, con una duración de tratamiento máxima de 14 días; en caso de la forma IV se debe administrar de forma lenta, siendo las dosis bioequivalentes con la forma oral. En caso de insuficiencia renal debe ajustarse según aclaramiento de creatinina.

Se han realizado diferentes ensayos clínicos no comparativos y comparativos en los distintos tipos de infección, evaluándose tanto la eficacia clínica como la bacteriológica:

- en neumonía adquirida en la comunidad. - el *levofloxacin* ha presentado una eficacia ligeramente superior, tanto clínica como bacteriológica, respecto a ceftriaxona, cefuroxima, eritromicina, doxiciclina y ofloxacin.
- en exacerbación aguda de bronquitis crónica. - el *levofloxacin* ha sido ligeramente superior a cefaclor y cefuroxima y respecto al ofloxacin la eficacia clínica fue ligeramente superior pero la bacteriológica resultó ser algo inferior.
- en sinusitis. - eficacia similar a amoxicilina/clavulánico.
- en ITU complicadas. - similar a ciprofloxacino y lomefloxacino en pielonefritis. Sin embargo en otras ITU complicadas el *levofloxacin* fue inferior a ofloxacin.

En todos estos estudios presentó un perfil de tolerancia similar al resto de fluoroquinolonas. Entre sus reacciones adversas más frecuentes se citan: náuseas, diarrea y elevación de enzimas hepáticos. Las reacciones neurológicas típicas de este grupo de fármacos (convulsiones, insomnio/somnolencia, cefalea, confusión, etc.) son poco frecuentes y suelen ocurrir en pacientes geriátricos; por el momento no han aparecido artropatías importantes pero no pueden descartarse.

Se encuentra contraindicado en caso de hipersensibilidad, epilepsia, niños y adolescentes menores de 18 años, embarazo y lactancia. Aunque es rara la fotosensibilidad, debe evitarse la excesiva exposición al sol.

Debe utilizarse con precaución en caso de insuficiencia renal o hepática, alteraciones en el S.N.C., así como el uso simultáneo de fármacos que afecten la secreción tubular renal (p.e. probenecid y cimetidina).

COSTE TRATAMIENTO/DIA	Dosis (mg)	Pesetas
Levofloxacino	250-500/24 h	400-799
Grepafloxacino	400-600/24 h	624-869
Ciprofloxacino	250-750/12 h	(356-440)-(861-1310) *
Ofloxacino	200/12 h	315

(\*) = Debido a la amplia variabilidad de precios.

## CONCLUSIONES

El *levofloxacino* es una nueva fluoroquinolona más que en los estudios comparativos ha mostrado una eficacia similar a otros antibióticos y quinolonas en las infecciones para las que se encuentra indicados, incluso ligeramente algo inferior a ofloxacino (aunque ello no tuvo ninguna significación clínica).

Aunque en principio las nuevas fluoroquinolonas tienen un mayor espectro antibacteriano, la elección del tratamiento antiinfeccioso vendrá determinado por factores de resistencia, toxicidad y coste (1, 14, 18-20).

### LORNOXICAM

ACABEL	4 mg 20 comp	PVP: 972	Grunenthal, S.A.
	30 comp	PVP: 1.376	
	8 mg 20 comp	PVP: 1.556	
	30 comp	PVP: 2.201	

Con receta médica. Aportación: 40%  
Grupo terapéutico: MO1A1.  
Potencial terapéutico: C.

El *lornoxicam* es un nuevo antiinflamatorio no esteroideo (AINE) perteneciente a la clase de los oxicams, que se ha autorizado sólo por vía oral. Es un 4-hidroxycarboxamida, estructuralmente relacionado con el piroxicam y el tenoxicam, de los que difiere por la sustitución en posición 6 de un grupo cloruro (se le conoce también como clortenoxicam).

Presenta 3 indicaciones autorizadas en el tratamiento del dolor:

- A corto plazo, en el dolor postoperatorio moderado (p.e. cirugía dental).

- Dolor asociado a lumbociática aguda, y
- Sintomático del dolor y la inflamación en la artritis reumatoide y osteoartritis.

Como todos los AINEs, presenta propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias. Inhibe la síntesis de prostaglandinas vía ciclooxigenasa sin inhibir la 5-lipoxigenasa. En estudios «in vitro» ha resultado ser más potente: en términos de analgesia que tenoxicam (100 veces), piroxicam (50 veces) y diflunisal (20 veces) y como antiinflamatorio respecto a tenoxicam y piroxicam (10 veces).

Se absorbe rápidamente (aunque la velocidad disminuye con el alimento) alcanzándose la Cmax a las 2-3 horas después de la administración oral. Se une en alto porcentaje (99%) a proteínas plasmáticas, siendo ampliamente metabolizado a nivel hepático por el citocromo P<sub>450</sub> transformándose en metabolitos inactivos que se excretan por vía renal y biliar. Se caracteriza, a diferencia de otros oxicams, por presentar una semivida de eliminación plasmática relativamente corta (3-5 horas).

La dosis debe ser individualizada y varía según la patología: en el tratamiento del dolor la dosis es de 8-16 mg/día y en la artritis reumatoide y osteoartritis de 12 mg/día; en ambos casos se administra la dosis repartida en 2-3 tomas y nunca se debe exceder de 16 mg/día. Sólo se reducirá en caso de alteración renal o hepática.

En los estudios randomizados, doble ciego y controlados con placebo, el *lornoxicam* ha presentado mayor eficacia que placebo en el alivio del dolor, tanto agudo como crónico. En dolor agudo se han comparado varias dosis de *lornoxicam* frente a ketorolaco, ibuprofeno (400 mg) y ácido acetilsalicílico (AAS- 650 mg) para el alivio del dolor después de cirugía oral y con diclofenaco (50 mg, 3 veces/día) en pacientes con lumbociática, presentando una eficacia similar. En el caso del dolor crónico (osteoartritis y artritis reumatoide) la eficacia, en términos del alivio del dolor y mejora de la discapacidad, ha sido similar a diclofenaco, naproxeno y piroxicam, en estudios de 4-12 semanas de duración.

En estos estudios la tolerancia del *lornoxicam* ha sido similar a otros AINEs, destacando las reacciones adversas a nivel gastrointestinal (dolor gástrico, náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia) que por el momento no han llegado a ser importantes (úlceras, hemorragias, etc.) aunque no pueden descartarse hasta que no haya estudios a más largo plazo.

Presenta numerosas contraindicaciones en términos generales: alergia o hipersensibilidad al *lornoxicam* u otros AINEs, trastornos hemorrágicos, úlcera péptica, alteración hepática o renal grave, trombocitopenia e



insuficiencia cardíaca graves, pacientes menores de 18 o mayores de 65 años, embarazo o lactancia.

Muchas de sus interacciones son similares a las de otros AINEs, entre ellas se citan: anticoagulantes o inhibidores de la agregación plaquetaria, sulfonilureas, otros AINEs, diuréticos, IECAs, litio, metotrexato, cimetidina, digoxina, así como inhibidores e inductores del citocromo P<sub>450</sub>.

COSTE TRATAMIENTO/DIA *	Dosis (mg)	Pesetas
Lornoxicam	12	138
Piroxicam	20	39
Diclofenaco	100	(28-38**)

(\*) = en artritis reumatoide/osteoartritis.

(\*\*) = en forma «retard».

## CONCLUSIONES

El *lornoxicam* es un nuevo AINE que, aunque presenta una mayor potencia analgésica y antiinflamatoria respecto a otros fármacos del grupo en estudios *in vitro*, esto no ha tenido ninguna relevancia clínica, presentando una eficacia similar respecto a los mismos. Por el momento no hay estudios a muy largo plazo, ni comparativos con otros oxicams por vía oral, por lo que se puede considerar un fármaco más dentro del amplio grupo de antiinflamatorios que no aporta ventajas (1, 21, 22).

### NARATRIPTAN

**NARAMIG** 2,5 mg 4 comp. PVP: 4.203 Glaxo Wellcome, S.A.  
6 comp. PVP: 6.303

Con receta médica. Aportación: 40%  
Grupo terapéutico: N02C.  
Potencial terapéutico: **B**.

El *naratriptan* es el tercer agonista selectivo, por vía oral, de los receptores 5-HT<sub>1</sub> de la serotonina, perteneciente al grupo de los denominados «triptanes», comercializado en España.

Su indicación autorizada es en el tratamiento agudo de la fase de cefalea en ataques de migraña con o sin aura.

Como los fármacos de su grupo, actúa de forma selectiva como agonista de los receptores 5HT<sub>1</sub> serotoninérgicos que intervienen en la contracción vascular y específicamente sobre los subtipos 1<sub>B</sub> y 1<sub>D</sub> que se encuentran presentes a nivel cerebral. La acción agonista sobre los receptores 5HT<sub>1B</sub> postsinápticos provoca la contracción de los vasos sanguíneos intracraneales, mientras que sobre los receptores

5HT<sub>1D</sub> presinápticos produce bloqueo en la liberación de neuropeptidos en las terminaciones del nervio trigemino inhibiendo la transmisión nerviosa. Ambas acciones contribuyen a su efecto antimigrañoso.

Se absorbe bien por vía oral alcanzando la C<sub>max</sub> a las 2-3 horas de su administración, aunque su comienzo de acción es lento. Presenta mayor biodisponibilidad oral que el sumatriptan, siendo más alta en mujeres (74%) que en hombres (63%), aunque esta diferencia no tiene significación clínica. Su unión a proteínas es baja (29%) y con una elevada lipofilia. Presenta un escaso metabolismo hepático, excretándose principalmente por orina (50% inalterada) con una semivida de eliminación prolongada de 6-7 horas.

La dosis es de 2.5 mg, administrándose una sola vez cuando ya se haya iniciado la crisis migrañosa y tan pronto como sea posible; si no es eficaz no debe utilizarse una 2ª. dosis para el mismo ataque.

Su eficacia en los ataques agudos de migraña ha sido demostrada en varios ensayos clínicos randomizados, doble-ciego, multicéntricos y controlados frente a placebo, donde se obtuvieron tasas de alivio del dolor de cabeza a las 4 horas superiores en el grupo tratado con *naratriptan* y además menor tasa de recurrencia. En tres ensayos doble ciego y paralelos, se ha comparado *naratriptan* con sumatriptan 100 mg. En uno de ellos, que incluyó 1222 pacientes, se utilizaron varias dosis de *naratriptan* frente a 100 mg de sumatriptan; para cada crisis el número de pacientes con recurrencia de dolor después del alivio inicial fue el 19% en el grupo tratado con 2.5 mg de *naratriptan* frente al 36% del grupo con 100 mg de sumatriptan, aunque el bienestar del paciente a las 24 horas fue similar. En otro estudio cruzado y comparativo de *naratriptan* (2.5 mg en dosis única) frente a sumatriptan (100 mg) en 253 pacientes con riesgo de recurrencias, la eficacia en respondedores con alivio del dolor de cabeza a las 4 horas fue similar en ambos grupos (76% *naratriptan* vs 84% sumatriptan) aunque el porcentaje de pacientes con recurrencia a las 24 horas fue estadísticamente superior en el grupo tratado con sumatriptan, y el perfil de efectos cardiovasculares fue mejor con *naratriptan*. No hay estudios comparativos directos con otros triptanes (p.e. zolmitriptan).

Presenta un perfil de reacciones adversas similar al sumatriptan, entre ellas se citan: malestar/fatiga, mareo, somnolencia, náuseas y vómitos.

Se encuentra contraindicado, al igual que el sumatriptan, en caso de hipersensibilidad, y pacientes con determinadas afecciones cardíacas (isquemia cardíaca, hipertensión no controlada, enfermedad

vascular periférica, etc.), antecedentes de accidente cerebrovascular, alteración hepática o renal grave. Se debe utilizar con precaución en caso de embarazo, lactancia y pacientes con probable enfermedad cardíaca no diagnosticada.

Presenta importante interacción clínica con los derivados ergotamínicos y con otros triptanes debido al efecto vasoconstrictor aditivo que se produce, por lo que deben transcurrir por lo menos 24 horas antes de cambiar de tratamiento; sin embargo, por el momento y a diferencia de los otros triptanes, no ha presentado interacción con los inhibidores de la monoamino-oxidasa (MAO)

COSTE TRATAMIENTO	Dosis (mg)	Pesetas
Naratriptan	2.5	1.051
Sumatriptan	100	2.431
Zolmitriptan	2.5	1.216

## CONCLUSIONES

El *naratriptan* es un nuevo antimigrañoso del grupo de los triptanes, con eficacia probada en los ataques agudos de migraña. Los triptanes son un nuevo grupo de fármacos considerados como una buena alternativa a los ataques agudos de migraña cuando los tratamientos convencionales han fracasado (analgésicos y derivados ergotamínicos) que en la actualidad se están introduciendo muchos, necesiándose más experiencia clínica y estudios comparativos entre ellos para poder determinar realmente el valor de cada uno. Por el momento la única ventaja del *naratriptan* es que es el más barato dentro de los fármacos de su grupo (1, 14, 23, 24).

### NEVIRAPINA

**VIRAMUNE** 200 mg 60 comp PVL: 35.391 Boehringer  
Ingelheim  
Inter. GmbH

Con receta médica. Uso hospitalario.  
Grupo terapéutico: J05A.  
Potencial terapéutico: C.

La *nevirapina* es un nuevo agente antirretroviral no nucleósido estructuralmente similar a las benzodiazepinas (derivado dipiridodiazepinona) y específico del VIH tipo1.

Está indicada para el tratamiento antirretroviral de los pacientes adultos infectados por el VIH-1 con inmunodeficiencia avanzada o progresiva, como parte de la terapia combinada.

Actúa por inhibición no competitiva y específica de la transcriptasa inversa del VIH-1. Se une directamente a la enzima provocando la rotura del punto catalítico de la misma bloqueando su actividad polimerasa, con lo que se impide la formación del DNA viral y, como consecuencia, se inhibe la replicación del virus. A diferencia de los otros análogos nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa, no requiere la triple fosforilación intracelular para actuar.

Después de la administración oral, la *nevirapina* se absorbe fácilmente sin afectarse por alimentos (biodisponibilidad > 90%) alcanzando la Cmax a las 4 horas de una dosis única de 200 mg; tras dosis múltiples, las Cmax parecen aumentar linealmente dentro del intervalo de dosis de 200-400 mg. Presenta un elevado volumen de distribución; atraviesa la placenta y se detecta en LCR y leche materna. La unión a proteínas plasmáticas es de alrededor el 60%. Sufre una amplia biotransformación hepática a nivel del citocromo P-450, dando lugar a metabolitos hidroxilados. La excreción es principalmente renal en forma de metabolitos conjugados; menos del 5% del fármaco se excreta de forma inalterada. La semivida de eliminación es de 22-84 horas (media: 40 horas).

La dosis es de 200 mg/día durante los primeros 14 días de tratamiento (riesgo de aparición de exantema) seguido de 200 mg 2 veces al día, en asociación con otros 2 agentes antirretrovirales como mínimo, a los cuales el paciente no haya sido expuesto previamente.

La mayor parte de la experiencia con *nevirapina* es en combinación con análogos nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa. La *nevirapina* ha sido evaluada tanto en pacientes sin tratamiento previo como en pacientes tratados previamente. En un ensayo multicéntrico, randomizado, doble ciego y controlado en 151 pacientes sin tratamiento previo, se comparó la combinación de *nevirapina*+ didanosina+ zidovudina frente a zidovudina+didanosina o zidovudina+*nevirapina*, obteniéndose una respuesta duradera de un año como mínimo con la terapia triple. La disminución de la carga viral fue mayor para la triple terapia que para la combinación de zidovudina+didanosina y ésta mayor que con zidovudina+*nevirapina*. En un estudio randomizado, doble ciego y controlado con placebo, se evaluó el tratamiento con *nevirapina*+didanosina+zidovudina en comparación con la combinación zidovudina+didanosina en 398 pacientes. En los pacientes tratados con la triple terapia se observó una mejoría significativa tanto en el ARN viral como en el recuento de CD4.

Existe poca información sobre la seguridad a largo plazo y la actividad de la *nevirapina* en combinación con otros agentes antirretrovirales. En la actualidad se

están llevando a cabo ensayos en los que se combina *nevirapina* con nelfinavir, estavudina o lamivudina y en pacientes en los cuales la terapia con inhibidores de la proteasa no es eficaz.

En ensayos en los que se estudia la aparición de resistencias a la *nevirapina*, se ha visto que ésta se produce muy rápidamente, aunque por el momento se desconoce su relevancia clínica. En cuanto a la aparición de resistencia cruzada a los otros agentes no nucleósidos también es rápida, mientras que con los agentes nucleósidos, los datos disponibles son limitados. La resistencia cruzada entre *nevirapina* y los inhibidores de la proteasa es improbable ya que las enzimas diana involucradas son diferentes.

La reacción adversa principal de la *nevirapina* es el exantema, que generalmente se presenta de forma leve a moderada. Se han descrito algunos casos de reacciones cutáneas graves que suponen riesgo para la vida de los pacientes (Síndrome de Steven-Johnson y raramente Necrolisis Epidérmica Tóxica). Produce anomalías de las pruebas funcionales hepáticas y en el período de postcomercialización se han declarado casos de hepatitis, ictericia colestática y un caso de disfunción hepática mortal.

Su administración está contraindicada en casos de hipersensibilidad significativa y en pacientes con fallo renal o hepático grave.

La *nevirapina* es inductor de enzimas metabólicas citocromo P-450 hepáticas. No se requieren modificaciones de las dosis de *nevirapina* cuando se administra con zidovudina, didanosina o zalcitabina. Puede producir alteración de las concentraciones plasmáticas de los inhibidores de la proteasa. Aunque su importancia clínica por el momento no es definitiva, se recomienda no administrar *nevirapina* con inhibidores de la proteasa (ya que en un estudio realizado en 31 pacientes, la *nevirapina* disminuyó de manera significativa la biodisponibilidad de saquinavir y en otros dos estudios realizados en 25 pacientes cada uno, disminuyó la biodisponibilidad de indinavir, pero no modificó de manera significativa la del ritonavir). No debe administrarse simultáneamente con ketoconazol. Puede disminuir las concentraciones plasmáticas de los anticonceptivos orales. Cimetidina y los antibióticos macrólidos aumentan las concentraciones mínimas de la *nevirapina*, mientras que rifabutina y rifampicina las disminuyen (no hay datos suficientes como para valorar si son necesarios ajustes de dosis, por lo que sólo se administrarán conjuntamente cuando estén claramente indicados).

COSTE TRATAMIENTO	Dosis (mg)	Pesetas
Nevirapina	200-400	590-1180
Estavudina	60-80	755-780
Lamivudina	350	834

## CONCLUSIONES

La *nevirapina* es otro nuevo agente antirretroviral no nucleósido del grupo de los inhibidores de la transcriptasa inversa (el sexto que se comercializa en España), que ha demostrado ser útil en el tratamiento de la infección por el VIH, pero solamente en terapias combinadas con otros 2 agentes nucleósidos, mejorando tanto la carga viral como el conteo de CD4. Por el momento no se han realizado estudios comparativos con los fármacos de su grupo, considerándose un antirretroviral más dentro del arsenal terapéutico (1, 25-27).

## PAMIDRONATO

<b>AREDIA</b>	15 mg 4 vial	PVL: 23.541	Novartis Farmacéutica, S.A.
	30 mg 4 vial	PVL: 46.750	
	60 mg 1 vial	PVL: 23.541	
	90 mg 1 vial	PVL: 33.630	

Con receta médica. Uso hospitalario.  
Grupo terapéutico: V03C.  
Potencial terapéutico: **A**.

El *pamidronato* es el sexto bifosfonato autorizado en España y el tercero indicado principalmente en hipercalcemias por tumores (junto al clodronato e ibandronato) que se administra por vía intravenosa (el etidronato por vía i.v. no está comercializado en España).

Las indicaciones autorizadas son: hipercalcemia inducida por tumor, enfermedad de Paget refractaria a otros tratamientos y metástasis ósea predominantemente lítica en cáncer de mama y en mieloma múltiple.

Es un bifosfonato de segunda generación que actúa, como los otros bifosfonatos, uniéndose a la hidroxiapatita ósea e impidiendo la resorción ósea por inhibición de la actividad osteoclástica.

Su farmacocinética no difiere de los otros fármacos de su grupo. Tras la administración i.v., el 20-55% de la dosis se recupera en orina a las 72 horas de forma inalterada. Aproximadamente un 50% de la dosis se retiene en tejidos calcificados siendo la proporción retenida en hueso independiente de la dosis y de la velocidad de infusión.

La dosis recomendada varía dependiendo de la patología a tratar administrándose por ciclos: metástasis óseas (90 mg/ciclo), enfermedad de Paget (180-210 mg/ciclo) e hipercalcemia (depende de los niveles de calcio sérico, oscila entre 60-90 mg/día en infusión única, junto a rehidratación).

En *hipercalcemia por tumor*: se han realizado tres ensayos clínicos randomizados comparando *pamidronato* con clodronato i.v., calcitonina s.c. y nitromicina. En ellos se observó una tasa mayor de pacientes que alcanzaron la normocalcemia en el grupo tratado con *pamidronato*, así como la actividad hipocalcémica fue más prolongada. En uno de estos estudios se comparó una infusión de 30 mg de *pamidronato*, 600 mg en infusión única de clodronato y 3 perfusiones diarias de 7.5 mg/kg/día de etidronato, siendo la media de duración de la normocalcemia de 4, 2 y 1.5 semanas respectivamente.

Las *metástasis óseas*, sobre todo las *líticas* suelen aparecer en el 80% de las pacientes con *cáncer de mama*. En dos de los estudios más amplios realizados en esta patología, controlados frente a placebo de 12 meses de duración, en mujeres con *cáncer de mama metastásico*, mostraron que la perfusión mensual de 90 mg de *pamidronato* disminuía, frente a placebo, la frecuencia global de acontecimientos relacionados con el esqueleto (nº de pacientes que necesitaron radiación, necesidad de cirugía) pero no hubo diferencias en las tasas de supervivencia. En el caso de *mieloma múltiple*, el único estudio en fase III, controlado frente a placebo en pacientes con al menos una lesión osteolítica, hubo menor porcentaje de pacientes que presentaron fracturas patológicas y dolor óseo que precisaran analgésicos en el grupo tratado con *pamidronato* (90 mg/día, cada 4 semanas) aunque tampoco hubo diferencias en cuanto a supervivencia global.

En la *enfermedad de Paget* no hay, por el momento, ensayos comparativos frente a los tratamientos estándar ni frente a placebo. Los estudios abiertos disponibles muestran que dosis totales medias de 180 mg en 2-3 días, consiguieron normalizar los marcadores biológicos (fosfatasas alcalinas, hidroxiprolina urinaria) que representan una mejoría en la evolución de la enfermedad. En estos estudios, los pacientes fueron heterogéneos en cuanto a gravedad y algunos que eran resistentes a tratamientos orales respondieron al *pamidronato*. En la enfermedad de Paget hay otros bifosfonatos eficaces por vía oral (etidronato y tiludronato) y la calcitonina, siendo el *pamidronato* (en infusiones de tres días) una buena alternativa cuando éstos han fracasado.

Las reacciones adversas más frecuentes descritas en varios años de utilización son: síndrome pseudogripal (fiebre, mialgias) de carácter reversible en el 35% de los pacientes, uveítis, escleritis e hipercalcemias.

COSTE TRATAMIENTO/CICLO*	Dosis (mg)	Pesetas
Pamidronato	60-90	23.541-33.630
Clodronato	300 x 3 días	8.000
Ibandronato	4	76.700

(\*) = en hipercalcemia.

## CONCLUSIONES

El *pamidronato* es un inhibidor de la resorción ósea que se ha autorizado en España posterior a otros bifosfonatos (ibandronato y tiludronato) más actuales a nivel internacional, por lo que no hay estudios comparativos con ellos. Presenta una ligera ventaja en cuanto eficacia en hipercalcemia inducida por tumor a la vez que puede ser una buena alternativa a nivel hospitalario para curas cortas de la enfermedad de Paget resistente a otros tratamientos (1, 28-30).

### REBOXETINA

NOREBOX 4 mg 20 comp. PVP: 2.499 Pharmacia Upjohn, S.A.  
60 comp. PVP: 7.102

Con receta médica. Aportación reducida.  
Grupo terapéutico: NO6A3.  
Potencial terapéutico: C.

La *reboxetina*, es un nuevo antidepresivo que se caracteriza por actuar selectivamente sobre la recaptación de noradrenalina. Es un derivado del alfa-ariloxi-bencilmorfolínico, (derivado bicíclico de la morfolina), estructuralmente relacionado con fluoxetina y viloxazina.

Está indicada en el tratamiento agudo de la depresión/depresión mayor y para el mantenimiento de la mejoría clínica en pacientes que han respondido inicialmente al tratamiento.

Posee un específico mecanismo de acción ya que es un inhibidor muy selectivo y potente de la recaptación de noradrenalina, la cual aumenta en el espacio sináptico modificándose la transmisión noradrenergica; presenta débil efecto sobre la recaptación de serotonina sin afectar la de dopamina. En estudios «in vitro» se ha visto que tampoco presenta afinidad por los receptores adrenérgicos ni muscarínicos, los cuales suelen estar asociados a efectos secundarios cardiovasculares, anticolinérgicos y sedantes.

Se absorbe bien por vía oral, con una biodisponibilidad media (60%) y C<sub>max</sub> a las 2 horas de su administración. Se une en un 97% a proteínas plasmáticas, presentando un extenso metabolismo hepático. Se excreta por orina, con una semivida de eliminación de unas 13 horas.

La dosis es de 4 mg 2 veces al día, pudiendo incrementarse a las 3-4 semanas según respuesta clínica hasta 10 mg/día, siendo la máxima 12 mg/día; en caso de insuficiencia hepática o renal la dosis debe reducirse a la mitad.

La *reboxetina* se ha comparado con desipramina, fluoxetina e imipramina en pacientes con depresión mayor, en estudios multicéntricos, controlados, de 4-8 semanas de duración, midiéndose la eficacia según la puntuación total en la Escala de Valoración de la Depresión de Hamilton (HAMD). En ellos el porcentaje de respuesta del grupo tratado con *reboxetina* fue similar a fluoxetina, ligeramente superior a desipramina y algo inferior a imipramina, aunque estas diferencias no fueron clínicamente relevantes. En estos estudios no se demuestra su teórico mejor perfil de tolerancia (por su gran selectividad) respecto a los otros tipos de antidepresivos.

Sus reacciones adversas más frecuentes (incidencia superior al 10%) son: sequedad de boca, estreñimiento, insomnio y aumento de la sudoración.

Se encuentra contraindicada en caso de hipersensibilidad, embarazo y lactancia; debido a la escasa experiencia clínica no se recomienda su uso en niños ni en ancianos y evitarse su administración junto a IMAO.

Debe de ser utilizada con precaución en caso de antecedentes de convulsiones y trastornos bipolares.

COSTE TRATAMIENTO/DIA	Dosis (mg)	Pesetas
Reboxetina	8	237
Fluoxetina	20	178
Imipramina	50-100	17-35

## CONCLUSIONES

La *reboxetina* es un nuevo antidepresivo con una gran selectividad por los receptores adrenérgicos, que le confiere unas características especiales respecto a los fármacos de su grupo como es una mejor tolerancia, la cual debe ser confirmada en estudios más amplios y comparativos con más antidepresivos. Por el momento es un fármaco más en el tratamiento de la depresión (1, 31).

## RIVASTIGMINA

<b>EXELON</b>	1,5 mg 28 caps.	PVP: 9.112	Novartis Europharm Limited
	56 caps.	PVP: 18.220	
	112 caps.	PVP: 36.442	
	3 mg 28 caps.	PVP: 9.565	
	56 caps.	PVP: 19.133	
	112 caps.	PVP: 38.265	
	4,5 mg 28 caps.	PVP: 9.951	
	56 caps.	PVP: 19.901	
	112 caps.	PVP: 39.802	
	6 mg 28 caps.	PVP: 10.251	
	56 caps.	PVP: 20.885	
	112 caps.	PVP: 41.769	
<b>PROMETAX</b>	1,5 mg 28 caps.	PVP: 9.112	Dr. Esteve S.A.
	56 caps.	PVP: 18.220	
	112 caps.	PVP: 36.442	
	3 mg 28 caps.	PVP: 9.565	
	56 caps.	PVP: 19.133	
	112 caps.	PVP: 38.265	
	4,5 mg 28 caps.	PVP: 9.951	
	56 caps.	PVP: 19.901	
	112 caps.	PVP: 39.802	
	6 mg 28 caps.	PVP: 10.251	
	56 caps.	PVP: 20.885	
	112 caps.	PVP: 41.769	

Con receta médica. Diagnóstico hospitalario.  
Grupo terapéutico: N07A.  
Potencial terapéutico: C.

*Rivastigmina* es el tercer anticolinesterásico autorizado, por procedimiento europeo centralizado, para el tratamiento sintomático de la enfermedad de Alzheimer (EA). La indicación aprobada de *rivastigmina* es el tratamiento sintomático de la EA de leve a moderadamente grave.

*Rivastigmina* es un inhibidor no competitivo de la acetilcolinesterasa, por lo que puede facilitar la neurotransmisión colinérgica, al retrasar la degradación de acetilcolina (Ach), liberada por neuronas colinérgicas intactas.

La absorción por vía oral de *rivastigmina* es buena, aunque se retrasa al administrarse con alimentos. Presenta una baja biodisponibilidad (36%) debido al efecto de primer paso hepático. Los niveles plasmáticos se incrementan en cirróticos e insuficiencia renal moderada, lo que obliga a una dosificación individualizada en estos grupos de pacientes. Su unión a proteínas plasmáticas es débil (40%) y atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica. Se metaboliza rápidamente, especialmente a nivel hepático a través de la hidrólisis mediada por la colinesterasa, excretándose principalmente por orina.

La dosis inicial de *rivastigmina* es de 3 mg/día (1,5 mg dos veces al día), pudiendo incrementarse paulatinamente (en períodos inferiores a 2 semanas) según la tolerancia del tratamiento. La dosis terapéutica de mantenimiento se considera entre 6 y 12 mg/día.

Los principales ensayos clínicos en fase III, son cuatro: randomizados y doble ciego, en grupos paralelos. De estos cuatro ensayos, se dispone de resultados finales (26 semanas de tratamiento) de tres de ellos, comprendiendo 2126 pacientes.

En dichos ensayos clínicos se incluyeron pacientes de ambos sexos con una edad media de 73 años, los cuales cumplían los criterios DSM-IV para la demencia de tipo Alzheimer. La mejoría de los síntomas se midió según diversas escalas validadas respecto a 3 áreas: función cognitiva, impresión clínica global del médico y actividad diaria.

En estos ensayos se han utilizado dosis de *rivastigmina* que varían de 1 a 12 mg/día. De los resultados obtenidos, se pueden destacar los siguientes aspectos relacionados con su eficacia clínica:

- En los pacientes tratados con dosis bajas (1-4 mg/día ó 3 mg/día), no se observaron diferencias estadísticamente significativas en relación con los criterios de eficacia establecidos (basados en ADAS.Cog, CIBIC-Plus y PDS). Solamente en un ensayo, y cuando los criterios fueron menos exigentes, se observó alguna diferencia.
- Las dosis de 6-12 mg/día si mostraron diferencias estadísticamente significativas en los parámetros y criterios utilizados para la evaluación de la eficacia clínica, aunque las puntuaciones medias de las escalas son muy próximas entre *rivastigmina* y placebo.
- En la agrupación de resultados de dos de estos tres ensayos (en los dos que hubo un ajuste de dosis progresivo), también fueron las dosis de 6-12 mg/día las que mostraron mayor eficacia. Esta eficacia se consideró moderada cuando se valoraron de forma conjunta las mejoras en las tres áreas analizadas (cognitiva, funcional y global), según los criterios de respuesta de la FDA para esta patología, en el conjunto de los tres ensayos hubo un 10% de respondedores con *rivastigmina* frente a un 6% de respondedores con placebo.
- Bajo distintos criterios de evaluación (según su nivel de exigencia), la proporción de pacientes que puede responder al tratamiento se encuentra entre el 2 y el 12 %.

No se dispone de ensayos comparativos con el resto de alternativas como son donepezilo y tacrina, por lo tanto, no se pueden establecer criterios claros de selección de un tratamiento u otro. No existe experiencia en demencias que no sean de tipo Alzheimer, por lo que

de nuevo se hace necesario disponer de un diagnóstico preciso basado en los protocolos de valoración específicos. Si bien existen algunos estudios en marcha, tampoco se dispone en este momento de experiencia en cuanto a una duración de tratamiento superior a 6 meses, por lo que este período es el que marca la valoración exhaustiva del beneficio real que está recibiendo el paciente con el tratamiento.

De los ensayos clínicos realizados con una duración de tratamiento de 26 semanas se puede concluir que la eficacia clínica de *rivastigmina* es muy modesta.

La incidencia de reacciones adversas de tipo colinérgico parece tener relación con el tiempo del tratamiento, existiendo más probabilidad de aparecer durante los tres primeros meses del mismo. Las más frecuentes se presentaron a nivel del aparato gastrointestinal (náuseas -más frecuente en mujeres, en los tres primeros meses de tratamiento y cuando se utilizan dosis superiores a 6-9 mg/día- y vómitos) diarrea, vértigo y las reacciones adversas de tipo psiquiátrico. También se ha observado una reducción de peso. Durante los ensayos clínicos no se han detectado efectos adversos hepáticos, que fueron motivo de la retirada de la tacrina en el mercado.

*Rivastigmina* no parece tener interacciones de relevancia clínica. Por su mecanismo de acción puede exacerbar los efectos de relajantes musculares tipo succinilcolina, así como de medicamentos colinomiméticos. Paralelamente puede reducir el efecto de los anticolinérgicos. No se han observado interacciones en los estudios específicos realizados con digoxina, diazepam, fluoxetina o warfarina.

COSTE TRATAMIENTO/28 DIAS	Dosis (mg)	Pesetas
Rivastigmina	6-12	10.251-20.885
Donepezilo	5-10	18.638-23.500
Tacrina	40-160	5.773-21.494

## CONCLUSIONES

En los ensayos clínicos de registro, *rivastigmina* ha demostrado tener un nivel de eficacia muy modesto sobre la función cognitiva y nivel funcional en pacientes con enfermedad de Alzheimer de tipo leve a moderado. La experiencia clínica mostrará si la eficacia clínica observada en estos ensayos clínicos se traduce en un beneficio clínico real en este grupo de pacientes.

El uso terapéutico de *rivastigmina* exige la introducción paulatina del tratamiento hasta llegar a

las dosis máximas eficaces que se toleren. También es necesario la evaluación periódica del beneficio terapéutico a dosis bajas, ya que éstas han mostrado una eficacia clínica muy reducida. Descartada la tacrina por su hepatotoxicidad, quedan dos fármacos (*rivastigmina* y *donepezilo*) para tratar los síntomas de la enfermedad de Alzheimer, sin diferencias significativas entre ellos (1, 14, 32).

**SILDENAFILO**

<b>VIAGRA</b>	25 mg 4 comp.	PVP: 6.010	Pfizer, S.A.
	50 mg 1 comp.	PVP: 1.754	
	4 comp.	PVP: 7.014	
	8 comp.	PVP: 14.029	
	100 mg 4 comp.	PVP: 8.512	
	8 comp.	PVP: 17.024	

Con receta médica. Excluida financiación.  
 Grupo terapéutico. GO4B.  
 Potencial terapéutico: A.

El *sildenafil* es un inhibidor de la fosfodiesterasa. Aunque es análogo estructural de la cafeína y otras bases xánticas, no deriva de la hipoxantina sino que es una pirazolopirimidina.

Su indicación aprobada es en el tratamiento de la disfunción eréctil (incapacidad para obtener o mantener una erección suficiente para una actividad sexual satisfactoria); sólo es eficaz si existe estimulación sexual.

El mecanismo fisiológico de la erección implica la liberación de óxido nítrico en los cuerpos cavernosos durante la estimulación sexual, el cual activa de forma muy selectiva una fosfodiesterasa (guanosina monofosfato cíclica -GMPc) que produce relajación del músculo liso en los cuerpos cavernosos del pene permitiendo la afluencia de sangre en los mismos. La fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) es la principal responsable de la degradación del GMPc en el cuerpo cavernoso; el *sildenafil* al inhibir este enzima incrementa los niveles de GMPc y como consecuencia se aumenta el flujo sanguíneo a este nivel favoreciéndose la erección.

Se absorbe bien por vía oral alcanzando la Cmax a las 0,5-2 horas de su administración, que disminuye si se administra con las comidas, con una biodisponibilidad del 40%. Se une en alta proporción a proteínas plasmáticas (96%), metabolizándose a nivel hepático a través del sistema citocromo P450. Presenta un metabolito activo, eliminándose ambos principalmente

en heces y algo por orina. La semivida de eliminación es de 3-5 horas.

La dosis recomendada es de 50 mg administrados una hora antes de la actividad sexual, pudiendo aumentar hasta un máximo de 100 mg según respuesta o disminuir a 25 mg; en caso de insuficiencia hepática o renal y en mayores de 65 años la dosis debe de reducirse a la mitad. No se debe administrar más de una vez al día.

Los 6 estudios principales presentados para su autorización, comprendieron 3.000 pacientes con disfunción eréctil de etiología psicogena, orgánica y mixta. Todos fueron doble-ciego, controlados con placebo y con una duración media de 3 meses. Se midió como variable principal el mantenimiento de una erección suficiente para mantener una relación sexual. En el análisis global de eficacia, el 75% de los pacientes mejoró con dosis de 50 mg y el 81-85% con dosis de 100 mg frente al 16-27% del grupo tratado con placebo. No se ha comparado con vasodilatadores por vía intracavernosa o local.

A las dosis terapéuticas, las reacciones adversas fueron moderadas y transitorias- siendo las más frecuentes: dolor de cabeza, enrojecimiento y dispepsia; aunque menos frecuente, cabe destacar también alteraciones visuales (percepción anormal de los colores y visión borrosa); en los 6 ensayos no ha aparecido ningún caso de priapismo. Debido a sus importantes efectos cardiovasculares y a las muertes producidas por esta causa en pacientes con alteraciones cardíacas, se debe vigilar su uso, que siempre debe ser bajo prescripción médica.

Se encuentra contraindicado en pacientes en tratamiento con nitratos (por potenciación del efecto hipotensor que puede resultar en muerte), hipotensión y en caso de antecedentes o factores de riesgo cardiovascular, hipersensibilidad, insuficiencia hepática grave y trastornos hereditarios y degenerativos de la retina.

Debe utilizarse con precaución en: deformaciones anatómicas del pene, antecedentes que predispongan al priapismo, trastornos hemorrágicos y ulcera péptica activa.

La cimetidina, eritromicina, ketoconazol e itraconazol inhiben el metabolismo del *sildenafil* aumentando su concentración plasmática; sin embargo la rifampicina aumenta su metabolismo con lo que se disminuye el efecto del *sildenafil*.

COSTE TRATAMIENTO (*)	Dosis (mg)	Pesetas
Sildenafil	50	1.754

(\*) = no puede compararse con ningún otro.

## CONCLUSIONES

El *sildenafil* es el primer fármaco por vía oral que se ha mostrado eficaz para el tratamiento de la disfunción eréctil, siempre que exista una estimulación sexual. Aunque el alprostadilo (y otros vasodilatadores por vía intracavernosa e intrauretral no autorizados en España) ya está indicado en esta disfunción, el *sildenafil* inicia una vía farmacológica nueva más cómoda para el paciente, por lo que puede considerarse de relativa importancia terapéutica. Por sus potenciales efectos adversos fatales en enfermos con antecedentes cardiovasculares (de los cuales se ha hecho amplio eco la prensa a nivel mundial) las precauciones de empleo deben cumplirse estrictamente y seguirse una estrecha farmacovigilancia. (1,14, 33, 34).

### TAZAROTENO

ZORAC	0.05%	15 g gel	PVP: 1.964	Allergan, S.A.E.
		60 g gel	PVP: 6.579	
	0.1%	15 g gel	PVP: 2.068	
		60 g gel	PVP: 6.925	

Con receta médica. Aportación: 40%  
Grupo terapéutico: D11A2.  
Potencial terapéutico: C.

El *tazaroteno* es un nuevo retinoide tópico de estructura tipo acetilénica que le confiere una alta selectividad sobre los queratinocitos de la piel (principales implicados en el proceso de la psoriasis).

Está indicado como tratamiento tópico de la psoriasis en placas de leve a moderada que afecta hasta un 10% de la superficie corporal.

Es un profármaco que rápidamente se transforma, por hidrólisis del grupo éster, en su forma activa «ácido tazaroténico».

Como otros derivados retinoides (tretinoína, calcipotriol) actúa sobre los receptores específicos del ácido retinoico (RAR) y selectivamente sobre los subtipos beta y gamma, produciendo cambios en la expresión génica. Ello se traduce en una disminución de la inflamación así como normalización en la diferenciación de los queratinocitos y reducción de la proliferación de estos últimos.

El *tazaroteno* se absorbe bien tras su administración tópica transformándose rápidamente en su forma activa, con absorción sistémica limitada (5%). Se elimina en heces y orina con una semivida de eliminación de aproximadamente 18 horas.

Se aplica 1 vez al día sobre las zonas afectadas, utilizando la concentración del gel (0.05 ó 0.1%) óptima según las circunstancias clínicas del paciente y el efecto que se quiera obtener. La duración del tratamiento es de unas 12 semanas.

En estudios doble-ciego y controlados con placebo, en pacientes con psoriasis en placa leve-moderada, después de 6-12 semanas de tratamiento, el *tazaroteno* ha sido más eficaz que placebo en términos de mejora del eritema, descamación y placas psoriásicas, con efecto mantenido 12 semanas después de interrumpir el tratamiento. Sólo hay un estudio publicado en el que se compara *tazaroteno* (1 vez/día) con fluocinonida (2 veces/día); después de 12 semanas de tratamiento, la reducción de las placas fue similar en ambos grupos, sin embargo la fluocinonida fue más eficaz en reducir el eritema y la descamación con menor efecto irritativo, aunque el efecto del *tazaroteno* fue más prolongado. También se ha visto en estudios que el *tazaroteno* presenta un efecto antipsoriásico aditivo con los corticosteroides tópicos.

Sus reacciones adversas son leves y están directamente relacionadas con su aplicación tópica, siendo las más frecuentes: eritema, prurito, sensación de quemazón e irritación cutánea. Debido a su escasa absorción sistémica no presenta efectos adversos a este nivel.

Se encuentra contraindicado en caso de hipersensibilidad, embarazo (por el posible aunque, improbable, riesgo teratógeno de los retinoides) y lactancia. No debe utilizarse para tratar psoriasis pustulosa o exfoliativa debido a la escasa experiencia de uso.

Se debe evitar el uso de otros medicamentos o cosméticos que causen irritación o deshidratación.

COSTE TRATAMIENTO (*)	Dosis (mg)	Pesetas
Tazaroteno	1 aplic/día	110-115
Fluocinonida	2 aplic/día	16
Calcipotriol	2 aplic/día	57

(\*) = Debido a la imposibilidad de establecer dosis en preparaciones tópicas, se ha calculado el coste por gramo de producto.

## CONCLUSIONES

El *tazaroteno* es un nuevo retinoide eficaz en la psoriasis en placa. A diferencia de otros tratamientos, es de aplicación única diaria con una duración de efecto prolongado después de interrumpir el tratamiento. Sin embargo en los escasos estudios



comparativos es menos eficaz que los corticosteroides aunque tiene efecto aditivo con ellos. Se necesita más experiencia clínica y estudios comparativos para establecer su lugar en el tratamiento tópico de la psoriasis (1, 35-37).

**TOPIRAMATO**

<b>TOPAMAX</b>	25 mg 60 comp.	PVP: 7.023	Janssen-Cilag, S.A.
	50 mg 60 comp.	PVP: 11.963	
	100 mg 60 comp.	PVP: 20.666	
	200 mg 60 comp.	PVP: 37.200	

Con receta médica. Aportación reducida.  
Grupo terapéutico. NO3A.  
Potencial terapéutico. **B.**

El *topiramato* es un nuevo antiepiléptico no relacionado estructuralmente con ningún fármaco de su grupo, ya que es un monosacárido sulfamato-sustituido derivado de la D-fructosa.

Se encuentra indicado como tratamiento concomitante, con otros antiepilépticos, en adultos y niños a partir de dos años con crisis epilépticas de inicio parcial, crisis asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut y crisis tónico-clónicas generalizadas, no controlados con otros fármacos antiepilépticos de primera línea.

Se caracteriza por presentar 3 acciones farmacológicas, debidas principalmente al grupo sulfamato, directamente relacionadas con su actividad anticonvulsivante: bloquea los canales de sodio (Na+ voltaje – dependientes), aumenta la actividad del ácido gamma-aminobutírico (GABA) sobre los receptores GABA<sub>A</sub> y reduce la activación de determinados receptores glutamato. También se ha visto que ejerce una ligera acción inhibitoria sobre la anhidrasa carbónica, de la que se desconoce su repercusión en el efecto antiepiléptico.

Se absorbe bien por vía oral alcanzando la C<sub>max</sub> a las 2-4 horas de su administración. Presenta una baja unión a proteínas plasmáticas (13-17%) y prácticamente no se metaboliza, excretándose inalterado por orina, con una semivida de eliminación de 19-23 horas.

Se administra en dosis de 200-400 mg/día dividida en 2 tomas, pudiendo incrementarse en 50 mg a intervalos semanales hasta un máximo de 800 mg/día; debido a que se elimina por hemodiálisis se deberá de administrar en estos casos una dosis adicional (aproximadamente la mitad de la dosis diaria); en niños la dosis oscila entre 5-9 mg/kg/día.

Se han realizado varios estudios doble-ciego y controlados con placebo en pacientes con crisis parciales refractarias al tratamiento convencional;

en ellos se vio que cuando se añadió *topiramato* al tratamiento se redujeron al menos en un 50% las crisis en un 50% de los pacientes. Se encuentra en estudio su uso en monoterapia con resultados alentadores, pero por el momento sólo se han realizado en un n.º. escaso de pacientes. Todavía no se ha realizado ningún estudio comparativo con otros antiepilépticos.

Es un fármaco bastante bien tolerado, destacándose sus reacciones adversas a nivel neuropsiquiátrico: vértigo, somnolencia, enlentecimiento psicomotor, nerviosismo, parestesia, ataxia; las alteraciones cognitivas en pacientes mayores son frecuentes, aunque leves y transitorias. Debido a su acción sobre la anhidrasa carbónica puede producir pérdida de peso y litiasis renal.

Se encuentra contraindicado en caso de hipersensibilidad; en embarazo y lactancia sólo se utilizará en caso especial cuando el beneficio justifique el posible riesgo.

Por lo general no ha presentado interacciones clínicamente significativas con otros antiepilépticos, aunque la fenitoína y la carbamazepina disminuyeron la concentración plásmatica de *topiramato* y éste a su vez disminuye la concentración plasmatica de estrógenos de los anticonceptivos orales.

COSTE TRATAMIENTO/DIA (*)	Dosis (mg)	Pesetas
Topiramato	200-400	620-1240
Gabapentina	900-1800	392-785
Lamotrigina	200-400	404-809
Tiagabina	15-30	401-802

(\*) =Se ha comparado con los antiepilépticos que presentan la misma indicación.

**CONCLUSIONES**

El *topiramato* es un nuevo antiepiléptico con demostrada eficacia en la epilepsia parcial refractaria y en el síndrome de Lennox-Gastaut (síndrome epiléptico de difícil tratamiento), con una relativa mejor tolerancia respecto a los fármacos de su grupo sin hemato ni hepatotoxicidad, pero con alteraciones cognitivas que limitan su uso y es más caro. Aunque es difícil establecer su lugar en el tratamiento de la epilepsia (campo que en los últimos años se han desarrollado un gran número de moléculas nuevas - gabapentina, tiagabina, lamotrigina, etc.) debido a la ausencia de estudios comparativos con otros antiepilépticos, puede considerarse una nueva alternativa útil para este tipo de epilepsias de difícil control (1, 38-41).

**TROVAFLOXACINO y ALATROFLOXACINO \***

<b>TROVAN</b>	200 mg	5 comp.	PVP: 4.344	Pfizer, S.A.
		7 comp.	PVP: 6.081	
<b>TROVAN IV *</b>	5 mg/ml	1 vial 40 ml	PVP: 8.397	Pfizer, S.A.
		1 vial 60 ml	PVP: 10.664	
<b>TURVEL</b>	200 mg	5 comp.	PVP: 4.344	Almirall – Prodesfarma, S.A.
		7 comp.	PVP: 6.081	

Con receta médica. Aportación: 40%

Grupo terapéutico: J03B.

Potencial terapéutico: C.

*Trovafloxacin* (oral) y su profármaco *alatrofloxacin* (intravenoso) son otras 2 nuevas fluoroquinolonas de amplio espectro con actividad antibacteriana similar al grepafloxacin. Es activo frente a neumococos (incluyendo los resistentes a penicilina) y otros patógenos respiratorios (*Chlamydia pneumoniae*, *Legionella* y *Mycoplasma*); in vitro es más activo frente a anaerobios que las otras nuevas fluoroquinolonas y tan activo como ciprofloxacino frente a *Pseudomonas aeruginosa*.

Tanto la forma oral como la I.V. se encuentran indicadas en el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos: neumonía de leve-grave (adquirida en la comunidad y nosocomial), inf. intrabdominales complicadas, inf. pélvicas agudas e inf. complicadas de la piel y tejidos blandos. También la presentación oral está indicada en otras infecciones como: exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica, sinusitis aguda, salpingitis, uretritis y cervicitis gonocócicas no complicadas y cervicitis por *Chlamydia*.

Su mecanismo de acción es similar a las otras fluoroquinolonas, inhibe las enzimas DNA girasa (que interviene en los procesos de replicación, transcripción y reparación del DNA bacteriano) y topoisomerasa IV (que actúa sobre la división del cromosoma bacteriano) presentando una acción bactericida.

El *trovafloxacin* se absorbe rápidamente por vía oral alcanzando la C<sub>max</sub> a las 1-2 horas de su administración y una biodisponibilidad oral del 88%. El *alatrofloxacin* se hidroliza rápidamente a *trovafloxacin* tras su administración intravenosa. Se distribuye ampliamente en tejidos con unión a proteínas plasmáticas en un 76%. Se metaboliza por conjugación, excretándose principalmente por bilis. Su semivida de eliminación es de aproximadamente 10-11 horas.

En los casos que se requiere tratamiento inicial intravenoso la dosis recomendada oscila entre 200-300 mg/día, pasando posteriormente a la vía oral en dosis de 200 mg/día. La duración del tratamiento depende del tipo de infección y de la gravedad de la

misma, aunque generalmente es de 7-14 días. No se requiere en ningún caso ajuste de dosis.

En los ensayos clínicos publicados con *trovafloxacin* y en los de dossier de registro, se ha comparado con otros antibióticos (claritromicina, ampicilina, amoxicilina, imipenem/cilastatina y amoxicilina/clavulánico), cefalosporinas (ceftriaxona, cefpodoxima, y cefaclor) y quinolonas (ciprofloxacino y ofloxacino) en distintos tipos de infección, presentando una eficacia clínica similar en cuanto a tasa de curación. Sin embargo no hay estudios comparativos directos con las otras nuevas fluoroquinolonas (levofloxacino y grepafloxacin) ni tampoco en infecciones resistentes a otros tratamientos antibióticos.

Sus reacciones adversas son leves y transitorias, similares a los fármacos de su grupo, entre ellas se cita: vértigo, náuseas/vómitos, diarrea y dolor de cabeza. La fotosensibilidad, la prolongación del intervalo QT, artropatías y tendinitis característicos de las fluoroquinolonas, aunque no han ocurrido por el momento con el uso del *trovafloxacin*, no pueden descartarse.

Se encuentra contraindicado en caso de hipersensibilidad, insuficiencia hepática grave, embarazo, lactancia, niños menores de 18 años y alteraciones tendinosas por quinolonas.

Debe utilizarse con precaución en caso de alteraciones psiquiátricas o del S.N.C. (epilepsia, convulsiones, etc.) y evitar una prolongada exposición al sol.

Los fármacos que contienen aluminio, magnesio o hierro, el sucralfato y morfina reducen la absorción del *trovafloxacin*.

COSTE TRATAMIENTO/DIA	Dosis (mg)	Pesetas
Trovafloxacin	200/24 h	869
Ofloxacino	200/12 h	315
Grepafloxacin	400-600/ 24 h	624-869
Ciprofloxacino	250-750/12 h	(356-440)-(861-1310) *

(\*) = Debido a la amplia variabilidad de precios.

## CONCLUSIONES

El *trovafloxacin* y el *alatrofloxacin* son otras 2 nuevas fluoroquinolonas, grupo de antimicrobianos que en la actualidad se encuentra en pleno desarrollo. Presentan la misma eficacia que los antibióticos de elección en las infecciones para las que están indicados, incluyendo las fluoroquinolonas más antiguas (ciprofloxacino, enoxacin) sin que por el

momento ofrezcan ninguna ventaja clínica (1, 14, 42, 43).

### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Drugdex Editorial Staff<sup>®</sup>. *Drugdex<sup>®</sup> Information System*. Micromedex Inc. Denver, Colorado.  
 \*\* Vol. 98 (1998). Drug Evaluation Monograph of: «Candesartan, Cefpirome, Grepafloxacin, Imiglucerase, Lercanidipine, Levofloxacin, Lornoxicam, Naratriptan, Nevirapine, Pamidronate, Rivastigmine, Tazarotene, Topiramate».  
 \*\* Vol. 99 (1999). Drug Evaluation Monograph of: «Brimonidine, Esmolol, Reboxetine, Sildenafil, Trovafloxacin».
2. Anon. Brimonidine: an alpha – 2 agonist for glaucoma. *Med Lett Drugs Ther* 1997; 39: 54-55.
3. Hussar DA-New drugs in 1996. *J Am Pharm Assoc* 1997; NS37: 226-227.
4. Meineke J, Feltkamp H, Hogeman A, Gun dert-Remy V. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of candesartan after administration of its pro-drug candesartan cilexetil in patients with mild to moderate essential hypertension a population analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 1997, 53:221-228.
5. Andersson OK, Neldan S. A comparison of the antihypertensive effects of candesartan cilexetil and losartan in patients with mild to moderate hypertension. *J Hum Hypertens* 1997; 11 (suppl2): S63-S64.
6. Anon. Medicaments commercialisés à l'hôpital: Cefpirome. *Rev Prescir* 1994; 14:623-624.
7. Wiseman LR, Lamb HM. Cefpirome. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy in the treatment of severe nosocomial infections and febrile neutropenia. *Drugs* 1997; 54:117-140.
8. Anon. Rayon des nouveautés: Brevibloc<sup>®</sup>: Esmolol. *Rev Prescir* 1991, 11:581-582.
9. Benfield P, Sorkin EM. Esmolol: a preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1987; 33: 392-412.
10. Anon. Esmolol. A short acting IV beta-blocker. *Med Lett Drugs Ther* 1987; 29:57-58.
11. Anon. Grepafloxacin – a new fluoroquinolone. *Med Lett Drugs Ther* 1998; 40:17-18.
12. Wagstaff AJ, Balfour JA. Grepafloxacin. *Drugs* 1997; 53:817-824.
13. Levien T, Baker DE. Grepafloxacin: review. *Hosp Pharm* 1998; 33:858-866.
14. P&T Quik<sup>®</sup> Editorial Staff. *P&T Quik<sup>®</sup> Information System*. Micromedex. Inc. Denver, Colorado.  
 \*\* Vol. 98 (1998). Report of: «Grepafloxacin, Levofloxacin Naratriptan».  
 \*\* Vol. 99 (1999). Report of: Rivastigmine, Sildenafil, Trovafloxacin.
15. Morales LE. Gaucher's disease: a review. *Ann Pharmacotherapy* 1996; 30:381-388.
16. Zimran A, Elstein D, Levy-Lahad E et al. Replacement therapy with imiglucerase for type I Gaucher's disease. *Lancet* 1995; 345:1479-1480.
17. Rimoldi E, Lumina C, Giunta L et al. Evaluation of the efficacy and tolerability of two different formulations of lercanidipine vs placebo after once- dialy administration in mild to moderate hypertensive patients. *Curr Ther Res* 1993; 54:248-253.
18. Davis R, Bryson HM. Levofloxacin: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy. *Drugs* 1994; 47:677-700.
19. Anon. Sparfloxacin and levofloxacin. *Med Lett Drugs Ther* 1997; 39:41-43.
20. Martin SJ, Meyer JM et al. Levofloxacin and sparfloxacin. New quinolones antibiotics. *Ann Pharmacother* 1998; 32:320-336.
21. Balfour JA, Fitton A, Barradell LB. Lornoxicam: a review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of painful and inflammatory conditions. *Drugs* 1996; 51:639-657.
22. Kidd B, Frenzel W. A multicenter, randomized, double-blind study comparing lornoxicam with diclofenac in osteoarthritis. *J Rheumatol* 1996; 23: 1605-1611.
23. Reddy P, Lee N. Focus on naratriptan: an oral 5-HT<sub>1</sub> receptor agonist for acute treatment of migraine. *Formulary* 1998; 33:521-533.
24. Mathew NT, Asgharnejad M et al. Naratriptan is effective and well tolerated in the acute treatment of migraine. *Neurology* 1997; 49:1485-1490.
25. Anon. Rayon des nouveautés: Névirapine en trithérapie anti HIV de seconde intention. *Rev Prescir* 1998; 18: 504-506.
26. Montaner JSG et al. A randomized, double-blind trial comparing combinations of nevirapine, didanosine, and zidovudine for HIV-infected patients: the INCAS Trial. *JAMA* 1998; 279:930-937.
27. D'Aquila RT et al. Nevirapine, zidovudine, and didanosine compared with zidovudine and didanosine in patients with HIV-1 infection. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; 124:1019-1030.

28. Ralston SH et al. Comparison of three intravenous biphosphonates in cancer associated hypercalcemia. *Lancet* 1989; i:1180.
29. Anon. Acide pamidronique intraveineux. *Rev Prescrip* 1998;18:179-182.
30. Anon. Pamidronate. *Med Lett Drugs Ther* 1992; 34:1.
31. Burrows GD, Marguire KP, Norman TR. Antidepressant efficacy and tolerability of the selective norepinephrine reuptake inhibitor reboxetine: a review. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (Supp14): 4-7.
32. Anón. Rayon des nouveautés.: Rivastigmine. *Rev Prescrire* 1999; 19:15-17.
33. Anon. Sildenafil: an oral drug for impotence. *Med Lett Drugs Ther* 1998; 40:51-52.
34. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H et al. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *New Engl J Med* 1998; 338: 1397-1404.
35. Foster RH, Brogden RN, Benfield P. Tazarotene. *Drugs* 1998; 55:705-711.
36. Anon. Tazaroteno y psoriasis. *PAM* 1998; 22:485-490.
37. Weinstein GD, Krueger GG, Lowe NJ et al. Tazarotene gel, a new retinoid for topical therapy of psoriasis: vehicle-controlled study of safety, efficacy and duration of therapeutic effect. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37:85-92.
38. Anon. Topiramato y epilepsia. *PAM* 1998; 22:386-391.
39. Anon. Topiramate: Add-on drug for partial seizures. *Drug Ther Bull* 1996; 34:62-64.
40. Anon. Topiramate: un appore dans les épilepsies partielles réfractaries. *Rev Prescrip* 1998; 18:575-578.
41. Langtry HD, Gillis JC, Dauvis R. Topiramate: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and clinical efficacy in the management of epilepsy. *Drugs* 1997; 54:752-773.
42. Haria M, Lamb HM. Trovafloxacin. *Drugs* 1997; 54:435-445.
43. Anon. Trovafloxacin. *Med Lett Drugs Ther* 1998; 40:30-31.

**NOTA:** En todas las evaluaciones se han utilizado las *Fichas Técnicas* de las especialidades autorizadas por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios del Mº de Sanidad y Consumo y, en algunos de ellos también los *Informes de Evaluación* realizados por la Subdirección General de Evaluación de Medicamentos de la misma Dirección General.