

TERAPÉUTICA INTERNACIONAL

P. J. MORENO ÁLVAREZ

Servicio de Farmacia. Hospital Virgen del Puerto. Plasencia. Cáceres

OPRELVEKIN (NEUMEGA®) LABORATORIO: WYETH

País de registro: EE.UU.

Fecha: Noviembre de 1997.

Presentación: Viales de 5 mg.

El oprelvekin es un análogo recombinante de la interleukina 11 (IL-11) diferenciándose de esta únicamente en el residuo terminal de prolina. Actúa mimetizando a dicha citoquina, como factor de crecimiento trombopoyético estimulando la proliferación de células madres pluripotenciales y de progenitores megacariocíticos, para posteriormente inducir la maduración megacariocítica e incrementar la producción de plaquetas. Las plaquetas obtenidas son morfológica y funcionalmente similares a las obtenidas por estimulación endógena mediante la IL-11. El oprelvekin fue aprobado por la FDA para la profilaxis de la trombocitopenia severa y la reducción de las necesidades transfusionales de plaquetas secundaria a quimioterapia mielosupresiva en pacientes con enfermedad hematológica maligna no-mieloide de alto riesgo; sin embargo no está indicado su utilización tras quimioterapia mieloablativa. El oprelvekin fue designado en su día como medicamento huérfano para esta indicación.

La trombocitopenia es uno de los principales problemas limitantes de dosis en quimioterapia, especialmente en el tratamiento de leucemias y linfomas. Las actuales tendencias de tratamiento en las que se intensifican las dosis de agentes citostáticos, facilitadas por los factores estimuladores de colonias de granulocitos, agrava este problema. Las alternativas para revertir estas situaciones son: la disminución de dosis de antineoplásicos, el retraso en la administración del siguiente ciclo o bien la transfusión de plaquetas. Las dos primeras alternativas están asociadas a peores pronósticos de la enfermedad con periodos libres de enfermedad más cortos y la tercera alternativa presenta los problemas de transmisión viral o bacteriana, así como el desarrollo de alergia a nuevas transfusiones tras repetidas administraciones de concentrados de plaquetas.

El oprelvekin se administra por vía subcutánea a dosis de 50 µg/kg/día comenzando entre las 6-24 horas tras la quimioterapia y prolongándose durante 3 semanas o hasta que el recuento de plaquetas post-nadir supere las 50.000 células/mL. En el caso de que el paciente vaya a recibir un nuevo ciclo de quimioterapia antes de finalizar el tratamiento con oprelvekin, la administración de este debe suspenderse 2 días antes. En la práctica clínica se ha llegado a administrar durante 6 ciclos, sin embargo no se

disponen de datos de administración crónica.

El perfil farmacocinético ha sido estudiado en pacientes sanos y por tanto no se disponen de datos en pacientes. Presenta una biodisponibilidad del 80% y la vida media de eliminación es de 7 horas. Los datos disponibles sugieren que el aclaramiento de oprelvekin decrece con la edad y que en lactantes y niños es aproximadamente entre 1,2-1,6 veces superior al que presentan los adultos. Se excreta de forma primaria por el riñón aunque fundamentalmente en forma de metabolitos pues la cantidad no metabolizada recogida en orina es pequeña. En pacientes con la función renal muy comprometida el área bajo la curva (AUC) es 2,6 veces mayor que en sujetos normales, así mismo el aclaramiento es un 40% inferior al de sujetos con función renal normal. Sin embargo de momento no está suficientemente claro si debe modificarse la dosis bajo estas circunstancias. La respuesta comienza a manifestarse a los 5-9 días y el pico de respuesta se alcanza aproximadamente a las 2 semanas y media de comenzar el tratamiento, prolongándose el efecto durante 2 semanas más.

Dentro del perfil de efectos adversos destacan los relacionados con el sistema cardiovascular y fundamentalmente la expansión de volumen plasmático (> 10%) que explica algunos de los efectos adversos como la

anemia dilucional, edema pulmonar o arritmias atriales. Esta retención de fluidos se explica por una estimulación de la reabsorción renal de sodio y la correspondiente retención de agua. Esta retención de fluidos es reversible tras la suspensión del fármaco y se recomienda monitorizar el balance de líquidos. Debe tenerse especial precaución en aquellos pacientes con disfunción ventricular izquierda, insuficiencia cardiaca congestiva y cualquier otra situación clínica que pueda agravarse con el incremento del volumen plasmático como derrames pleurales o ascitis. El edema periférico aparece en casi el 60% de los pacientes, la taquicardia en el 30%, el síncope en el 13% y las arritmias atriales en el 12%. Las arritmias atriales son breves en su duración y sin secuelas clínicas, aunque en determinados casos pueden desencadenar la aparición de un episodio de *ictus*. La conversión a ritmo normal se produce espontáneamente y entre otros factores, la exposición previa a doxorubicina es un factor de riesgo para desarrollar fibrilación auricular. La reexposición al fármaco puede desencadenar un nuevo episodio de arritmia atrial hasta en el 50% de los pacientes de los que padecieron un previo episodio.

A nivel del sistema nervioso central (SNC) es frecuente la aparición de fatiga y dolores de cabeza. La aparición de papiledema tiene una incidencia mucho mayor entre la población pediátrica (16%) que en la población adulta (1%), además debe usarse con precaución en pacientes con tumores del SNC ya que existe la posibilidad de un empeoramiento del papiledema. Las náuseas son frecuentes también con este fármaco como se ha demostrado en algún estudio en el que se ha administrado como única terapia. También se han descrito casos de candidiasis oral en el 14% de los pacientes. Otros efectos adversos descritos son disnea (48%), artralgias/mialgias, inyección conjuntival (19%) o como ocurre con sustancias de carácter proteico posibilidad de que aparezca una reacción alérgica e incluso una reacción anafilactoide; la

aparición de un episodio de hipersensibilidad comporta la suspensión definitiva del fármaco. Por último se recomienda valorar el cociente beneficio/riesgo en pacientes con la función renal alterada, enfermedad respiratoria o hipokalemia; en este último caso debe extremarse las precauciones en el caso de que el paciente esté en tratamiento con diuréticos, pues podría agravarse la hipokalemia por lo que se recomienda la estrecha monitorización de los electrolitos ya que existen casos descritos de muerte súbita en este tipo de pacientes.

Los ensayos clínicos (EC) que evalúan la eficacia de oprelvekin son escasos y de pequeño tamaño por lo que la evidencia sobre su eficacia es escasa. Un EC randomizado, doble ciego y controlado con placebo que incluyó a 77 pacientes de alto riesgo, estudió la eficacia de la administración de oprelvekin en pacientes que no habían experimentado un episodio previo de trombocitopenia secundaria (plaquetas < 20.000 células/mL) durante dos ciclos de quimioterapia a dosis elevadas (3,2 g/m² de ciclofosfamida más 75 mg/m² de doxorubicina). Todos los pacientes recibieron simultáneamente un factor estimulador de colonias de granulocitos. Los grupos que recibieron oprelvekin mostraron una reducción de las necesidades transfusionales plaquetarias siendo los resultados más favorables fundamentalmente en el grupo que había recibido quimioterapia previa. La tabla I recoge los resultados por grupos.

En otro EC randomizado, doble ciego y controlado con placebo que incluyó a 93 pacientes que habían recibido una transfusión tras su primer ciclo, se analizó la necesidad de una nueva transfusión tras el segundo ciclo. Se formaron tres grupos: 25 µg/kg/día, 50 µg/kg/día o placebo. Aunque se obtuvo un resultado significativamente estadístico con respecto a la variable principal (Tabla II), sin embargo la duración media del recuento inferior a 20.000, 50.000 y 100.000 células/mL no arrojó una diferencia estadísticamente significativa.

Un estudio que analizó la eficacia del oprelvekin en pacientes sometidos a trasplante de médula autóloga tras quimioterapia mieloablativa, no mostró diferencias entre el tratamiento activo y el grupo placebo. Otro estudio farmacoeconómico basado en un modelo analítico de decisión, comparó la utilización rutinaria de oprelvekin *versus* transfusión de plaquetas durante 3 semanas en la prevención de la trombocitopenia secundaria a quimioterapia. Se recopilaron los datos de EC publicados y se analizó desde la perspectiva del pagador mediante un análisis de minimización de costes. Mientras que el coste de las transfusiones ascendió a 3.495 \$ la utilización de oprelvekin ascendió a 5.328 \$ durante el mismo periodo. El estudio concluía que la utilización de este fármaco de forma rutinaria no conseguía ahorrar costes frente a la práctica estándar en pacientes con

Tabla I

	Total (N = 77)		Sin quimioterapia previa (N = 54)		Con quimioterapia previa (N = 23)	
	Placebo (N = 37)	Oprelvekin (N = 40)	Placebo (N = 27)	Oprelvekin (N = 27)	Placebo (N = 10)	Oprelvekin (N = 13)
% pacientes que no necesitaron transfusión	41%	65%	52%	70%	10%	54%

Tabla II

	Placebo (N = 30)	Oprelvekin 50 µg/kg (N = 29)
% pacientes que no necesitaron transfusión	7%	28%
Media de transfusiones	3,3	2,2

trombocitopenia severa secundaria a quimioterapia.

Podemos concluir que si bien este fármaco ha mostrado su efectividad en la indicación autorizada, la falta de suficiente evidencia y el análisis económico nos indica que debe reservarse para pacientes de riesgo que reciban regímenes de quimioterapia de alta intensidad, pacientes que experimenten un episodio trombocitopénico grave limitante de dosis o aquellos que han requerido una transfusión previa. De momento no ha mostrado su utilidad en el uso rutinario.

Bibliografía

1. FDA. Neumega –Ficha técnica [en línea]: Septiembre de 2003– [citado 1 de octubre de 2003]. Disponible en: <<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2002/opregen091802LB.pdf>>.
2. Neumega Drug Dex Evaluation [en línea]. Micromedex. Healthcare Series Vol. 116: Septiembre de 2003 [citado 1 de octubre de 2003]. Disponible en: <<http://mdxsefh.gpm.es>>.
3. Cantor SB, Eltings LS, et al. Pharmacoeconomic analysis of oprelvekin (recombinant human interleukin-11) for secondary prophylaxis of thrombocytopenia in solid tumors patients receiving chemotherapy. *Cancer* 2003; 97 (12): 3099-106.

DAPTOMICINA (CUBICIN®) LABORATORIO: ABBOTT

País de registro: EE.UU.

Fecha: Septiembre de 2003.

Presentación: Viales de 250 mg y 500 mg.

La daptomicina es el cabeza de serie de una nueva familia de antibióticos denominada lipopéptidos cíclicos y que presenta utilidad en aquellas infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos causadas por bacterias gram positivas aerobias incluyendo *Staphylococcus aureus* meticilín resistente (MRSA), tales como abscesos mayores, úlceras infec-

tadas o infecciones de heridas postquirúrgicas. Se obtiene mediante un proceso de fermentación aplicado al *Streptomyces roseosporus*. La unión a la membrana del microorganismo provoca la alteración de la síntesis del ácido lipoteicoico, del peptidoglicano y una despolarización de la membrana citoplasmática que altera procesos vitales tales como la síntesis proteica, la síntesis del ADN o del ARN, lo que conduce a la bacteria a su muerte. Este tipo de infecciones ha visto incrementada su incidencia intrahospitalaria en los últimos años, según algunos estudios, en EE.UU., la incidencia de infecciones nosocomiales por *S. aureus* MRSA alcanza el 60% de las infecciones por *Staphylococcus*. El espectro de acción abarca cepas resistentes a meticilina, vancomicina y linezolid de bacterias como *Streptococcus pyogenes*, *S. agalactiae* o *Enterococcus faecalis*, sensible a vancomicina. Especies como *Corynebacterium jeikeium*, *E. faecalis* y *E. faecium*, resistentes a vancomicina, *S. epidermidis* o *S. haemolyticus* han mostrado su sensibilidad *in vitro*, sin embargo su aplicación clínica está pendiente de que sea avalada mediante los EC pertinentes.

La daptomicina fue descubierta en los primeros años de la década de los 80 y fue entonces cuando comenzó su desarrollo clínico, sin embargo su escasa eficacia en el tratamiento de la endocarditis (se utilizaban dosis inferiores a las ahora recomendadas), y su toxicidad musculoesquelética, interrumpió su desarrollo y la molécula fue desechada. Entonces se achacó su escasa eficacia a la elevada proporción de unión a proteínas plasmáticas. Sin embargo la proliferación de patógenos grampositivos resistentes ha devuelto el interés por esta molécula como alternativa en infecciones por patógenos resistentes a los antibióticos actuales y esto ha hecho que se retome su desarrollo clínico en el que se han estudiado nuevos esquemas de dosificación: dosis más altas en una sola administración diaria, lo que ha permitido disminuir la toxicidad muscular. *In vitro* se ha observado sinergismo en la asociación con gentami-

cina frente a *Staphylococcus* o *Enterococcus*. Algunos estudios apuntan a que la asociación de daptomicina con aminoglucósidos podría proteger de la nefrotoxicidad producida por estos últimos.

La FDA ha aprobado recientemente su comercialización para ser utilizado en el tratamiento de infecciones de la piel y tejidos blandos en las que se sospeche la presencia de alguna bacteria frente a la que es efectivo. En el caso de que también estén implicados microorganismos gramnegativos o anaerobios, podrá asociarse a otro antibiótico. Aunque la terapia empírica está indicada, los resultados del análisis microbiológico deben guiar la continuación o no del tratamiento. Sin embargo su uso no está indicado en neumonía, pues en un estudio en fase III la incidencia de muerte y el porcentaje de efectos adversos cardiorrespiratorios fue mayor en el grupo experimental que en el grupo control, en teoría, por la falta de eficacia terapéutica de la daptomicina en este cuadro clínico.

La dosis recomendada es de 4 mg/kg administrados en infusión intravenosa durante 30 minutos una vez al día y la duración del tratamiento oscila según el tipo y gravedad de la infección entre 7-14 días. La administración diaria se ve favorecida por un lado por el efecto post-antibiótico (hasta 6 horas) y por otro lado por la actividad bactericida dependiente de dosis; mayores frecuencias de dosis favorecen los efectos adversos como el aumento los niveles de creatin fosfoquinasa (CPK). Las diluciones de daptomicina para ser administradas deben realizarse en solución salina fisiológicas, pues la daptomicina es incompatible con la dextrosa. En caso de insuficiencia renal es necesario ajustar el esquema de dosificación; cuando el aclaramiento de creatinina es inferior a 30 mL/min, se recomienda aumentar el intervalo de administración de 24 a 48 horas al igual que cuando el paciente está sometido a hemodiálisis o diálisis peritoneal. El AUC para pacientes con aclaramiento de creatinina < 30 mL/min, o en hemodiálisis o en diálisis peritoneal

puede multiplicarse por dos e incluso por tres. Por otra parte no es necesario ajustar dosis en insuficiencia hepática leve-moderada, ni por sexo o edad.

Presenta una farmacocinética lineal a las dosis recomendadas. Se une de forma extensa a proteínas plasmática (90%) y su vida de eliminación oscila entre las 7-9 horas. Aunque no está demostrado totalmente, se sospecha que se metaboliza a nivel renal. Hasta un 60% de la dosis inalterada se excreta por riñón, aunque el total excretado asciende al 80%. Entre un 10 y un 15% de la dosis es retirada de la circulación sistémica por la diálisis peritoneal y la hemodiálisis. Los estudios realizados *in vitro* inducen a pensar que posiblemente no sea sustrato del complejo citocromo P450 y que por tanto su potencial de interacciones con otros fármacos a este nivel sea prácticamente nulo.

En aquellos pacientes en tratamiento con daptomicina se recomienda monitorizar la CPK semanalmente, así mismo debe observarse estrechamente a los pacientes con historial de alteraciones musculoesqueléticas, ya que podrían sufrir una exacerbación de la patología de base. La administración conjunta con estatinas puede incrementar el riesgo de miopatías, por lo que se recomienda monitorizar estrechamente a los pacientes que reciban concomitantemente ambos fármacos.

El perfil de efectos adversos de este fármaco es bastante favorable. Destacan los efectos adversos musculoesqueléticos: mialgia, debilidad muscular, artralgia u osteomielitis. La elevación de la CPK es más frecuente entre los que ya presentan un nivel elevado de base (10,5 *versus* 2,8%). En determinadas ocasiones será necesario suspender la medicación si la elevación de la CPK es de 5 a 10 veces el valor basal. El riñón es otro de los órganos afectados por este fármaco, aproximadamente un 2% de los pacientes pueden desarrollar fallo

renal. También se han descrito efectos adversos a nivel intestinal como constipación, náuseas y diarrea. Es necesario prestar atención a los electrolitos pues tanto el potasio, el magnesio y el bicarbonato pueden verse alterados. A nivel cardiovascular se han descrito algunos casos de fallo cardiaco, edema o arritmias supraventriculares y a nivel hematológico anemia, leucocitosis e incremento del *International Normalized Ratio* (INR). También se han descrito casos de hipo e hiperglicemia, hipokalemia o candidiasis.

En los dos EC utilizados para el registro del fármaco en los que se han incluido a más de 1.400 pacientes, la daptomicina ha mostrado una efectividad equivalente al tratamiento estándar con el que se comparaba. Ambos EC fueron randomizados, doble ciego y estudiaron la eficacia de daptomicina en la resolución de infecciones complicadas de piel y tejidos blandos, aunque ninguno ha sido publicado. En uno de ellos el grupo control recibió 1 g de vancomicina cada 12 horas y en el otro estudio una penicilina semisintética a dosis que oscilaron entre 4-12 g al día. En los pacientes que la situación clínica lo permitía se instauró la terapia oral a los 4 días. La variable principal de estudio fue el porcentaje de respuesta clínica. En el primero de los estudios la daptomicina obtuvo un porcentaje de respuesta clínica en el análisis por intención de tratar del 62,5 *versus* 60,9% del grupo control mientras que en el otro EC los porcentajes fueron del 80,4 *versus* 80,5%. La distribución en función del tipo de

patógeno se muestra en la tabla III.

En ambos se mostró igual de efectivo que el fármaco control: vancomicina (1 g/12 h) en un caso y penicilinas semisintéticas (cloxacilina, oxacilina, flucoxacilina o nafacilina, 4-12 g/día) en el otro. También existen casos descritos de éxito con esta terapia en el tratamiento de bacteriemias por *Leuconostoc mesenteroides*, microorganismo responsable de infecciones nosocomiales poco frecuentes en pacientes inmunocomprometidos.

La daptomicina puede convertirse en una alternativa a linezolid o quinupristin/dalfopristin en patógenos gram positivos tales como *S. pneumoniae* penicilin resistentes, *S. aureus* meticilin resistentes o *enterococcus* sensible y resistente a vancomicina, sin embargo todavía queda bastante por investigar sobre el papel que desempeñará este nuevo antimicrobiano en la terapéutica con respecto a las alternativas disponibles, pues incluso la dosificación es susceptible todavía de incrementarse y analizar si aumentaría el cociente beneficio/riesgo.

Bibliografía

1. FDA. Cubicin –Ficha técnica [en línea]: Septiembre de 2003– [citado 7 de octubre de 2003]. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2003/21572_cubicin_lbl.pdf>.
2. Cubicin Drug Dex Evaluation [en línea]. Micromedex. Healthcare Series Vol. 116: Septiembre de 2003 [citado 7 de octubre de 2003]. Disponible en: <<http://mdxsefh.gpm.es>>.
3. Liden PK. Treatment options for vancomycin-resistant enterococcal infections. *Drugs* 2002; 62 (3): 425-41.