

Nuevos principios activos

Cuesta Terán MT*
Martínez de la Gándara M*

DONEPEZILO

ARICEPT	5 mg 28 comp	PVP: 18.638	Pfizer, S.A.
	10 mg 28 comp	PVP: 23.500	

Con receta médica. Diagnóstico hospitalario. Aportación: 40%.

Grupo terapéutico: N07A.

Potencial terapéutico: **B**.

El *donepezilo* es un nuevo inhibidor sintético de la acetilcolinesterasa, con estructura piperidínica y el segundo fármaco autorizado en España para la enfermedad de Alzheimer (EA).

Su indicación autorizada es en el tratamiento sintomático de la demencia de Alzheimer de intensidad leve a moderada.

Inhíbe de forma selectiva, reversible y no competitiva la acetilcolinesterasa a nivel cerebral, produciéndose un aumento en la disponibilidad de la acetilcolina a nivel neuronal (la cual en estos pacientes se encuentra disminuida, siendo la responsable, en parte, de la pérdida de la memoria y de la función cognitiva). También presenta especificidad a nivel eritrocitario, siendo escaso a otros niveles como el intestinal, pulmonar y cardíaco.

Se absorbe bien a nivel gastrointestinal alcanzando la C_{\max} a las 3-4 h de su administración oral, a diferencia de la tacrina, la biodisponibilidad del *donepezilo* no se afecta por el alimento. Presenta una alta unión a proteínas plasmáticas (96%), metabolizándose a nivel hepático a través del sistema citocromo P₄₅₀, excretándose principalmente por orina. Su semivida de eliminación es de unas 70 h, superior a la de la tacrina y otros inhibidores de colinesterasa, lo que le permite una sola administración diaria.

La dosis inicial es de 5 mg/día, administrada por la noche, durante un mes para evaluar la respuesta del paciente, pudiendo incrementarse hasta 10 mg/día; no existe experiencia en tratamiento superior a seis

meses. No se requiere ajustar la dosis en insuficiencia renal o hepática ni en ancianos.

Existen tres ensayos clínicos relevantes realizados con *donepezilo*, incluyendo un total de más de 1.000 pacientes con EA de leve-moderada, siendo todos ellos controlados frente a placebo y doble-ciego, con una duración de 12-24 semanas y en dosis de 1, 3, 5 y 10 mg de *donepezilo*. En ellos se valoró la eficacia del *donepezilo* según distintos test de valoración de la función cognitiva y funcional (*ADAS-cog*=Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale, *CIBIC-plus*=Clinician's Interview Based Impression of Change plus caregiver input y la *MMSE*= Mini Mental Scale Examination) así como la calidad de vida del paciente.

En estos estudios el *donepezilo* mostró una eficacia moderada, aunque estadísticamente significativa en relación a placebo, mejorando las funciones cognitivas, desconociéndose por el momento si ello produce alguna mejora en el comportamiento, capacidad funcional y calidad de vida del paciente. Por otro lado y, al igual que la tacrina, no ha demostrado retrasar ni detener la enfermedad. No hay estudios a largo plazo ni tampoco comparativos con tacrina o con otros tratamientos utilizados en la EA; tampoco se ha ensayado en pacientes que no han respondido previamente a tacrina. Indirectamente la eficacia del *donepezilo*, en términos de la mejora en la función cognitiva, aunque moderada, es similar a la obtenida con tacrina, presentando una mejor tolerancia pero con una experiencia de uso menor.

Su tolerancia es buena, siendo sus reacciones adversas más frecuentes (incidencia superior al 5%): diarrea, náuseas, insomnio y dolores musculares. A diferencia de la tacrina, por el momento no se ha descrito ningún caso de hepatotoxicidad.

Se encuentra contraindicado en caso de hipersensibilidad a los derivados piperidínicos, embarazo y lactancia. Debe utilizarse con precaución en pacientes con alteración en la conducción cardíaca, enfermedad ulcerosa o en tratamiento con fármacos antiulcerosos, antecedentes de enfermedad asmática o pulmonar obstructiva crónica.

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

Los inductores enzimáticos (fenitoína, carbamazepina, o rifampicina) disminuyen los niveles plasmáticos del *donepezilo*, y los inhibidores del citocromo P₄₅₀ (ketoconazol y quinidina) los aumentan.

COSTE	TRATAMIENTO/DÍA	Dosis (mg)	Pesetas
	Donepezilo	5-10	666-839
	Tacrina	160	768

CONCLUSIONES

El *donepezilo*, al igual que la tacrina, ha demostrado una eficacia muy limitada en la EA leve-moderada en términos de mejora en la función cognitiva sin afectar la progresión de la enfermedad. Aunque por el momento no hay estudios comparativos, ni a largo plazo, presenta una serie de ventajas respecto a la tacrina como es la administración única diaria y una mejor tolerancia (no hepatotóxico) aunque su experiencia de uso es mucho menor.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Drugdex^R Editorial Staff. *Drugdex^R Information System*. Micromedex Inc. Denver, Colorado. (Vol.95; 1998). Drug Evaluation Monograph of «Donepezilo».
- Rho JP, Lipson LG. Donepezil: a reversible acetylcholinesterase inhibitor for the treatment of Alzheimer disease. *Formulary* 1997; 32: 677-684.
- Anon. Donepezil (Aricept^(R)) for Alzheimer's disease. *Med Letter on Drugs Ther* 1997; 39: 53-54.
- Anon. Donepezil for Alzheimer's disease?. *Drugs Ther Bull* 1997; 35: 75-76.
- Shintani EY, Uchida KM. Donepezil: an anticholinesterase inhibitor for Alzheimer's disease. *Am J Health-Syst Pharm* 1997; 54: 2805-2810.
- Ficha técnica de la especialidad ARICEPT^(R). Ministerio de Sanidad y Consumo (1998).

ILOPROST-trometamol

ILOMEDIN 0.067 mg 1 amp. 0.5 ml PVL: 10.123 Schering España, S.A.

Con receta médica. Uso hospitalario.

Grupo terapéutico: B01B.

Potencial terapéutico: D.

El *iloprost* es un análogo sintético de la prostaglandina I₂ (epoprostenol) derivado de la carbacilina que le confiere una mayor estabilidad química y metabólica.

Presenta una indicación muy específica como tratamiento de la tromboangitis obliterante avanzada (enfermedad de Buerger) con isquemia grave de las extremidades en los casos en los que no está indicada la revascularización.

Presenta las mismas propiedades farmacológicas que el epoprostenol como antiagregante plaquetario y vasodilatador. Aunque se desconoce su mecanismo de acción, se cree que su efecto se produce por alteración de los receptores plaquetarios por activación de la adenil-ciclasa que conlleva un aumento en los niveles del AMP-cíclico (AMP_c) afectándose la actividad de la fosfolipasa y los niveles de calcio citosólico. También se ha visto que presenta cierta actividad fibrinolítica, citoprotectora y efectos hemodinámicos (disminución de la resistencia vascular periférica y de la presión sanguínea).

A los 20 minutos del inicio de la infusión IV se obtiene la concentración plasmática en estado de equilibrio, disminuyendo rápidamente al interrumpir la infusión debido a que se metaboliza rápidamente por betaoxidación de la cadena carboxílica, excretándose principalmente por orina (70-80%) y en heces (20-30%). Presenta una semivida de eliminación de unos 30 minutos, más prolongada que la del epoprostenol que es de unos 3 minutos.

Debido a la dificultad de su manejo debe administrarse por personal cualificado, en centros sanitarios y bajo supervisión médica. La dosis debe individualizarse según tolerancia del paciente y 0.5-2 ng/kg/min durante 6 horas, no superando las 4 semanas de tratamiento, debido a que no hay experiencia de uso en períodos más largos. Se debe reducir la dosis en los casos de insuficiencia renal con diálisis y en cirrosis hepática.

La mayor parte de los ensayos clínicos realizados con *iloprost* se han orientado hacia el tratamiento de enfermedades vasculares periféricas como: isquemia grave de miembro inferior secundaria a enfermedad obliterante aterosclerótica periférica o angiopatía diabética, enfermedad de Raynaud y tromboangitis obliterante. En el primer caso en los pacientes tratados con *iloprost* se redujo el dolor en reposo y se favoreció la curación de las úlceras; esta mejora fue sostenida en el tiempo retrasándose la amputación del miembro. En el caso de la enfermedad de Raynaud, el *iloprost*

produjo una disminución en la frecuencia, intensidad y duración de los episodios isquémicos.

En la tromboangitis obliterante sólo hay un estudio publicado, doble-ciego que incluyó 133 pacientes, comparándose el *iloprost* IV (2ng/kg/min, 6 h/día) con el ácido acetilsalicílico oral (100 mg/día) durante un período de 28 días. Después de este período se observó que en el grupo tratado con *iloprost* se redujo el dolor y las lesiones tróficas en un mayor porcentaje de pacientes favoreciéndose la curación de las úlceras; tras el tratamiento se realizó un seguimiento de los pacientes viéndose que en el grupo que respondió al *iloprost* fue menor el número de pacientes que requirieron amputación.

Entre sus reacciones adversas más frecuentes se citan: rubefacción facial, cefalea y las producidas a nivel gastrointestinal (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, etc), generalmente relacionadas con la dosis pero que desaparecen al interrumpir el tratamiento.

Se encuentra contraindicado en caso de hipersensibilidad, embarazo, lactancia, en patologías en las que el riesgo de hemorragia es importante y en diversas patologías cardíacas. Aunque clínicamente no han aparecido interacciones importantes, por su acción farmacológica teóricamente puede interactuar con heparina, anticoagulantes orales e inhibidores de la agregación plaquetaria.

COSTE TRATAMIENTO

Es el primer fármaco autorizado para esta indicación tan específica por lo que no puede compararse con ningún otro.

CONCLUSIONES

La tromboangitis obliterante es una enfermedad poco frecuente e importante para la que no hay un tratamiento médico eficaz, sólo sintomático; cursa con lesiones vasculares progresivas que conllevan aumento de las zonas isquémicas desencadenando la amputación del miembro afectado. Aunque sólo se dispone de un ensayo clínico con *iloprost*, éste ha demostrado su eficacia en la reducción del dolor favoreciendo la curación de las lesiones tróficas, siendo el primer fármaco con esta indicación aprobada. Sin embargo se necesitan más estudios que

lo confirmen así como determinar su eficacia en otras patologías vasculares.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Drugdex^R Editorial Staff. *Drugdex^R Information System*. Micromedex Inc. Denver, Colorado. (Vol.96; 1998). Drug Evaluation Monograph of «Iloprost».
- Anon. *Rayon des nouveautes*: Ilomedine^(R): iloprost. *Rev Prescrir* 1993; 13: 188-189.
- Grant SM, Goa KL. Iloprost: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in peripheral vascular disease, myocardial ischaemia and extracorporeal circulation procedures. *Drugs* 1992; 43: 889-924.
- Ficha técnica de la especialidad ILOMEDIN^(R). Ministerio de Sanidad y Consumo (1998).

IRBESARTAN

KARVEA	75 mg 28 comp	PVP: 4.211	Bristol-Myers, S.A.E.
	150 mg 28 comp	PVP: 4.674	
	300 mg 28 comp	PVP: 6.309	
APROVEL	75 mg 28 comp	PVP: 4.211	Sanofi Winthrop, S.A.
	150 mg 28 comp	PVP: 4.674	
	300 mg 28 comp	PVP: 6.309	

Con receta médica. Aportación reducida.

Grupo terapéutico: C02E.

Potencial terapéutico: C.

El *irbesartan* es un antagonista selectivo del receptor de la angiotensina II (tipo AT₁).

Actúa antagonizando, de forma selectiva, competitiva y reversible, los receptores AT₁ bloqueando todas las acciones de la angiotensina II, con independencia del origen o la vía de síntesis de ésta; como consecuencia de este antagonismo se producen incrementos en los niveles plasmáticos de renina y angiotensina II y disminución en la concentración plasmática de aldosterona. Los niveles séricos de potasio no se modifican significativamente a las dosis recomendadas en monoterapia. No requiere activación metabólica para ser activo

Se encuentra indicado en el tratamiento de la hipertensión esencial.

Reduce la presión arterial con un cambio mínimo de la frecuencia cardíaca, siendo la magnitud del efecto antihipertensivo dosis-dependiente para dosis

únicas diarias. El efecto reductor de la presión arterial se mantiene al menos durante 24 horas, alcanzándose el efecto máximo al cabo de 4-6 semanas del inicio del tratamiento.

Se absorbe rápidamente después de la administración oral alcanzando la $C_{m\max}$ a las 2 horas. Se une a proteínas plasmáticas en 90% y se metaboliza en el hígado a metabolitos inactivos, eliminándose por vía biliar y en menor medida por vía renal. *Irbesartan* no es un profármaco por lo que no requiere biotransformarse para ser activo. Los parámetros farmacocinéticos no se ven alterados significativamente en pacientes ancianos o con insuficiencia renal o hepática.

La dosis usual es de 150 mg una vez al día, pudiéndose aumentar hasta un máximo de 300 mg día, por encima de la cual no se obtiene mayor efecto. En pacientes no controlados se puede administrar una dosis de 300 mg/día o añadir otros agentes antihipertensivos, en concreto diuréticos tipo tiazida, ya que presentan un efecto aditivo (p.e. hidroclorotiazida). Se podría considerar el inicio de la terapia con dosis de 75 mg, especialmente en pacientes en hemodiálisis y en ancianos de más de 75 años.

En los ensayos clínicos controlados con placebo el *irbesartan* se mostró eficaz en el tratamiento de la hipertensión leve-moderada. La eficacia mostrada en términos de disminución de la presión arterial, en estudios comparativos con otros agentes antihipertensivos (enalapril, atenolol, nifedipino, hidroclorotiazida y losartan) con una duración de 8 a 24 semanas, fue similar.

Presenta una buena tolerancia, mostrando en los ensayos clínicos un perfil de efectos adversos similar al placebo, siendo la reacción adversa más frecuente la cefalea; otras incluyen infecciones del

tracto respiratorio superior, dolor musculoesquelético, vértigo y fatiga. Debido a su mecanismo de acción la incidencia de tos es mucho menor que con los IECAs.

Está contraindicado en caso de hipersensibilidad a alguno de los componentes de la formulación, embarazo y lactancia. No se recomienda su uso en los pacientes con hiperaldosteronismo primario, ya que generalmente éstos no responden al tratamiento con fármacos antihipertensivos que actúan por inhibición del sistema renina-angiotensina.

COSTE TRATAMIENTO/DÍA	Dosis (mg)	Pesetas
Irbesartan	150-300	166-332
Losartan	50-100	167-334

CONCLUSIONES

El *irbesartan* es el tercer antagonista de la angiotensina II autorizado en España (después del losartan y valsartan) que por el momento no presenta diferencias significativas respecto a ellos en términos de eficacia y seguridad.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Drugdex^(R) Editorial Staff. *Drugdex^(R) Information System*. Micromedex Inc. Denver, Colorado. (Vol. 95; 1998). Drug Evaluation Monograph of «Irbesartan».
- Gillis JC, Markham A. Irbesartan: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in the management of hypertension. *Drugs* 1997; 885-902.
- Fichas técnicas de las especialidades KARBEA^(R) y APROVE^(R). Ministerio de Sanidad y Consumo (1998).

NOTA INFORMATIVA.— Este boletín se encuentra ya disponible en *Internet* a partir del volumen 22 (1998) dentro de la página del M^o de Sanidad y Consumo – Farmacia – Información de medicamentos, con la siguiente dirección:

www.msc.es/farmacia/infmedic/f_infmedic.htm