

TERAPÉUTICA INTERNACIONAL

Información elaborada por CAVIME: Centro Autonómico Valenciano de Información de Medicamentos.
Valencia

Talidomida (Thalomid®) Laboratorio Celgene Corporation

Comercializado en Estados Unidos.
Presentación: 84 cápsulas de 50 mg.

La talidomina, α -(N-ftalimido) glutarimida, es un derivado sintético del ácido glutámico que se ha registrado recientemente en EE.UU. para el tratamiento de las manifestaciones cutáneas del eritema nodoso leproso (ENL). Estuvo comercializada en otros países previamente (finales años 50) como sedante y se retiró del mercado en la mayoría de ellos al poco tiempo debido a los efectos teratogénicos que produjo. Dada su utilidad en el tratamiento del ENL se ha seguido empleando de forma muy controlada para pacientes concretos y obteniéndose, en nuestro país como medicamento extranjero.

Actúa como un antiinflamatorio e inmunomodulador. No se conoce su mecanismo de acción en el ENL, si bien algunos estudios sugieren que los efectos inmunológicos de la talidomida pueden estar relacionados con la supresión de la producción excesiva del factor de necrosis tumoral α . El ENL es una complicación frecuente de la lepra; consiste en una reacción aguda inflamatoria caracterizada por nódulos dolorosos en piel, fiebre, malestar, pérdida de peso, vasculitis y neuritis periférica, que puede producir desfiguración de la piel y ocasionalmente ceguera. Hasta 1965 los medicamentos más efectivos para el control de esta situación eran los corticoides (1, 2).

La talidomida mostró su eficacia en el tratamiento del ENL en un estudio frente a placebo en el que se obtuvo una mejora en el 91,8 % de los pacientes tratados con talidomida mientras que en el grupo placebo fue del 27,3 % (3). Se ha comparado también con ácido acetilsalicílico, mejorando el 90 % de los pacientes con talidomida frente al 51 % en los que recibieron ácido acetilsalicílico (4). Otros estudios han demostrado también que con el uso de talidomida se disminuyen en estos pacientes las necesidades de corticoides y analgésicos (1).

Se dispone de poca información sobre la farmacocinética de este principio activo. Se absorbe lentamente debido a su escasa solubilidad en agua. No se conoce cuál es su metabolismo en el organismo humano aunque parece ser que sufre una hidrólisis no enzimática en

el plasma dando lugar a múltiples metabolitos. Tiene una $t_{1/2}$ de 5-7 h. Tampoco se conoce exactamente la vía de eliminación, si bien menos del 0,7 % de la dosis administrada se excreta por orina de forma inalterada (5).

Las indicaciones aprobadas son el tratamiento agudo de las manifestaciones cutáneas del eritema nodoso leproso moderado o grave (no está indicado su empleo como monoterapia en presencia de neuritis moderada o grave) y el tratamiento de mantenimiento para la prevención y supresión de las manifestaciones cutáneas en la recurrencia del ENL (5).

Se encuentra en investigación en el tratamiento y prevención de aftas orofaríngeas, esofágicas, genitales, rectales, en pacientes con enfermedad de Behcet o con infección por VIH; también en la caquexia asociada a la infección por VIH y en la enfermedad crónica injerto contra huésped (2, 6, 7).

La reacción más grave asociada al empleo de talidomida es la teratogenia. La malformación congénica más frecuente es la focomelia si bien se han descrito otras como sordera, parálisis facial y oculomotora, lesión ocular y estenosis anal. Por ello, la talidomida no puede utilizarse en mujeres embarazadas y su empleo en mujeres en edad gestacional sólo se hará cuando las pruebas de embarazo sean negativas al inicio y durante el tratamiento, siendo necesario tomar medidas anticonceptivas eficaces. Su prescripción y dispensación en EE.UU. está sometida a un riguroso programa de información y control (5).

Otros efectos adversos frecuentemente asociados al empleo de talidomida son sedación, somnolencia, exantema, náuseas y vómitos. Se han descrito también neuropatía periférica que puede ser irreversible (2, 7, 8).

La dosis inicial recomendada es de 100-300 mg/día en una sola toma con agua, por la noche después de la cena. En pacientes con menos de 50 kg de peso hay que comenzar por 100 mg/día. En pacientes con una reacción cutánea grave o en los que previamente requirieron dosis más altas para controlar la reacción se puede iniciar el tratamiento a dosis más altas, hasta 400 mg/día. El tratamiento debe continuarse hasta que hayan remitido los síntomas, un período de al menos dos semanas. La dosis debe entonces disminuirse gradualmente a intervalos de 50 mg c/2-4 semanas. Los pacientes en tratamiento de

mantenimiento para prevenir recurrencias deben ser mantenidos con la mínima dosis necesaria para controlar la reacción. La retirada en ellos debe intentarse cada 3-6 meses en intervalos de 50 mg cada 2-4 semanas (5).

En lo que respecta a las posibles interacciones se ha descrito un aumento de la acción sedante de barbitúricos, alcohol, clorpromazina y reserpina con el uso concomitante de talidomida (5).

La talidomida ha demostrado ser eficaz en el tratamiento del ENL, haciendo posible también disminuir la dosis necesaria de corticoides. Dado que no existen otras alternativas terapéuticas con las que pueda compararse, es el medicamento de elección en esta situación clínica, siempre con un control riguroso de su utilización debido a los graves efectos adversos que puede producir.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jew LJ and Middleton RK. Thalidomide in Erythema Nodosum Leprosum. *DICP Ann Pharmacother* 1990;24:482-3.
2. Powell RJ. New roles for thalidomide. *Br Med J* 1996;313:377-8.
3. Sheskin J and Convit J. Results of a double-blind study of the influence of thalidomide on the lepra reaction. *Int J Lepr* 1969;37:135-46.
4. Iyetr CGS, Languillon J, Ramanujam K et al. WHO coordinated short-term double-blind trial with thalidomide in the treatment of acute lepra reactions in male lepromatous patients. *Bull WHO* 1971;45:719-32.
5. Warning: Severe, life-threatening human birth defects, <http://www.fda.gov>
6. Anónimo. New uses of thalidomide. *Med Lett Drugs Ther* 1998;40:103-4.
7. Anónimo. Thalidomide, for well-defined indications. *Prescr Intern* 1998;7:131-4.
8. Jakeman P and Smith WCS. Thalidomide in leprosy reaction. *Lancet* 1994;343:432-3.

Palivizumab (Synagis®)

Laboratorios Med Immune Inc., Med Immune Inc y Abbot Inc.

Comercializado en EE.UU.

Presentación vial de 100 mg de palivizumab liofilizado.

El palivizumab es un anticuerpo monoclonal, obtenido por tecnología recombinante de ADN, frente a la proteína F del virus respiratorio sincitial (VRS). Está formado por un 95 % de secuencias humanas y un 5 % murinas. En animales de experimentación inhibe la replicación del VRS (1-3).

Presenta una buena disponibilidad cuando se administra por vía i.m. siendo los niveles plasmáticos similares a los obtenidos tras la administración i.v. Tiene una

vida media de eliminación de unos 20 días. Las concentraciones plasmáticas como terapéuticas son 40 µg/ml o superiores (1, 2, 4, 5).

Las indicaciones autorizadas por la FDA son la prevención de enfermedades graves del tracto respiratorio bajo causadas por virus respiratorio sincitial (VRS) en pacientes pediátricos con alto riesgo de enfermedad por VRS (niños con displasia broncopulmonar, prematuros de <35 semanas de gestación) (1).

En un estudio aleatorizado, doble ciego controlado con placebo en niños de menos de seis meses que fueron prematuros (menos de 35 semanas de gestación) o menores de 24 meses con displasia broncopulmonar, se produjo una reducción de los ingresos hospitalarios asociados a infección por VRS del 55 % en el grupo tratado: 4,8 % en el grupo tratado frente a 10,6 % en el grupo placebo (5, 6). No existen por el momento estudios comparativos con ribavirina o inmunoglobulina anti VRS. Los datos disponibles proceden de estudios frente a placebo (7).

Está investigándose su empleo en la prevención y tratamiento de infecciones por VRS a pacientes sometidos a trasplante hematopoyético de células progenitoras (8).

Según la experiencia de que se dispone, el palivizumab parece ser bien tolerado. Entre los efectos adversos descritos se encuentra el aumento de transaminasas (AST) y reacciones locales en el lugar de la inyección (5).

La dosis a administrar es 15 mg/kg al mes por vía i.m. Se administran cinco dosis, comenzando antes del inicio de la temporada en que se dan las infecciones por VRS (noviembre-abril en el hemisferio norte), en la zona anterolateral del muslo. Volúmenes superiores a 1 ml deben administrarse en dosis divididas.

El liofilizado se reconstituye añadiendo lentamente 1 ml de agua estéril para inyección. El vial debe moverse circularmente y despacio durante 30 segundos para evitar la formación de espuma y debe permanecer a temperatura ambiente un mínimo de 20 minutos hasta que la disolución quede clara. No contiene conservantes por lo que ha de administrarse en las seis horas siguientes a su reconstitución (1).

Aunque la experiencia clínica con este producto es escasa, ofrece la ventaja frente a la inmunoglobulina anti VRS de que puede administrarse por vía i.m. (la Ig se ha de administrar en perfusión i.v.). Faltan estudios de eficacia en otros grupos de riesgo como pacientes con enfermedad cardíaca congénita y pacientes con inmunodeficiencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Synagis®. Prospecto. <http://www.medimmune.com>
2. Subramaniam KNS, Weisman LE, Rhodes T et al for the Medi-493 study group. Safety, tolerance and pharmacokinetic of a humanized monoclonal anti-

body to respiratory syncytial virus in premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:110-5.

3. Anónimo. Monoclonal antibody approved for RSV disease prevention. *Am J Health-Syst Pharm* 1998; 55:1654 y 1656.
4. Palivizumab. Micromedex Inc. Vol 98.
5. The Impact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics* 1998;102:531-7.
6. Storch GA. Humanized monoclonal antibody for prevention of respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics* 1998;648-51.
7. Ottolini MG and Hemming VG. Prevention and treatment recommendations for respiratory syncytial virus infection. *Drugs* 1997;54:867-84.
8. <http://www.medimmune.com>. New data from medimmune clinical trials presented at 38th Interescience conference on antimicrobial agents and chemotherapy. September 1998.

Rifapentina (Priftin®)

Laboratorio Hoechst-Marion-Roussel

Comercializado en EE.UU.

Presentación: Comprimidos de 150 mg

La rifapentina, ciclopentilrifamicina, es un nuevo antibiótico sintético para administración oral, derivado de la rifamicina, que ha sido autorizado recientemente en EE.UU. La rifapentina inhibe la síntesis de RNA bacteriano y es bactericida (1-3).

Se absorbe bien cuando se administra por vía oral, aumentando su biodisponibilidad con las comidas. Se metaboliza por esterasas en hígado, otros tejidos y sangre dando lugar a la 25-desacetilrifapentina que tiene también actividad antituberculosa. La rifapentina y su metabolito activo se excretan por vía biliar, secreción gastrointestinal y por vía renal. La mayor parte se elimina por heces. Se une en una elevada proporción a proteínas plasmáticas, principalmente albúmina, 97,7 % la rifapentina y 93 % la 25-desacetilrifapentina. Tiene una vida media de eliminación de unas 16 horas. En estudios de dosis únicas en pacientes con insuficiencia hepática la vida media de eliminación aumenta aunque la rifapentina parece ser bien tolerada por estos pacientes (3-6).

Se ha autorizado la indicación de tratamiento de la tuberculosis pulmonar junto con otros antituberculosos. Se está investigando su empleo en el tratamiento de la tuberculosis en pacientes con infección por VIH (1, 2, 7).

La rifapentina se ha estudiado en combinación con otros antituberculosos y se ha comparado con regímenes similares que incluían rifampicina con la diferencia

de que la rifapentina se ha administrado en una sola dosis semanal en la segunda fase del tratamiento. Los resultados en cuanto a eficacia parecen ser similares. En general, en estudios *in vitro* existe resistencia cruzada entre rifapentina y rifampicina (1-3).

Entre los efectos adversos que se han descrito con el uso de rifapentina están los siguientes: hiperuricemia, aumento de enzimas hepáticas y neutropenia. Puede producirse coloración rojo-anaranjada de los fluidos corporales (sudor, lágrimas, orina, esputos) o tejidos (piel, dientes, lengua). Otros efectos adversos son exantema, prurito, pérdida de apetito, ferropenia, dolor, náuseas, vómitos (1, 3, 7).

El tratamiento comprende dos fases; la primera de ellas dura dos meses: rifapentina 600 mg (4 comp.) dos veces por semanas con no menos de tres días entre las dosis junto con el resto del tratamiento antituberculoso. En la segunda fase, que dura cuatro meses, se administran 600 mg de rifapentina una vez/semana junto con el resto del tratamiento (2, 7).

La rifapentina induce las enzimas microsomales hepáticas y, por tanto, puede alterar la farmacocinética de otros medicamentos metabolizados en el hígado. Se conoce que interacciona con el indinavir disminuyendo su C_{max} y AUC (3).

La rifapentina es un antibiótico con espectro y actividad similares a la rifampicina que se ha autorizado para el tratamiento de la tuberculosis pulmonar. Como potencial ventaja sobre la rifampicina presenta una mayor vida media de eliminación que permite una sola toma por semana (con rifampicina han de ser dos) en la segunda fase del tratamiento el cual siempre ha de ser combinado con otros antituberculosos. El cumplimiento es una pieza clave para el éxito del tratamiento de la tuberculosis. Faltan estudios que demuestren que en la práctica el empleo de rifapentina mejora el cumplimiento del tratamiento antituberculoso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Petersen A. New treatment for tuberculosis gets FDA approval. *Wall Street Journal* 1998;101:B8.
2. Josefson D. FDA approves tuberculosis drug. *BMJ* 1998;317:11.
3. Jarvis B and Lamb HM. *Drugs* 1995;56:607-16.
4. Keung ACF, Eller MG and Weir S. Pharmacokinetics of rifapentine in patients with varying degrees of hepatic dysfunction. *J Clin Pharmacol* 1998; 38:517-24.
5. Reith K, Keung A, Toren PC et al. Disposition and metabolism of ¹⁴C-rifapentine in healthy volunteers. *Drug Metab Dispos* 1998;26:732-8.
6. Parenti F. New experimental drugs for the treatment of tuberculosis. *Rev Infect Dis* 1989;11 Supl. 2 S479-S83.
7. <http://www.fda.gov>. Priftin consumer information.