

Nuevos principios activos

Cuesta Terán MT*

BRINZOLAMIDA

AZOPT 10 mg/día 50 ml col PVP: 2.314 Alcón Cusi, S.A.

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

La *brinzolamida* es un nuevo inhibidor de la anhidrasa carbónica, tieno-tiazina -6 sulfonamida, relacionada estructuralmente con la dorzolamida.

Se encuentra indicada para reducir la presión intraocular en caso de hipertensión ocular o glaucoma de ángulo abierto en monoterapia en pacientes que no responden o están contraindicados los betabloqueantes, o bien como terapia coadyuvante a los mismos.

Actúa inhibiendo la isoenzima II de la anhidrasa carbónica que se encuentra principalmente en el cuerpo ciliar del ojo regulando la producción de humor acuoso con lo que se disminuye su secreción y como consecuencia se reduce la presión intraocular.

Se absorbe poco tras su aplicación tópica, no detectándose niveles en plasma sino en eritrocitos, se elimina de forma inalterada por orina.

La dosis es de 1 gota 2 veces al día en el ojo afectado pudiendo aumentarse, según respuesta, hasta 3 veces/día.

La *brinzolamida* 2 ó 3 veces al día ha demostrado su eficacia en disminuir la presión intraocular en varios estudios clínicos obteniendo mejores resultados y tolerancia al aplicarse 2 veces al día; asociada a timolol favorece la disminución de la presión intraocular de este último.

En un estudio cruzado, doble ciego, multicéntrico de 3 meses de duración en 572 pacientes con glaucoma de ángulo abierto, la *brinzolamida* 1% aplicada 2-3 veces/día se comparó con dorzolamida 2% 3 veces/día y con timolol 0,5% 2 veces/día como fármaco

estándar de referencia. La eficacia de estos fármacos en términos de reducción de la presión intraocular fue estadísticamente similar, aunque la tolerancia fue distinta con una mayor incidencia de molestias oculares tipo irritativo –sensación de quemazón y picor– con dorzolamida, (16,4% dorzolamida vs 3-3,5% *brinzolamida*) mientras que con la *brinzolamida* aparecieron más casos de visión borrosa y anomalías en el gusto (4,2% dorzolamida vs 7,7% *brinzolomida*)

Otro estudio controlado con placebo comparó la eficacia de la asociación *brinzolamida*/betaxolol frente a dorzolamida/timolol en 25 sujetos sanos, en términos de disminución de humor acuoso y presión intraocular, obteniéndose mejores resultados en la 2ª asociación a las 24 horas de su aplicación.

Las reacciones adversas son leves y transitorias siendo las de mayor incidencia en los ensayos clínicos: visión borrosa y alteraciones del gusto.

Se encuentra contraindicado su uso en caso de hipersensibilidad a sulfamidas, insuficiencia renal grave y acidosis hiperclorémica, debiendo utilizarse con precaución en caso de insuficiencia hepática o renal de leve a moderada, glaucoma de ángulo estrecho agudo y se administra junto a otros inhibidores de la anhidrasa carbónica. Debido a la ausencia de datos se desaconseja su uso en embarazo y lactancia.

COSTE TRATAMIENTO/DÍA*	Dosis (nº de gotas)	Pesetas
Brinzolamida	2 - 3	46 - 69
Dorzolamida	3	66
Timolol	2	(11 - 17)**

(*) = Coste calculado para un ojo afectado, considerando que 1 gota = 0,05 ml.

(**) = Intervalo por variabilidad de precios.

CONCLUSIONES

La *brinzolamida* es un nuevo inhibidor de la anhidrasa carbónica con eficacia similar a fármacos de su grupo u otros indicados en el tratamiento del glaucoma, que por el momento no ha demostrado ninguna ventaja frente a los mismos siendo un fármaco más en el tratamiento de esta patología.

(*) Dirección Gral. Farmacia y PS. Mº Sanidad y Consumo.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- *Drugdex® Drug Evaluations*. Micromedex Healthcare Series. Inc. Vol. 107 (2001).
- Anon. Brinzolamide - a new topical carbonic anhydrase inhibitor for glaucoma. *Med Lett Drug Ther* 1998; 40: 95-96.
- Brubaker RF, Ingram CJ, Schoff EO, Nau CB. Comparison of the efficacy of betaxolol-brinzolamide and timolol - dorzolamide as suppressors of aqueous humor flow in human subjects. *Ophthalmology* 2000; 107: 283-287.
- Ficha Técnica AZOPT®. AEM/EMEA. Mº Sanidad y Consumo (2.000).

CELECOXIB

CELEBREX 200 mg 30 caps. PVP: 6.727 Monsanto España, S.A.

Con receta médica. Aportación: 40%
Grupo terapéutico: M01A1.
Potencial terapéutico: C.

El *celecoxib* es un nuevo antiinflamatorio no esteroideo (AINE) inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2, siendo el segundo representante del grupo de fármacos denominados «coxibs» que se autoriza en España (el 1º fué el rofecoxib).

Presenta una estructura química de bencenosulfonamida no relacionada con ningún otro AINE.

Se encuentra indicado para el alivio sintomático en el tratamiento de la artrosis o de la artritis reumatoide.

Como todos los AINEs inhibe la síntesis de prostaglandinas inhibiendo la enzima «ciclooxigenasa» pero de forma selectiva su isoenzima-2, (COX-2) principal responsable del proceso inflamatorio. Al no inhibir la COX-1, principal responsable de la protección de la mucosa gástrica, en principio se pueden evitar muchos de los efectos secundarios gastrointestinales característicos de los AINEs, aunque estos no pueden descartarse.

El *celecoxib* se absorbe rápidamente por vía oral alcanzando la Cmax a las 2-3 horas de su administración, disminuyendo su absorción 1-2 horas si se toma con alimentos. Se une en un 97% a proteínas plasmáticas distribuyéndose ampliamente por los tejidos. Se metaboliza en hígado a través del enzima CYP-2C9, eliminándose en orina y heces; su semivida de eliminación es de 11 horas aproximadamente.

La dosis recomendada es de 200 mg/día en el caso de artrosis y de 200-400 mg/día en la artritis reumatoide; por su metabolismo se debe reducir esta dosis

en ancianos y en pacientes con insuficiencia hepática de leve-moderada.

La eficacia y seguridad del *celecoxib* en el tratamiento de la osteoartritis o de la artritis reumatoide ha sido estudiada en numerosos ensayos clínicos, la mayoría randomizados, doble ciego y controlados con placebo, de duración variable entre 2-24 semanas en un total de más de 5000 pacientes. Algunos de estos ensayos han sido comparativos, evaluándose dosis de 50-800 mg/día de *celecoxib* frente a fármacos control como diclofenaco 75 mg 2 veces/día, naproxeno 500 mg 2 veces/día ó ibuprofeno 800 mg 3 veces/día. En ellos las dosis de 100-200 mg 2 veces/día de *celecoxib* ha mostrado una eficacia comparable a los fármacos de referencia con menor incidencia de dispepsia, dolor abdominal y úlceras endoscópicas, sin efectos significativos en la función plaquetaria, aunque sí efectos renales como los otros fármacos. En cuanto a la incidencia de úlceras gastroduodenales, ésta fue inferior en los grupos tratados con *celecoxib* frente a los tratados con los fármacos de referencia, aunque se necesitan estudios a más largo plazo que permitan establecer una evidencia clínica a este respecto.

También cabe señalar que por el momento no hay estudios comparativos con fármacos que compartan su mecanismo de acción, preferente frente a la COX-2 como son: rofecoxib, meloxicam y posiblemente nimesulida.

Entre sus reacciones adversas más frecuentes se citan: dolor de cabeza, dispepsia, infecciones del tracto respiratorio superior, diarrea y dolor abdominal.

Se encuentra contraindicado su uso en varias situaciones clínicas, tales como: hipersensibilidad a sulfonamidas o reacciones alérgicas a otros AINEs, insuficiencia hepática o renal graves, úlcera péptica activa o hemorragia gastrointestinal, embarazo, lactancia y niños.

Debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad gastrointestinal, alteraciones cardíacas, insuficiencia renal o hepática.

Aunque no afecta la función plaquetaria deberá monitorizarse su uso en caso de administración simultánea con fármacos que actúan sobre la coagulación (anticoagulantes orales u otros AINEs). Puede incrementarse su concentración con zafirlukast, fluconazol o fluvastatina ya que estos fármacos inhiben el CYP-2C9; asimismo el *celecoxib* inhibe la actividad del CYP-2D6 aumentando las concentraciones plasmáticas de algunos beta- bloqueantes, antidepresivos y antipsicóticos.

Dada la novedad de los denominados «coxibs» y sus características de eficacia, seguridad y coste, se

estableció un grupo de trabajo (Sociedad Española de Reumatología y la de Medicina Familiar y Comunitaria, Instituto de Salud Carlos III y la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios) que elaboró un documento informativo en el que se establecieron unas recomendaciones de uso hasta que se conozcan más ampliamente otros aspectos de estos fármacos en el tratamiento de estas patologías. *Su utilización se restringe* a personas que requieran realmente un AINE y que tengan mucho riesgo de desarrollar complicaciones gastrointestinales graves por AINEs, como son: historia de ulcera péptica o hemorragia gastrointestinal, terapia concomitante con anticoagulantes o corticosteroides orales y edad superior a 65 años con otros factores de riesgo.

COSTE TRATAMIENTO/DÍA*	Dosis (mg)	Pesetas
Celecoxib	200 - 400	224 - 448
Rofecoxib	12,5 - 25	266 - 292
Meloxicam	7,5 - 15	68 - 107
Ibuprofeno	800	(31 - 61)**

(*) = en la artrosis.

(**) = variabilidad de precio según marca comercial.

CONCLUSIONES

El *celecoxib* es un nuevo inhibidor de la COX-2 selectivo que, al igual que el rofecoxib, puede aportar alguna ventaja respecto a la toxicidad gastrointestinal de los AINEs convencionales. Debido a la falta de estudios a más largo plazo, comparativos directos con fármacos similares y de coste/eficacia que nos permitan establecer el valor real de su ventaja clínica, su uso por el momento deberá limitarse a pacientes con elevado riesgo de desarrollar toxicidad gastrointestinal por AINEs donde los COX-2 en monoterapia suponen una alternativa a la asociación de AINE + gastroprotector.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Clemett D, Goa KL. Celecoxib. A review of its use in osteoarthritis, rheumatoid arthritis and acute pain. *Drugs* 2000; 59: 957-980.
- Anon. Are rofecoxib and celecoxib safer NSAIDs? *Drug Ther Bull* 2000; 38:81-86.
- Ada DJ, Baker DE. Celecoxib. *Hosp Pharm* 1999; 34: 560 -576.
- Boyce EG, Breen GA. Celecoxib: a COX-2 inhibitor for the treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Formulary* 1999; 34: 405-417.

- Ficha técnica del CELEBREX®. AEM. Ministerio de Sanidad y Consumo. (2000)

FOTEMUSTINA

MUSTOFORAN 208 mg 1 iny 4 ml. PVL: 81.302 Servier.

Con receta médica: Uso Hospitalario.

Grupo terapéutico: L01A.

Potencial terapéutico: C.

La *fotemustina* es un antineoplásico citostático del grupo de las nitrosoureas (cloroetil nitrosourea) de reciente introducción en España, aunque lleva varios años en otros países.

Esta indicada en monoterapia para el tratamiento del melanoma maligno diseminado, incluyendo las localizaciones cerebrales.

Tiene efecto alquilante y carbamoylante actuando sobre enzimas (tioridoxina, glutatión y ribonucleótido reductasas) que intervienen en la fase S del ciclo de crecimiento celular, produciendo la inhibición de la síntesis de DNA celular con lo que se interrumpe/retrasa el crecimiento de las células.

No hay muchos datos sobre su farmacocinética, sólo se encuentra descrito que sus niveles plasmáticos disminuyen rápidamente (semivida de unos 90 minutos) desapareciendo totalmente a las 3 horas de su administración, atraviesa la barrera hematoencefálica y se metaboliza ampliamente con una semivida de eliminación de unas 83 horas.

Se administra por vía intravenosa en dosis inicial de 100 mg/m²/semana durante 3 semanas seguido de 4-5 semanas de reposo y tratamiento de mantenimiento de 100 mg/m²/3 semanas.

Hay varios ensayos clínicos realizados, destacan-dose los siguientes:

- uno en fase II con 169 pacientes con melanoma maligno diseminado en el que se obtuvo remisión parcial/completa en el 24 % de los pacientes con una duración media de 22 semanas. A los 7 años de iniciarse el tratamiento 5 pacientes supervivieron: 1 con remisión parcial/completa y los otros 4 con la enfermedad estabilizada.
- Otro estudio en fase II con 200 pacientes con melanoma maligno, la respuesta parcial fue en el 20-27% con una duración media de 20-29 semanas, con mejor respuesta en aquellos pacientes que no habían sido tratados anteriormente.

- En otro estudio que incluyó pacientes con metástasis cerebrales, la tasa de remisión fue del 25-28% sin especificarse su duración; sin embargo se observó que no hubo respuesta en las metástasis hepáticas.

Aunque no hay estudios comparativos con la dacarbazina (tratamiento de elección) según los resultados de estos ensayos clínicos, se ha visto que la *fotemustina* tiene una eficacia comparable con una mejor tolerancia digestiva aunque la toxicidad hematológica (leuco y trombopenia) es similar. Por otro lado, se ha realizado un pequeño estudio (77 pacientes en tratamiento combinado alterno con los dos fármacos, se vió que el porcentaje de respuesta fue superior (del 25% al 33 %), aunque no se modificó en el caso de las metástasis cerebrales y también hubo una mejor tolerancia hematológica.

Como todo citostático su principal reacción adversa es la mielosupresión que produce leuco y trombopenia en mas del 40% de los pacientes; también se destaca las alteraciones gastrointestinales (náuseas y vómitos) y alteraciones de enzimas hepáticos (transaminasas, fosfatasa alcalina y bilirrubina). Se ha descrito algún caso de alopecia y neurotoxicidad.

Esta contraindicado en embarazo, lactancia e hipersensibilidad a nitrosoureas. Debe utilizarse con precaución en insuficiencia renal o hepática.

COSTE TRATAMIENTO/CICLO*	Dosis	Pesetas
Fotemustina	100 mg/m ² (única)	81.302
Dacarbazina(**)	250 mg/m ² /día (5 días)	10.306

(*) = ciclo de tres semanas. Superficie corporal de 1,7 m².

(**) = a PVP.

CONCLUSIONES

La *fotemustina* constituye una nueva opción terapéutica en el tratamiento del melanoma maligno aunque sigue siendo de elección la dacarbazina. No hay estudios comparativos entre ambos fármacos, siendo la ventajas potenciales de la *fotemustina* la única administración diaria y su menor toxicidad digestiva, aunque es mucho mas cara.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- *Drugdex*[®] *Drug Evaluations*. Micromedex Heal- thcare Series. Vol. 107 (2001).

- Anon. Rayon des nouveautés: Muphoran[®]. *Rev Prescrip* 1992; 12: 59-60.
- Seeber A, Binder M, Steiner A et al. Treatment of metastatic malignant melanoma with dacarbazine and fotemustine. *Eur J Cancer* 1998; 34: 2129-2131.
- Ficha técnica de MUSTEFORAN[®]. AEM. Ministerio Sanidad y Consumo (2000).

QUETIAPINA

SEROQUEL	200 mg 60 comp.recub	PVP: 23.051	Servier.
	100 mg 60 comp. recub	PVP: 15.951	
	25 mg 6 comp. recub	PVP: 831	

Con receta médica. Aportación reducida.

Grupo terapéutico: N05A.

Potencial terapéutico: C.

Quetiapina es un nuevo fármaco antipsicótico con estructura tipo dibenzotiazepina, similar a clozapina u olanzapina, cuyo mecanismo de acción le hace estar dentro del grupo de los nuevos antipsicóticos denominados «atípicos» (junto a risperidona y olanzapina).

Presenta como única indicación aprobada el tratamiento de la esquizofrenia.

Es un potente antagonista de los receptores serotoninérgicos cerebrales 5HT₂ además de antagonizar los receptores D₁ y D₂ de la dopamina. También actúa sobre los receptores α_1 adrenérgicos e histaminérgicos. Todo ello contribuye a sus propiedades antipsicóticas (mejora de los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia) y a una menor incidencia de efectos adversos extrapiramidales e hiperprolactinemia.

Su farmacocinética es lineal, sin afectarse la biodisponibilidad oral en administración conjunta con alimentos. Se une en un porcentaje elevado a proteínas plasmáticas, sufre un intenso efecto de primer paso y se metaboliza extensamente a nivel hepático a través del citocromo P₄₅₀. Se excreta por orina y su semivida de eliminación es de aproximadamente 7 horas.

La dosis inicial es de 50 mg/día durante cuatro días aumentando progresivamente hasta 300-400 mg/día que es la dosis de mantenimiento eficaz media. Las dosis se deben ajustar individualmente pudiendo llegar hasta un máximo de 750mg/día, y debe reducirse en caso de insuficiencia renal o hepática.

Varios estudios abiertos, de corta duración (3 a 8 semanas), controlados con placebo avalan la eficacia de la *quetiapina* oral en el tratamiento de los síntomas,

tanto positivos como negativos, de la esquizofrenia. La respuesta clínica se observó en dos semanas tras el comienzo del tratamiento y fue mejor con dosis superiores a 300 mg diarios. La gravedad de los síntomas extrapiramidales fue similar con placebo y con *quetiapina*. Sin embargo, se han descrito diferencias interindividuales importantes en respuesta a la *quetiapina* y las diferencias a su favor no siempre han sido estadísticamente significativas. Los beneficios en algunos casos fueron pequeños o de una significación clínica cuestionable.

Sólo hay estudios comparativos frente a los antipsicóticos típicos (haloperidol y clorpromazina) que son los fármacos considerados de referencia en el tratamiento de los síntomas positivos de la enfermedad, en los que la *quetiapina* ha demostrado una eficacia comparable a los mismos. Así, parece no presentar ventajas significativas sobre clorpromazina en el tratamiento de los trastornos esquizofrénicos, siendo la gravedad de los síntomas extrapiramidales comparable. En los estudios frente a haloperidol, la *quetiapina* no demostró ser significativamente mejor con respecto a ninguna de las medidas con las que se valoraba la eficacia. Por último no hay estudios comparativos con los antipsicóticos «atípicos» ni siquiera con la clozapina que es el fármaco de referencia.

En cuanto a sus reacciones adversas cabe citar una somnolencia leve y aumento de peso que pueden aparecer durante las primeras semanas de tratamiento. También se ha observado estreñimiento, dispepsia, sequedad de boca, astenia y rinitis, entre otros. Como consecuencia del bloqueo α_1 , puede inducir hipotensión ortostática, al igual que con otros antipsicóticos, también se han comunicado casos de síndrome neuroleptico maligno, leucopenia y neutropenia, que generalmente revierten tras la suspensión del tratamiento. Por el momento no se han detectado casos de agranulocitosis, efectos extrapiramidales ni hiperprolactinemia descritos con otros antipsicóticos.

Está contraindicada en casos de hipersensibilidad, así como su uso junto con inhibidores del citocromo P450 3A4 (antifúngicos azólicos, eritromicina, claritromicina, inhibidores de las proteasas del VIH) que producen un aumento en el AUC de la *quetiapina*. Por el contrario, la inducción del citocromo P450 por fármacos como la fenitoina, la carbamazepina o los barbitúricos pueden dar lugar a importantes elevaciones en el aclaramiento de *quetiapina*.

No se recomienda la administración de *quetiapina* en niños debido a que no se ha evaluado su seguridad y eficacia. En los pacientes geriátricos habrá de tenerse especial cuidado ya que el aclaramiento de *quetiapina*

se encuentra reducido y, por tanto, serán necesarias dosis menores.

COSTE TRATAMIENTO/DÍA	Dosis (mg)	Pesetas
Quetiapina	300 - 400	650 - 768
Clorpromazina	20 - 100	7 - 10
Clozapina	150 - 300	177 - 321
Olanzapina	5 - 10	445 - 699
Risperidona	3 - 6	389 - 649

CONCLUSIONES

La *quetiapina* es un antipsicótico atípico que ha mostrado una eficacia comparable con los antipsicóticos clásicos (haloperidol y clorpromazina) con un perfil de efectos adversos semejante aunque menor incidencia de efectos extrapiramidales. Todavía no se dispone de datos comparativos con los otros antipsicóticos atípicos (clozapina, olanzapina, risperidona), ni de datos sobre su uso en pacientes que no han tolerado o son resistentes a los antipsicóticos convencionales. Por todo ello, y debido a su escasa experiencia clínica, por el momento sólo es otra alternativa mas en el tratamiento de la esquizofrenia.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- McConville BJ, Arvanitis LA, Thyrum PT et al. Pharmacokinetics, tolerability and clinical effectiveness of quetiapine fumarate: an open-label trial in adolescents with psychotic disorders. *J Clin Psychiatry* 2000;61: 252-260.
- Garver DL. Review of quetiapine side effects. *J Clin Psychiatry* 2000;61 (suppl 8): 31-33.
- *Drugdex® Drug Evaluations*. Micromedex Healthcare Series. Vol.107 (2001).
- Colella RL, Arora V. Quetiapine: the newest of the atypical antipsychotics. *Can J Hosp Pharm* 1999; 52: 380-386.
- McGrath J, Emmerson WB. Treatment of schizophrenia. *BMJ* 1999; 319: 1045-1048.
- Ficha Técnica SEROQUEL®. AEM. Ministerio de Sanidad y Consumo (2000).

QUINUPRISTINA/DALFOPRISTINA

SYNERCID 500 mg 1 vial PVL: 7.556 Aventis Pharma, S.A.

Con receta médica. Uso Hospitalario.
Grupo terapéutico: J01J.
Potencial terapéutico:C.

La *quinupristina* y la *dalfopristina* son dos nuevos principios activos semisintéticos, pertenecientes a un

nuevo grupo de antibacterianos denominado «estreptograminas»; se encuentran asociados en una proporción 30:70 ya que existe sinergismo entre ellos aumentando la actividad antibacteriana respecto a cada uno de los fármacos por separado.

Son activos frente a Gram positivos, caracterizándose por presentar acción bacteriostática frente a *E. faecium* (no en *E. faecalis*) en cepas resistentes a vancomicina y bactericida en cepas estreptocócicas y también estafilocócicas sensibles o resistentes a meticilina. No son sensibles a *Pseudomonas aeruginosa* ni a enterobacterias.

Se encuentra indicado su uso sólo en caso necesario cuando no hay otra opción terapéutica apropiada en el tratamiento de las siguientes infecciones: neumonía nosocomial, infecciones cutáneas y de tejidos blandos e infecciones por *E. faecium* resistentes a vancomicina.

Actúan uniéndose a la fracción 50S del ribosoma bacteriano afectándose la RNAt sintetasa con lo que se inhibe la síntesis proteica y, como consecuencia, la muerte bacteriana. El sinergismo radica en que la unión de *dalfopristina* al ribosoma favorece la unión de *quinupristina* al ribosoma originándose un complejo muy estable. Por el momento no se han detectado resistencias cruzadas con otros antimicrobianos como: betalactámicos, aminoglucósidos, glucopeptidos, quinolonas, macrólidos, lincosamida ni tetraciclinas.

Se administra por vía intravenosa uniéndose a proteínas plasmáticas en un 20-30% en el caso de la *dalfopristina* y en un 50-56% en el caso de la *quinupristina*, presentando ambas metabolismo hepático y eliminación biliar, siendo la semivida de eliminación media de 1,3-1,5 horas. Un dato característico es que en los estudios se ha visto un efecto postantibiótico de duración variable según el tipo de infección.

Se administra a través de catéter IV en infusión lenta a dosis de 7,5 mg/kg de peso cada 8 horas, siendo la duración de tratamiento variable según la infección: 7 días en las infecciones cutáneas, 10 días en neumonía nosocomial y variable en *E. faecium* resistente a vancomicina.

La eficacia de esta asociación en las indicaciones autorizadas se ha demostrado ampliamente en varios ensayos clínicos siendo a la vez comparada con otros antimicrobianos:

- En infecciones cutáneas que requieren hospitalización.– se han realizado dos estudios multicéntricos, abiertos y comparativos con oxacilina 2g/6h, vancomicina 1g/12h y cefazolina 1g/8h, que incluyeron un total de 893 pacientes tratados durante 3-14 días. En ellos la eficacia

clínica fue similar aunque la de *dalfopristina* /*quinupristina* (D/Q) se redujo en los casos de poliinfección siendo también sus índices de erradicación bacteriana inferiores comparados con los controles (67% D/Q vs 78% control), con una incidencia de reacciones adversas en el lugar de inyección superior (66% D/Q vs 28% control).

- En neumonía nosocomial.– cabe destacar un ensayo clínico randomizado, abierto en 298 pacientes en el que la eficacia de D/Q fue similar a vancomicina siendo superior a ésta última en el caso de cepas sensibles a meticilina aunque con un menor índice de erradicación bacteriana.
- En infecciones por *E. faecium* resistentes a vancomicina.– se han realizado varios estudios pero cabe resaltar un ensayo clínico multicéntrico, abierto, en fase III, no comparativo en un total de 401 pacientes con diferentes tipo de infección. La eficacia clínica a los 15 días de tratamiento fue aproximadamente del 74% y el índice de erradicación bacteriana del 71%.

Los efectos adversos más importantes debido a su elevada incidencia – más del 75%– son en el lugar de inyección: inflamación, dolor, edema y tromboflebitis; también cabe destacar artralgia y mialgia, que pueden llegar a ser graves, e hiperbilirrubinemia, quedando las alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos y diarreas) en un segundo plano.

Se encuentra contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a D/Q, insuficiencia hepática grave y administración conjunta de fármacos que se metabolizan por el sistema CYP3A4 o que prolonguen el intervalo de onda QT. Debe utilizarse con precaución en pacientes con riesgo de arritmias cardíacas, insuficiencia hepática leve-moderada, insuficiencia renal y, por su escasa experiencia, se debe evitar su uso en embarazo, lactancia y menores de 16 años a menos que el beneficio justifique los posibles riesgos.

Presenta numerosas interacciones que limitan su utilización, tanto con fármacos que se metabolizan por el CYP3A4 (ciclosporina, midazolam, nifedipino, terfenadina, entre otros) y con aquellos que prolonguen el intervalo QT (astemizol, cisaprida, quinidina, etc).

COSTE TRATAMIENTO/DÍA	Dosis (*)	Pesetas
Dalfopristina/Quinupristina	7,5 mg/kg/8h	22.668
Vancomicina(**)	7,5 mg/kg/6h	5.636

(*) = en personas de 65 kg de peso.

(**) = a PVP.

CONCLUSIONES

La *quinupristina/dalfopristina* son los primeros representantes de un nuevo grupo de antimicrobianos y es una asociación que ha demostrado su eficacia en el caso de infecciones resistentes a otros tratamientos, las cuales hoy en día van apareciendo cada vez más. Sin embargo su perfil de reacciones adversas e interacciones limitan mucho su uso sólo en el caso de que no haya otra opción terapéutica; todo ello con el fin de evitar su uso indiscriminado y el peligro que conlleva el mismo con la posible aparición de resistencias.

Aunque es una buena alternativa en infecciones multiresistentes graves por Gram positivos se necesita ampliar su experiencia en otras infecciones (*H.influenzae*, *Neisseria* spp, etc.) así como más estudios comparativos con otros fármacos incluidos en el gran arsenal antimicrobiano existente.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- *Drugdex*® *Drug Evaluations* y P&T Quik®. Micromedex Healthcare Series. Vol. 107 (2001).
- Cada DJ, Baker DE, Levien T. Drug review: Quinupristin/dalfopristin. *Hosp Pharm* 2000; 35: 177-191.
- Cupo Abbott J, Holtom P, Rho JP. Focus on quinupristin/dalfopristin: an investigational streptogramin antibiotic for the treatment of multidrug resistant gram positive infections. *Formulary* 1998; 33: 841-857.
- Anon. Quinupristin/dalfopristin. *Med Lett Drug Ther* 1999; 41: 109-110.
- Ficha técnica de SYNERCID®. AEM. Ministerio Sanidad y Consumo (2000).

RISEDRONATO

ACTONEL 5 mg 28 comps. PVP: 6.978 Aventis Pharma, S.A.
30 mg 28 comps. PVP: 40.003

Con receta médica. Aportación: 40 %.
Grupo terapéutico: V03C.
Potencial terapéutico: **B**.

El *risedronato* es el séptimo bifosfonato comercializado en nuestro país con estructura básica- piridinil bifosfonato- químicamente similar a los otros fármacos del grupo. Por su mayor potencia y especificidad se le considera bifosfonato de 3ª generación (1ª: etidronato y clodronato, 2ª: alendronato, pamidronato y tiludronato).

Hay sido autorizado en dos concentraciones con distintas indicaciones:

- 5 mg.- Osteoporosis (tratamiento y prevención) para reducir el riesgo de fracturas vertebrales o de padecer la enfermedad, así como para mantener o aumentar la masa ósea en mujeres postmenopáusicas en tratamiento sistémico prolongado (más de 3 meses) o corticosteroides o similares.
- 30 mg.- Enfermedad de paget.

Aunque su exacto mecanismo de acción se desconoce, se fija a la hidroxapatita ósea inhibiendo la resorción ósea mediada por los osteoclastos, pero con la característica principal de no afectar la actividad osteoblástica ni la mineralización ósea -a diferencia de otros bifosfonatos. Comparado con otros bifosfonatos, en términos de resorción ósea, es 100 veces más potente que el pamidronato y 1000 veces que etidronato.

Se absorbe rápidamente alcanzando la $C_{máx}$ a la hora de su administración, presentando una baja bio-disponibilidad oral (menor del 1%, que disminuye con el alimento) ya que se distribuye y fija ampliamente en huesos. No se metaboliza y se excreta principalmente inalterada por orina, con una semivida de eliminación larga de unas 480 horas.

La dosis es de 5 mg/día en el caso de la osteoporosis y de 30 mg/día durante 2 meses para la enfermedad de Paget.

El *risedronato* ha demostrado su eficacia en el tratamiento y prevención de la osteoporosis (natural o inducida por corticosteroides) en varios estudios doble-ciego, controlados con placebo, de duración de 1-3 años en un total de más de 1000 pacientes. En ellos se ha visto que dosis de 5 mg/día de *risedronato* redujo el riesgo de fracturas vertebrales y la incidencia de las no vertebrales así como se aumentó la densidad mineral ósea, sin detectarse alteraciones gastro-intestinales importantes. Por el momento no se han realizado estudios comparativos con otros fármacos del grupo ni con los otros tratamientos convencionales de la osteoporosis.

En cuanto a la enfermedad de Paget se ha realizado un estudio multicéntrico, randomizado, doble-ciego, controlado con placebo y comparativo con etidronato, que incluyó un total de 123 pacientes. Se comparó dosis de 30 mg/día de *risedronato* durante 2 meses con 400 mg/día de etidronato durante 6 meses, siendo la variable de eficacia la reducción de los niveles séricos de fosfatasa alcalina medida a distintos intervalos de tiempo (1, 6, 8, 10, 12 y 18 meses) y la calidad de vida. A los 12 meses se vió una reducción significativa de la fosfatasa alcalina (en un 75% de su valor) en el 73% de los pacientes tratados con *risedronato* vs 15% de los tratados con etidronato, obteniéndose máxima respuesta a los 67 días en el grupo del *rise-*

dronato vs 360 días en el grupo del etidronato. En cuanto a calidad de vida, en términos de mejora en la escala del dolor, fue similar en ambos grupos (ligeramente superior en el grupo tratado con *risedronato*). Por otro lado se vió también que la remisión se mantenía mas tiempo y en un mayor porcentaje de pacientes en el grupo del *risedronato* (18 meses en un 53% con *risedronato* vs 12 meses 14% con etidronato).

Las reacciones adversas mas frecuentes fueron a nivel gastrointestinal (nauseas, diarrea y dolor abdominal) asi como rash, artralgia y síntomas gripales. En el caso de la enfermedad de Paget han aparecido casos con iritis y esofagitis o úlceras esofágicas.

Debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de trastornos esofágicos, otras alteraciones óseas (déficit vitamina D, etc.), insuficiencia renal leve-moderada e insuficiencia cardíaca congestiva.

Se encuentra contraindicado en hipocalcemia, embarazo, lactancia e insuficiencia renal grave. Por el momento no ha aparecido interacciones clínicamente significativas.

• OSTEOPOROSIS

COSTE TRATAMIENTO/DÍA	Dosis	Pesetas
Risedronato	5 mg	249
Alendronato	10 mg	240
Calcitonina	100 UI ^(*)	764
Estrógenos conjugados	0,625-1,25 mg	22-35

(*) = parenteral.

• ENFERMEDAD PAGET

COSTE TRATAMIENTO/DÍA	Dosis	Pesetas
Risedronato	30 mg	1.429
Etidronato	5- 10 mg/kg	48-96
Calcitonina	100 UI ^(*)	764
Tiludronato	400 mg	1.633

(*) = parenteral.

CONCLUSIONES

El *risedronato* es el séptimo bifosfonato en nuestro país con eficacia demostrada tanto en la osteoporosis como en la enfermedad de Paget. En la osteoporosis no hay estudios comparativos directos con otros tratamientos por lo que, por el momento, se le considera un fármaco mas en el tratamiento de esta patología, aunque cabe destacar que es el primer bifosfonato indicado en osteoporosis inducida por corticosteroides. Por otro lado, aunque en la enfermedad de Paget ha

demonstrado una evidente mayor eficacia que el etidronato con menores ciclos de tratamiento, sin embargo no se ha comparado con otros tratamientos más actuales (p.e. tiludronato, pamidronato). Por ello, se necesitan realizar mas estudios que nos permitan establecer su lugar real en la terapéutica de estas patologías.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- *Drugdex® Drug Evaluations*. Micromedex Healthcare Series. Vol. 17 (2001).
- Levien T, Baker DE. Drug review: risedronate sodium. *Hosp Pharm* 1999; 34: 207-216.
- Miller PD, Brown JP, Siris ES et al. A randomized, double-blind comparison of risedronate and etidronate in the treatment of Paget's disease of bone. *Am J Med* 1999; 106: 513-520.
- Anon. Risedronate for Paget's disease of bone. *Med Lett Drugs Ther* 1998; 40: 87-88.
- Ficha técnica de ACTONEL®. AEM. Ministerio Sanidad y Consumo (2000).

TRASTUZUMAB

HERCEPTÍN 150 mg vial PVL: 105.718 Productos Roche, S.A.

Con receta médica. Uso Hospitalario.
Grupo terapéutico: L01D.
Potencial terapéutico: **A**.

El *trastuzumab* es un anticuerpo monoclonal humanizado de origen murino, contra el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). Este receptor se encuentra sobreexpresado en un 25-30% de los pacientes con cáncer de mama.

Está indicado en el tratamiento de cáncer de mama metastásico cuyos tumores sobreexpresen el receptor HER2: como monoterapia en pacientes pretratadas con terapia hormonal, antraciclinas o taxanos en las que este tratamiento haya fracasado, o como politerapia combinado con paclitaxel, en aquellos pacientes que no hayan recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica cuando las antraciclinas no están indicadas.

Trastuzumab inhibe la proliferación de células humanas tumorales que sobreexpresan HER2 y ha demostrado, in vitro, ser un potente mediador de la citotoxicidad dependiente de anticuerpos mediada por células (ADCC) preferentemente en células donde este factor de crecimiento está sobreexpresado.

Se administra por vía intravenosa, sin alterarse su biodisponibilidad ni por la edad ni por la creatinina sérica. Las concentraciones en equilibrio fueron de

53 g/ml y las máximas, tras ocho semanas de tratamiento, se estimaron en 100 g/ml. El aclaramiento medio, a las dosis habituales, fue de 5.15 mg/kg/día, con una semivida de 5.8 días (cuando se realiza la administración conjunta con paclitaxel, el aclaramiento de *trastuzumab* disminuye, por lo que puede producirse un aumento de la concentración sérica del mismo).

Se administra semanalmente, siendo la dosis inicial de 4 mg/kg de peso en perfusión durante 90 minutos, y la de mantenimiento de 2 mg/kg que puede administrarse durante 30 minutos si la primera dosis ha sido bien tolerada. En caso de administración conjunta con paclitaxel, este puede administrarse al día siguiente tras la dosis de inicio de *trastuzumab* o inmediatamente después tras las siguientes dosis del anticuerpo.

De los 6 ensayos clínicos publicados de *trastuzumab* cabe destacar 2 realizados en fase II:

1. En el primer estudio (multicéntrico, abierto, con 222 pacientes que habían recaído tras tratamiento quimioterápico) se determinó la eficacia y tolerancia de *trastuzumab* en monoterapia (dosis inicial: 4 mg/kg seguida de 2mg/kg de administración semanal). Se observó una respuesta global de un 15%, con un tiempo medio de duración de respuesta de 9.1 meses. El tiempo medio hasta la progresión y el de supervivencia fue de 3.1 y 13 meses respectivamente.
2. El otro ensayo clínico (multicéntrico, aleatorizado, con 46 pacientes previamente no tratadas con quimioterapia para su enfermedad metastásica) valoró la eficacia de *trastuzumab* con quimioterapia asociada. Las ramas de estudio fueron tres: *trastuzumab* sólo a dosis de 4 mg/ m² seguido de 2 mg/ m² semanal o combinado con paclitaxel 175 mg/m², si el tratamiento adyuvante incluía antraciclina o una combinación de antraciclina (adriamicina 60 mg/ m² o epirubicina 75 mg/m²) y ciclofosfamida 600 mg/m², cada 21 días, en ambas ramas se administraron al menos 6 ciclos. En las pacientes que recibieron quimioterapia se observó, significativamente desde el punto de vista estadístico, mayor tasa de respuesta completa, aumento de la duración media de la respuesta, y del intervalo de supervivencia. En este ensayo también se evaluó la calidad de vida según el estado físico, personal, social, global, fatiga, dolor y otros síntomas asociados a la enfermedad así como los efectos adversos relacionados con la terapia. Las pacientes tratadas con *trastuzumab* presentaban mejoría en todos ellos a partir de la semana 32.

Aunque estos son los ensayos clínicos más destacables publicados hasta el momento, existen además otros dos en los que se evalúa la combinación de *trastuzumab* con cisplatino, en los que dicha combinación no parece mostrar un incremento de toxicidad respecto a la administración de este último en monoterapia, obteniendo resultados más positivos en cuanto a las tasas de respuesta para la combinación de ambos.

Los efectos adversos más frecuentes están relacionados con la perfusión (fiebre, escalofríos, astenia), siendo los más importantes atribuibles a *trastuzumab*: la diarrea (10%) y efectos cardiovasculares (2-9%) como la insuficiencia cardíaca congestiva, disfunción ventricular y arritmias.

Se encuentra contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a *trastuzumab* o a proteínas murinas y en aquellos que presentan disnea grave en reposo o requieran terapia suplementaria con oxígeno. Se debe tener precaución por la aparición de posibles reacciones anafilácticas.

En cuanto a interacciones destaca el aumento en el tiempo de sangrado cuando se administra en pacientes en tratamiento con warfarina. Las antraciclina y la ciclofosfamida aumentan la incidencia de disfunción cardíaca severa.

COSTE TRATAMIENTO/SEMANA	Dosis(*)	Pesetas
Trastuzumab	4 mg/kg	218.752
Paclitaxel	2 mg/kg	109.376
Docetaxel	175 mg/m ²	234.300
	100 mg/m ²	213.800

(*)= en personas de 75 kg de peso y 165 cm de superficie corporal.

CONCLUSIONES

Trastuzumab es el primer anticuerpo monoclonal contra el receptor HER2, por lo que constituye una nueva línea de tratamiento farmacológico no sólo del cáncer de mama sino de aquellos carcinomas en los que esta proteína esté sobreexpresada. Debido a su mayor selectividad se observa una disminución de efectos secundarios en comparación con la quimioterapia clásica, que permite una mejor calidad de vida a los pacientes durante el tratamiento.

Actualmente se están realizando estudios donde se combina con nuevos esquemas quimioterapéuticos, terapia hormonal, nuevas formas de administración, que permitirán caracterizar mejor este fármaco tan prometedor.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- *Drugdex*[®] *Drug Evaluations*. Micromedex Healthcare Series. Vol 107 (2001).
- Slamon D. Addition of Herceptin (humanized anti- HER2 antibody) to first line chemotherapy for HER2 overexpressing metastatic breast cancer (HER2 +/MBC) markedly increases anticancer activity: a randomized multinational controlled phase III trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;17:98.
- Cobleigh MA. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 1999; 9:2639-2648.
- Ficha técnica de HERCEPTIN[®]. AEM. Ministerio Sanidad y Consumo (2000).

FE DE ERRATAS

En el volumen 24 n.º 6 del año 2000 página 158 (Notas de Interés) bajo el epígrafe «Espironolactona e insuficiencia cardiaca» existe un error de transcripción, de forma que donde pone:

- *«la posibilidad de producir hiperpotasemia que amenace la vida, sobre todo en pacientes con insuficiencia renal, no debería ser una preocupación si se administra de forma concomitante con un ahorrador de potasio o con suplementos de potasio»*

debería de poner:

- **«la posibilidad de producir hiperpotasemia que amenace la vida, sobre todo en pacientes con insuficiencia renal, desaconseja la administración concomitante de un ahorrador de potasio o suplementos de potasio».**