

Nuevos principios activos

Cuesta Terán MT¹
Martínez de la Gándara M²

DESIRUDINA

REVASC 15 mg 2 viales PVP: 9.642 Rhône-Poulenc Rorer, S.A.
10 viales PVP: 38.250

Receta médica. Diagnóstico hospitalario.
Grupo terapéutico: B01A2.
Potencial terapéutico: **B**.

Desirudina es un nuevo anticoagulante sintético, obtenido por técnica de DNA recombinante a través de cultivos de levadura. Su análogo natural es la hiru-dina. Este nuevo anticoagulante está constituido por una cadena polipeptídica de 65 aminoácidos.

La *desirudina* es un inhibidor de la trombina tanto la forma libre como la unida al coágulo. Actúa inhibiendo la agregación plaquetaria y la formación de fibrinógeno, careciendo de acción fibrinolítica.

Las indicación autorizada para la *desirudina* es en la prevención de trombosis venosa profunda (TVP) en pacientes sometidos a cirugía electiva de prótesis de cadera y rodilla.

Se administra en dosis de 15 mg dos veces al día por vía subcutánea, durante un periodo de tratamiento de 9 días (hasta un máximo de 12) o bien hasta que el paciente pueda caminar.

Sus características farmacocinéticas más importantes son una absorción completa con concentraciones máximas entre la 1ª y 3ª h desde la administración, siendo sus concentraciones plasmáticas y biodisponibilidad proporcionales a la dosis administrada. La eliminación es rápida, por vía renal, con una semivida plasmática corta.

En distintos ensayos clínicos, la *desirudina* se ha mostrado eficaz en la prevención de tromboembolismo venoso durante los días siguientes a la intervención de prótesis de cadera, sin que se disponga de experiencia clínica en prótesis de rodilla, la cual se asimila a la anterior.

En los dos ensayos clínicos comparativos uno frente a heparina no fraccionada y otro frente a enoxa-

parina se ha observado la eficacia de *desirudina*, así como su superioridad frente a estas dos alternativas:

- En el caso de la eficacia comparada con heparina, la incidencia de trombosis venosa profunda global se redujo del 34,2% con heparina (219 pacientes tratados con 5000 UI 3 veces al día) al 18,4% con *desirudina* (195 pacientes tratados a dosis de 15 mg dos veces al día), durante un periodo de tratamiento de 8 a 11 días.

- El estudio comparativo con enoxaparina también muestra una mayor eficacia de *desirudina*, con una incidencia de trombosis venosa profunda global del 25,5% para enoxaparina (802 pacientes tratados con 40 mg una vez al día) y un 18,4% para *desirudina* (785 pacientes tratados con 15 mg dos veces al día), esto significa una reducción del riesgo relativo de TVP global del 28% (12,8-40,6%) a favor de *desirudina*.

No se dispone de información en cuanto a eficacia y seguridad para periodos de tratamiento superiores a 12 días, por lo tanto la eficacia a medio y largo plazo aún no se conoce.

En cuanto a sus reacciones adversas, en los ensayos clínicos realizados hasta el momento, no se han observado diferencias relevantes entre *desirudina*, heparina y enoxaparina en cuanto a episodios hemorrágicos y aumento de las transfusiones o utilización de expansores del plasma. Únicamente los episodios hemorrágicos menores como hemorragias en el lugar de la inyección o hematomas parecen algo más frecuentes con *desirudina*.

Este aspecto no significa que *desirudina* esté exenta de la posibilidad de reacciones adversas, en la ficha técnica de la especialidad se incluye una información a este respecto que incluye una lista relevante de reacciones adversas que se pueden presentar con una incidencia igual o superior al 1%. Estas reacciones adversas están relacionadas con distintos aparatos y sistemas como pueden ser episodios hemorrágicos, reacciones adversas relacionadas con parámetros hematológicos (anemia, hipopotasemia), edema en miembros inferiores, fiebre, dolor y otros. No se ha observado la aparición de trombocitopenia y los casos de reacción

¹ Dirección General Farmacia y Productos Sanitarios.

² Agencia Española del Medicamento.

M.º Sanidad y Consumo. Madrid.

alérgica observados son de incidencia similar a los observados con heparina.

El uso de *desirudina* se encuentra contraindicado en pacientes con insuficiencia renal o hepática de carácter severo. En los casos de insuficiencia renal o hepática moderadas debe monitorizarse la actividad a través de tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa). En pacientes ancianos se ha observado un menor aclaramiento, sin embargo en este caso no deben reducirse las dosis ni llevar a cabo una monitorización dado que este aclaramiento disminuido no parece tener una importancia clínica relevante.

Desirudina debe utilizarse con gran precaución en pacientes con alto riesgo de hemorragia. En el caso de pacientes con riesgo elevado de hemorragia, disfunción hepática o renal moderada y/o uso concomitante con anticoagulantes orales debe de monitorizarse el TTPa.

En cuanto a las interacciones con otros medicamentos, éstas están relacionadas con aquellos que pueden incrementar el riesgo de hemorragia. Concretamente, no está recomendado el uso simultáneo con heparinas dado que sus efectos sobre el TTPa son sinérgicos. Debe utilizarse con precaución en el caso de uso simultáneo con AAS, AINEs y otros medicamentos que afecten a la agregación plaquetaria.

COSTE TRATAMIENTO/DIA	DOSIS	Pesetas
Desirudina	30 mg	7.650-9.642
Enoxaparina	40 mg	692-812
Heparina cálcica	15.000 UI	501-519

CONCLUSIONES

Desirudina es un nuevo anticoagulante inyectable que ha demostrado ser eficaz en la prevención de TVP en pacientes que se someten a cirugía electiva de prótesis de cadera en los ensayos clínicos realizados hasta el momento.

Es más eficaz que heparina y ligeramente superior a enoxaparina, frente a la cual se ha observado en los ensayos preliminares una reducción significativa de la incidencia de TVP, lo que representa una aportación relativa en cuanto a novedad terapéutica, sin que se conozcan en este momento su eficacia y seguridad para periodos de tratamiento superiores a 12 días o cuando el paciente se encuentra en su domicilio.

Las ventajas más destacables de la *desirudina* se centran en la eficacia superior observada, con un perfil

de seguridad similar, frente a otras alternativas existentes y los inconvenientes en el desconocimiento de su eficacia para la prevención de TVP para periodos de tratamiento superiores al tiempo que generalmente el paciente se encuentra hospitalizado.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- Eriksson BG y et al. A comparison of recombinant hirudin with a low-molecular-weight heparin to prevent thromboembolic complications after total hip replacement. *N Engl J Med* 1997; 337: 1329-1335.
- Eriksson BI, Ekman S, Kälebo P, Zachrisson B, Bach D, Close P. Prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement: direct thrombin inhibition with recombinant hirudin, CGP 39393. *Lancet* 1996; 347: 635-639.
- Imperiale TF, Sproff T. A meta-analysis of methods to prevent venous thromboembolism following total hip replacement. *JAMA* 1994; 271: 1780-1785.
- Hyers TM. Venous Thromboembolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1-14.
- Ficha técnica de la especialidad REVASC®. Mº Sanidad y Consumo. (1999)
- The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA). Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). European Public Assessment Report (EPAR): Revasc®.

IMIQUIMOD

ALDARA 250 mg crema al 5% 12 sobres PVP: 16.591 3M España, S.A.

Receta médica. Aportación: 40%.
 Grupo terapéutico: DO6D
 Potencial terapéutico: C.

El *imiquimod* es un principio activo inmunomodulador para aplicación tópica que representa una nueva clase de fármacos en el tratamiento de verrugas genitales. Su estructura deriva de la amino-imidazoquinolina.

Su indicación aprobada es en el tratamiento tópico de las verrugas genitales y perianales externas (condiloma acuminata) en pacientes adultos.

Es un modificador de la respuesta inmunitaria cuyo mecanismo de acción no se conoce del todo. Presenta una actividad antiviral y antitumoral indirectas que se cree debida a su capacidad de estimular la producción de citoquinas, incluyendo interferon alfa, factor de necrosis tumoral alfa y diferentes interleucinas, que son las que poseen la actividad antiviral y antitumoral. Se produce una afectación del DNA viral y, como consecuencia una disminución de virus del papiloma humano, principal res-

pensable del condiloma. Hay que tener en cuenta que su efecto no es curativo (como con la podofilotoxina) y no presenta acción antiviral directa pudiendo aparecer nuevas verrugas durante o después del tratamiento.

Debido a su aplicación tópica, su absorción sistémica a nivel dérmico es escasa, eliminándose menos del 1 % de la dosis administrada en heces y orina.

La crema debe aplicarse 3 veces por semana y permanecer en la piel de 6-10 horas. El tratamiento debe prolongarse hasta que desaparezcan las verrugas o durante un periodo máximo de 16 semanas.

La eficacia terapéutica del *imiquimod* se encuentra demostrada en los 5 estudios controlados (1 en fase II y 4 en fase III) todos ellos randomizados, doble-ciego, paralelos y controlados con placebo (vehículo) y algunos de ellos multicéntricos, que incluyeron un total de 1031 pacientes inmunocompetentes (627 hombres y 404 mujeres), con una duración máxima de tratamiento de 16 semanas. Las variables de eficacia fueron la desaparición completa y parcial de las verrugas durante el tratamiento. En todos ellos el *imiquimod* al 5% 3 veces por semana fue significativamente más eficaz que el vehículo y que el *imiquimod* al 1% comenzando sus efectos a las 4 semanas de tratamiento, obteniéndose los mejores resultados en mujeres (la media de tiempo de desaparición de verrugas fue 8 semanas en mujeres y 12 semanas en hombres). Por otro lado, el porcentaje de recurrencia en aquellos pacientes con desaparición completa de las verrugas, fue inferior con *imiquimod* al 5%. En cuanto a pacientes inmunocomprometidos, se ha evaluado la eficacia del *imiquimod* al 5% sólo en 1 estudio que incluyó 100 pacientes con infección HIV (97 hombres y 3 mujeres) siendo el *imiquimod* superior frente al vehículo pero inferior a la eficacia obtenida en pacientes inmunocompetentes.

No hay ningún estudio comparativo directo con otros tratamientos utilizados en caso de condiloma (podofilina, podofilotoxina, ácido tricloroacético, fluorouracilo tópico, electrodesecación, láser, etc.).

Es un fármaco bastante bien tolerado siendo sus principales reacciones adversas a nivel local: eritema, picor, sensación de quemazón y dolor en el lugar de aplicación.

Se encuentra contraindicado en caso de hipersensibilidad, no debiéndose utilizar en verrugas genitales internas (uretrales, intraanales, rectales, etc.), embarazo o lactancia. Debe utilizarse con precaución en pacientes menores de 18 ó mayores de 65 años debido a la escasa experiencia de uso.

No se conocen interacciones significativas pero debido a su escasa absorción sistémica, es improbable de que se produzcan.

COSTE / G DE PRODUCTO	DOSIS	Pesetas
Imiquimod	3v/semana	5.530
Podofilotoxina	6v/semana	791

CONCLUSIONES

El *imiquimod* es un principio activo que representa una alternativa en el tratamiento, por el propio paciente del condiloma acuminata. Aunque ha demostrado su eficacia en los ensayos clínicos frente a placebo no hay estudios comparativos directos con los tratamientos estándar (podofilotoxina, ácido tricloroacético, etc) aunque las recurrencias de las verrugas genitales son frecuentes después de todos los tratamientos.

Por último, con la podofilotoxina la experiencia es mucho más amplia además de ser bastante más barata.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- Drugdex® Editorial Staff. *Drugdex® Information System*. Micromedex Inc. Denver, Colorado Vol 101 (1999). Drug Evaluation Monograph of. "Imiquimod".
- Anon. Imiquimod for genital warts. *Med Lett Drugs Ther* 1997; 39: 118-119.
- Perry CM, Lam HM. Topical imiquimod: a review of its use in genital warts. *Drugs* 1999; 58:375-390.
- Ficha técnica e Informe de evaluación del ALDARA®. M^c Sanidad y Consumo (1999).

RIZATRIPTAN

MAXALT 10 mg	2 comp.	PVP: 2.869	Merck Sharp Dohme
	6 comp.	PVP: 8.607	
10 mg	2 liotabs	PVP: 2.869	
	6 liotabs	PVP: 8.607	

Receta médica. Aportación: 40%.

Grupo terapéutico: NO2C

Potencial terapéutico: C.

El *rizatriptan* es el cuarto agonista selectivo de los receptores 5-HT₁, de la serotonina autorizado en nuestro país. Al igual que el naratriptan y el zolmitriptan, pertenece a los denominados "triptanes de 2º generación" que en la actualidad, tras el éxito del sumatriptan (1º fárma-

co de este grupo), se encuentran en pleno desarrollo con el fin de ir mejorando el tratamiento de la migraña.

Al igual que los fármacos de su grupo su indicación autorizada es el tratamiento agudo de la fase de cefalea de las crisis de migraña con o sin aura.

Actúa como agonista sobre los receptores 5HT₁ de la serotonina y mas selectivamente sobre los subtipos 1B y 1D situados a nivel de los vasos sanguíneos intracraneales y de los nervios sensoriales del trigémino que los inervan. La activación de estos receptores produce vasoconstricción e inhibición de liberación de neuropeptidos bloqueándose la transmisión nerviosa; todo ello provoca una disminución de la inflamación en el tejido sensorial y una reducción del dolor, relacionados con su efecto antimigrañoso.

Presenta un perfil farmacocinético similar al zolmitriptan. Se absorbe rápidamente por vía oral alcanzando la C_{max} a las 1- 1.5 horas de su administración, con una biodisponibilidad media (45%). Presenta una baja unión a proteínas plásmaticas, metabolismo oxidativo por MAO-A, excretándose principalmente por orina, con una semivida de eliminación de 2-3 horas.

La dosis recomendada es de 10 mg, pudiendo administrarse en caso necesario una segunda dosis que debe separarse de la primera por lo menos 2 horas, siendo el máximo autorizado al día. La presentación "liotabs" se disuelve en la boca y no necesita la toma de líquido, aunque su absorción es más lenta.

La eficacia del *rizatriptan* en el tratamiento de la migraña, en dosis de 5 y 10 mg, se encuentra demostrada en 4 estudios multicentricos controlados frente a placebo en pacientes con migraña moderada-grave. La variable de eficacia fue el alivio del dolor a las 2 horas, siendo el porcentaje de pacientes que respondieron superior en los grupos tratados con *rizatriptan* y a la dosis de 10 mg, que en el grupo placebo.

En cuanto a estudios comparativos directos con otros "triptanes", solo hay un estudio publicado frente a sumatriptan patrocinado por el laboratorio y con sesgos en su diseño. En él se observo que el *rizatriptan* 10-20 mg era comparable, en términos del alivio completo del dolor, a sumatriptan 100 mg; y 40 mg de *rizatriptan* fue superior a 100 mg de *sumatriptan*, aunque con ésta última dosis la incidencia de reacciones adversas fue superior con *rizatriptan*.

No hay estudios comparativos directos con los otros dos triptanes; aunque comparando indirectamente con *rizatriptan* y *zolmitriptan* se ha visto un mayor porcentaje de pacientes con alivio del dolor a las 2 horas que con sumatriptan. Los porcentajes de recurrencia de los ataques son distintos según los estudios, no pudiéndose establecer conclusiones sobre este parámetro hasta que no haya estudios comparativos directos.

Entre sus reacciones adversas más frecuentes se citan astenia/fatiga, somnolencia, mareo y nauseas.

Como otros agonistas de la serotonina, el *rizatriptan* no debe utilizarse en pacientes con alteraciones cardiacas por la posibilidad de contracción de las arterias coronarias (hipertensión no controlada, enfermedad vascular periférica, vasoespasmo arterial coronario, enfermedad cardiaca isquémica, etc), insuficiencia hepática o renal grave, accidente cerebrovascular o administración simultánea con IMAO, otros agonistas 5HT, ó ergotamina. Se recomienda no utilizarlo en menores de 18 años y mayores de 65 años debido a que no hay experiencia de uso en estos grupos; en caso de embarazo o lactancia se recomienda precaución y uso solo cuando sea estrictamente necesario.

La concentración plasmática del *rizatriptan* aumenta al administrarse conjuntamente con IMAO y betabloqueantes debido a que presentan la misma vía metabólica.

COSTE TRATAMIENTO/DÍA	DOSIS (mg)	Pesetas
Rizatriptan	10	1.435
Sumatriptan	100	2.431
Zolmitriptan	2,5	1.216

CONCLUSIONES

El *rizatriptan*, al igual que los otros triptanes de 2ª generación, presenta un mejor perfil farmacocinético al compararlo con el sumatriptan (mayor biodisponibilidad, niveles plasmáticos terapéuticos más rápidos). Sin embargo, por el momento no hay estudios comparativos directos que nos permitan establecer las diferencias entre los triptanes, actualmente en pleno desarrollo por lo que la elección de uno u otro se orientara preferentemente en el coste.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- Drugdex® Editorial Staff. *Drugdex® Information System*. Micromedex Inc. Denver, Colorado. Vol 101 (1999). Drug Evaluation Monograph of: "Rizatriptan".
- P&T Quik® Editorial Staff. *P&T Quik® Information System*. Micromedex Inc. Denver, Colorado. Vol 101 (1999). Report of: "Rizatriptan".
- Teall J, Tuchman M, Cutler N et al. Rizatriptan (Maxalt®) for the acute treatment of migraine and migraine recurrence. A placebo - controlled outpatient study. *Headache* 1998; 38:281-287.
- Ferrari MD. Migraine. *Lancet* 1998; 351:1043-1051.
- Ficha técnica e Informe de evaluación de la especialidad MAXALT®. Mº Sanidad y Consumo (1999).

