

Nuevos principios activos

Cuesta Terán MT *
Martínez de la Gándana M **

VERTEPORFINA

VISUDYNE 15 mg 1 vial PVP: 214.892 Novartis Farmacéutica, S.A.

Con receta médica. Diagnóstico hospitalario. En el SNS es de prescripción exclusiva en hospital.

Grupo terapéutico: L01E.

Potencial terapéutico: **A**.

La *verteporfina* es un nuevo principio activo fotosensibilizante por vía parenteral utilizado en la terapia fotodinámica ocular, que ha sido autorizado por procedimiento europeo centralizado a través de la Agencia Europea del Medicamento. Es un derivado monoácido de la benzoporfirina consistente en la mezcla de dos regioisómeros (A y D) que presentan idéntica actividad.

Se encuentra indicada en el tratamiento de pacientes con neovascularización coroidea subfoveal clásica (causada por degeneración macular asociada a la edad) o secundaria a miopía patológica.

Se activa por la luz láser en presencia de oxígeno transformándose en radicales libres altamente reactivos sobre el endotelio neovascular ocluyendo los microvasos anormales sin afectar los componentes anatómicos normales de la retina.

Se administra por vía intravenosa concentrándose principalmente en plasma (90%) uniéndose a fracciones lipoproteicas. Se hidroliza por esterases plasmáticas y hepáticas transformándose en un metabolito diácido excretándose en heces; su semivida de eliminación es de 5-6 horas.

Debe ser administrado sólo por oftalmólogos con experiencia en el tratamiento de este tipo de patologías, realizándose en dos fases: la primera se inyecta una dosis de 6mg/m² de superficie corporal en perfusión intravenosa durante 10 minutos seguido de activación lumínica en las lesiones neovasculares (a través de lámpara láser) 15 minutos después de comenzar la perfusión. El paciente se reevaluará cada tres meses y en caso de recidiva puede administrarse otra dosis, hasta un máximo de 4 dosis al año.

La eficacia y seguridad de la *verteporfina* en la degeneración macular asociada a la edad ha sido demostrada en dos amplios ensayos clínicos con idéntico diseño (multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo). Estos estudios se realizaron en 22 centros, entre Estados Unidos y Europa, que incluyeron un total de 609 pacientes con neovascularización subfoveal con lesiones clásicas u ocultas que fueron tratados con *verteporfina* en dosis de 6mg/m² en infusión intravenosa, con un seguimiento de 24 meses. La variable principal de eficacia fue la tasa de respuesta, definida como la proporción de pacientes que perdieron menos de 15 letras (equivalente a 3 líneas) de agudeza visual, en relación al valor basal.

Los resultados de ambos estudios se midieron a los 12 y 24 meses del tratamiento siendo, en ambos casos, la *verteporfina* significativamente superior a placebo: 61% vs 46 % a los 12 meses y 53% vs 38% a los 24 meses; también se vió que la *verteporfina* fue mas eficaz en pacientes con lesiones clásicas que en los que presentaban lesiones ocultas: 67% *verteporfina* vs 39% placebo a los 12 meses y 59% *verteporfina* vs 31% placebo a los 24 meses.

También se realizó otro estudio en caso de miopatía patológica, con un diseño similar a los anteriores, incluyendo un total de 120 pacientes, presentando la *verteporfina* una eficacia superior a placebo: 86% vs 67%.

Es un fármaco bien tolerado con reacciones adversas principalmente oculares (visión borrosa o confusa, destellos de luz, disminución de la visión, escotomas, manchas negras, etc.) y locales en el lugar de inyección (dolor, edema, inflamación y extravasación) así como algunas sistémicas (dolor de espalda, astenia, náuseas y fotosensibilización).

Se encuentra contraindicada en caso de porfiria, insuficiencia hepática grave y en la lactancia; en embarazo, debido a la ausencia de datos, se aconseja utilizar sólo en caso en que el beneficio justifique los posibles riesgos.

Por su fotosensibilidad el paciente debe protegerse de la luz en las 48 horas siguientes a su administración y se aconseja utilizar con precaución en caso de insuficiencia hepática moderada o de obstrucción biliar.

(*) Dirección Gral. de Farmacia y PS.

(**) Agencia Española del Medicamento.
Mº de Sanidad y Consumo. Madrid.

Aunque por el momento no hay estudios de interacciones, se aconseja no utilizar conjuntamente con otros fármacos fotosensibles como: tetraciclinas, sulfamidas, fenotiazinas, sulfonilureas, hipoglucemiantes, diuréticos tiazídicos y griseofulvina, entre otros.

COSTE TRATAMIENTO (*)	Dosis	Pesetas
Verteporfina	6 mg/m ²	214.892

(*) = No puede compararse con ningún otro fármaco.

CONCLUSIONES

Hasta el momento la única opción terapéutica de la degeneración macular por la edad era la fotocoagulación térmica que presentaba limitación de uso en términos de eficacia y reacciones adversas. Por ello, la *verteporfina* constituye una nueva y buena opción terapéutica en estos pacientes con las ventajas de un mejor manejo, tolerancia y eficacia, significando un gran avance en el tratamiento de esa patología, aunque hay que tener en cuenta su elevado coste. Su eficacia se encuentra mas ampliamente demostrada en pacientes con lesiones clásicas, necesitándose mas experiencia clínica que determine su utilidad en otro tipo de lesiones.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- Visudyne®. Ficha Técnica de la especialidad. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA). Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). European Public Assessment Report (EPAR): Visudyne®. <http://www.eudra.org/emea.html>
- *Drugdex Drug Evaluations*: Verteporfin. Micromedex® Healthcare Series. Vol. 109 (2001).
- *P&T Quik*: Verteporfin. Micromedex® Healthcare Series. Vol. 109 (2001).
- Anon. Nouveautés en ambulatoire: Vertéporfine: majore l'effet du lasser dans certains cas de dégénérescence maculaire liée à l'âge. *Rev Prescri* 2001; 21: 87-91.
- Anon. Photodynamic therapy with verteporfin (Visudyne®) for macular degeneration. *Med Lett Drugs Ther* 2000; 42: 81-82.

SIBUTRAMINA

REDUCTIL 10 mg 28 comp PVP: 13.695 Knoll, S.A.
15 mg 28 comp PVP: 15.750

Con receta médica. No financiado por el SNS.
Grupo terapéutico: A08A.
Potencial terapéutico: C.

La *sibutramina* es un principio activo que fue primeramente desarrollado como antidepresivo pero posteriormente, al actuar sobre los neurotransmisores cerebrales, se vio que presentaba efecto anorexígeno.

Es una amina terciaria estructural, pero no farmacológicamente, relacionada con los derivados amfetamínicos.

Se encuentra indicada como coadyuvante en un programa de pérdida de peso en pacientes con obesidad (IMC¹ ≥ 30 kg/m²) o en aquellos con sobrepeso (IMC ≥ 27 kg/m²) y que además presentan otros factores de riesgo asociado (p.e diabetes mellitus tipo 2, dislipemia), en ambos casos solo en pacientes que no han respondido a un régimen de adelgazamiento adecuado (p.e. las que tienen dificultad para alcanzar o mantener más del 5% de pérdida de peso en 3 meses).

Farmacológicamente actúa como antidepresivo a través de sus dos metabolitos activos desaminados (amina secundaria y amina terciaria) ya que inhibe la recaptación de noradrenalina, serotonina y, en menor medida de dopamina. Ello da lugar a un aumento de la concentración de éstos neurotransmisores a nivel cerebral que se traduce en un aumento de la sensación de saciedad (con lo que se reduce la ingesta de alimentos) y un incremento del gasto energético (efecto termogénico).

Se absorbe bien alcanzando la Cmax a las 1.2 horas de su administración oral, con extenso efecto de primer paso y semivida de eliminación de 1.1 horas. Sus metabolitos activos alcanzan la Cmax a las 3-4 horas (sin alimento) o a las 6-7 horas (con alimento) con una semivida de 14-16 horas. Tanto la *sibutramina* como sus metabolitos activos presentan alta unión a proteínas plasmáticas (94-97%) metabolizándose a nivel hepático por la isoenzima CYP3A4 con eliminación renal.

La dosis inicial es de 10 mg/día pudiendo incrementarse a 15 mg/día en caso de no obtenerse la respuesta adecuada (pérdida de peso menor de 2 kg en 4 semanas). No se necesita ajuste de dosis en insuficiencia renal o hepática leves ni en personas de edad avanzada ni se recomienda su uso durante más de 1 año por ausencia de datos.

La eficacia de la *sibutramina* ha sido estudiada en varios ensayos clínicos, doble-ciego, controlados con placebo con una duración de 6-12 meses en pacientes obesos sin o con patología asociada (diabetes tipo 2, hipertensión, dislipemia). En los estudios de mayor duración (12 meses) la tasa de respondedores con bajadas de peso del 10% fue significativa respecto al placebo: sibutramina 10 mg 34,6%, S de 15 mg 30%

(1) IMC=Índice de Masa Corporal = Peso (Kg)/Altura² (m).

y placebo 11,3%. En estos estudios de un total de 1344 pacientes tratados con sibutramina solo completaron el tratamiento el 59% con S 10 mg y el 76% con S 15 mg y de éstos solo el 60% mantuvo pérdida de peso. Agrupando todos los ensayos clínicos a largo plazo la media de las medias en valores absolutos a los 12 meses fue: 7,6 kg S vs 3,1 kg placebo (siempre acompañado de dieta); por otro lado en pacientes diabéticos se mejoró los niveles de glucemia y en dislipemias mejoró los niveles de lípidos (reducción de triglicéridos y aumento de HDL-colesterol).

En cuanto a estudios comparativos con otros fármacos anorexígenos, sólo hay dos pequeños ensayos controlados con placebo con una duración de 12 semanas que incluyeron un total de 301 pacientes. En ellos se comparó la *sibutramina* (10mg/día) con dexfenfluramina (15mg/2 veces/día) con una eficacia similar en términos de pérdida de peso, aunque ligeramente algo superior en el grupo tratado con *sibutramina*. La dexfenfluramina no se encuentra autorizada en nuestro país y además, por el momento no hay ningún estudio comparativo (directo o indirecto) con el único fármaco autorizado en el tratamiento de la obesidad, el orlistat.

Sus reacciones adversas más importantes son las producidas a nivel cardiovascular por su componente adrenérgico (taquicardia, aumento de la presión arterial, palpitaciones y sofocos por vasodilatación) que dieron lugar a la retirada de un elevado porcentaje de pacientes, aunque las más frecuentes son de tipo anfetamínico relacionadas con su acción central y dependientes de dosis, entre ellas se citan: estreñimiento, sequedad de boca, incremento del apetito, anorexia, insomnio y dolor de cabeza. No hay evidencia por el momento de que produzca sedación.

Presenta numerosas contraindicaciones, entre las que se destacan: insuficiencia hepática o renal graves, anorexia/bulimia, alteraciones cardíacas (hipertensión no controlada, arritmias, insuficiencia cardíaca congestiva, alteraciones arteriales coronarias, etc.), no recomendando su uso en menores de 16 ni mayores de 65 años, embarazo y lactancia. Debe utilizarse con precaución en pacientes hipertensos o con glaucoma de ángulo estrecho y distanciar al menos 2 semanas el tratamiento de fármacos utilizados en trastornos mentales p.e. IMAOs u otros fármacos supresores del apetito de acción central.

Debido a su metabolismo por la isoenzima CYP3A4 presenta numerosas interacciones con fármacos que actúan sobre ella como: ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, cimetidina, rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, dexametasona, etc. Así como con otros fármacos serotoninérgicos tales como: sumatriptan, fentanilo, litio, pentazocina, fluoxetina y dextrometorfano, entre otros.

COSTE TRATAMIENTO/DIA	Dosis (mg)	Pesetas
Sibutramina	10-15	489-563
Orlistat	360	565

CONCLUSIONES

Aunque la *sibutramina* ha demostrado ampliamente su eficacia en el tratamiento de la obesidad y sobrepeso ha sido en estudios con duración máxima de 1 año, por lo que se desconocen sus efectos a mas largo plazo a la vez que tampoco se saben sus efectos sobre la morbi-mortalidad relacionada con esta patología. Después de la retirada en el mercado de los anorexígenos de tipo anfetamínico, el orlistat, que impide la absorción intestinal de grasas, se quedó como único tratamiento farmacológico coadyuvante en los tratamientos antiobesidad. Con la sibutramina se dispone de un nuevo fármaco anorexígeno de acción central aunque su eficacia para mantener la pérdida de peso conseguida el primer año no se ha demostrado por el momento y la posibilidad de aumentar la presión arterial y la frecuencia cardíaca al comienzo del tratamiento obligan a tomar precauciones especiales de uso.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- Reductil®. Ficha Técnica de la especialidad . AGEMED. Mº Sanidad y Consumo (2001).
- *Drugdex Drug Evaluations*: Sibutramine. Micromedex® Healthcare Series. Vol. 109 (2001).
- McNeely W, Goa KL. Sibutramine. A review of its contribution to the management of obesity. *Drugs* 1998; 56: 1093-1124.
- Anon. Sibutramine. Un peu de pression artérielle en plus pour quelques kilos en moins. *Rev Prescir* 2001; 218: 405-412.
- Anon. Sibutramine: drug review. *Hosp Pharm* 1998;33: 977-994.