

TERAPÉUTICA INTERNACIONAL

P. J. MORENO ÁLVAREZ

Centro de Documentación. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Madrid

PROTEÍNA HUMANA C (CEPROTIN®) LABORATORIO: BAXTER.

País de registro: unión Europea

Fecha: julio de 2001

Presentación: viales de 500 y 1.000 UI.

La proteína humana C es una sustancia endógena con actividad anticoagulante que circula por el torrente sanguíneo como zimógeno inactivo. Es una glicoproteína vitamina K dependiente, que se activa por el complejo trombina/trombomodulina convirtiéndose en la proteína C activada (PCA). La PCA es una proteasa sérica con un elevado poder anticoagulante que actúa inactivando las formas activas de los factores V y VIII de la coagulación, lo que conduce a una disminución en la formación de trombina. Este fármaco se obtiene a partir del plasma humano y se purifica mediante la utilización de anticuerpos murinos.

Los individuos con déficit de proteína C no controlan de forma adecuada la cascada de la coagulación, resultando en un aumento de la producción de trombina y consecuentemente del riesgo de sufrir un episodio de trombosis. Existen dos cuadros clínicos principales de esta patología: el púrpura fulminante en neonatos homocigóticos y la necrosis cutánea al comenzar una terapia anticoagulante. La reposición de la proteína C parece la alternativa terapéutica más lógica en las situaciones

agudas de la enfermedad. Hasta ahora las opciones terapéuticas más utilizadas eran las heparinas de bajo peso molecular y la plasmática, pero su administración estaba limitada por el riesgo de exposición a agentes virales.

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) autorizó la comercialización de la proteína C humana para el tratamiento del púrpura fulminante, de la necrosis cutánea inducida por cumarinas y en la profilaxis a corto plazo, en pacientes con deficiencia congénita grave de proteína C en las siguientes situaciones:

- Cuando es inminente la cirugía o la terapia invasiva.
- En el inicio de la terapia cumarínica.
- Cuando la terapia cumarínica no es suficiente.
- Cuando la terapia cumarínica no es posible.

La agencia reconoce que la autorización se produce en circunstancias excepcionales, ya que las indicaciones autorizadas son tan infrecuentes que es difícil obtener datos exhaustivos sobre la calidad, eficacia y seguridad del medicamento.

El perfil farmacocinético no está definido para este fármaco, pues existen pocos resultados para poder generalizarlos. Solamente se ha podido evidenciar una marcada variabilidad interindividual en los diferentes parámetros farmacocinéticos estudiados.

Se disponen de pocos datos con respecto a los efectos adversos, siendo los más importantes las reacciones alérgicas moderadas. También se han descrito cuadros de fiebre, arritmias, hemorragias (quizás imputable a la medicación concomitante) y trombosis a lo largo del tratamiento. Debido a la naturaleza del fármaco es posible que se desarrollen anticuerpos inhibidores del mismo. El contenido de trazas de heparina puede inducir episodios de trombosis inducida por ésta.

La dosis inicial recomendada es de 60 a 80 UI/Kg y debe administrarse a una velocidad de infusión máxima de 2 ml/minuto. Inicialmente debe conseguirse una actividad de proteína C del 100% para posteriormente mantener esta actividad por encima del 25% mientras dure el tratamiento. En caso de que el paciente presente un evento trombótico agudo, la determinación de proteína C deberá realizarse cada 6 horas hasta la estabilización del paciente, y posteriormente dos veces al día y siempre antes de la siguiente dosis. No existe experiencia en pacientes con alteración renal o hepática por lo que se recomienda monitorizarlos estrechamente.

Es importante tener en cuenta que si se inicia tratamiento con un anticoagulante oral del grupo de los antagonistas de la vitamina K, puede aparecer un estado de hipercoagulabilidad transitoria antes de que se produzca la acción anticoagulante. Por esta razón

si el paciente pasa a terapia con anti-coagulantes orales, la administración de proteína C debe continuar hasta alcanzar un estado de estabilidad.

Tres han sido los estudios que ha evaluado la EMEA para aprobar su comercialización. Entre ellos destaca un estudio retrospectivo en el que 79 pacientes recibieron una dosis inicial de sensibilización de 10 UI/kg y si el paciente no desarrollaba reacciones alérgicas se administraba una dosis inicial de 40 UI/Kg. La dosis terapéutica para las siguientes tomas fueron ajustadas en función de la vida media que presentaba el fármaco. En el grupo de pacientes que presentaban un déficit congénito severo, el 100% de los casos de púrpura fulminante remitieron, así como todos los episodios de necrosis cutánea inducida por cumarinas; sin embargo, sólo el 20% de los eventos trombóticos se resolvieron de forma favorable. Con respecto al grupo de pacientes que presentaban deficiencia de proteína C de tipo heterocigótica simple o adquirida, menos del 50% evolucionaron favorablemente. A la luz de estos resultados parece que el tratamiento con proteína C en el púrpura fulminante y en los episodios de necrosis cutánea inducida por cumarinas parece efectivo, sin embargo los datos son aún insuficientes para autorizar su utilización en la prevención de eventos tromboembólicos.

Su utilización en la profilaxis previa a cirugía u otros procedimientos invasivos no ha sido estudiada de forma tan amplia y son pocos los pacientes en los que se ha estudiado esta indicación. Sin embargo, los pocos datos de los que se dispone (historial de eventos trombóticos), muestra una gran eficacia pues no se registró ningún episodio de trombo-sis imputable al fármaco.

Bibliografía

1. Smith OP, White B, Vaughan D, Rafferty M, Claffey L, Lyons B, et al. Use of protein-C concentrate, heparin, and haemodiafiltration in meningococcus-induced purpura fulminans. *Lancet* 1997; 350 (9091): 1590-3.
2. Rivard GE, David M, Farrell C, Schwarz HP. Treatment of purpura fulminans in meningococemia with protein C concentrate. *Journal of Pediatrics*. 1995; 126(4): 646-52.
3. Ficha técnica e informe de la evaluación científica de la EMEA. <<http://www.eudra.org/humandocs/humans/epar/ceprolin/ceprolin.htm>>. [Consulta:21/01/02].
4. Critically Appraised Topic: Does the use of protein-C, heparin, and hemodiafiltration improve the outcome of patients with meningococcus-induced purpura fulminans?. Bynum D. <<http://www.med.unc.edu/medicine/edursrc/120897.htm>>. [Consulta:24/01/02].

TELITROMICINA (KETEK,) LABORATORIO: AVENTIS

País de registro: unión Europea.

Fecha: julio de 2001

Presentación: Comprimidos de 400 mg.

La telitromicina constituye un novedoso agente antibacteriano semisintético derivado de la eritromicina y que pertenece a una nueva familia de antibióticos denominados los ketólidos. Estos antibacterianos están estrechamente relacionados con los macrólidos y su acción farmacológica es similar a la realizada por aquéllos. Inhibe la síntesis proteica a nivel de la transcripción ribosómica, actuando a nivel de la subunidad 23S del RNA ribosomal e impidiendo la formación de la subunidad 50S. Algunos datos indican que podría bloquear también la formación de las subunidad ribosomal 30S. Su afinidad por la diana molecular es 10 veces superior a la de la eritromicina y 20 veces superior en cepas resistentes a eritromicina. Su espectro es semejante al de los macrólidos, aunque incluye el neumococo multirresistente: *Streptococcus pneumoniae*, *S.pyogenes*, *S. Agalactiae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Legionella spp* o *Chlamydia pneumoniae*. Son resistentes a este fármaco la familia de las entobacterias, *S. aureus* eritromicin resistente, *Pseudomonas spp.* y *Acinetobacter spp.* Los ketólidos se ven menos afectados por los bajos pH que los nuevos macrólidos y al contrario

que éstos, son agentes bactericidas. Además ha mostrado efecto postantibiótico frente a algunos patógenos y no inducen resistencia cruzada con los macrólidos.

La EMEA autorizó la comercialización de la telitromicina para su utilización en:

Adultos:

- Neumonía adquirida en la comunidad leve o moderada.
- Reagudización de la bronquitis crónica.
- Sinusitis aguda, amigdalitis/faringitis causadas por estreptococos del grupo A beta hemolíticos, como alternativa cuando los antibióticos betalactámicos no resulten apropiados.

En pacientes entre doce y dieciocho años:

- Amigdalitis/faringitis causadas por estreptococos del grupo A beta hemolíticos, como alternativa cuando los antibióticos betalactámicos no resulten apropiados.

Se absorbe de forma completa y rápida por vía oral siendo su biodisponibilidad del 55%. La Cmax se alcanza a las 2,5 horas y a los 2-3 días se alcanza el estado estacionario. La fracción de unión a proteínas plasmáticas oscila entre un 60-70%, distribuyéndose ampliamente por todo el organismo de forma rápida, y de forma especial en los leucocitos, donde pueden alcanzarse concentraciones hasta 40 veces superiores a las plasmáticas. También se acumula significativamente en el tejido broncopulmonar y en la saliva. Sufre un extenso metabolismo hepático y sólo un 15% se elimina sin metabolizar. La telitromicina inhibe a la enzima CYP3A4, por lo que va a interactuar con los fármacos que utilicen esta enzima como vía principal de metabolización. Se elimina fundamentalmente por heces (75%) y presenta una semivida de eliminación de unas 13 horas. Aunque en pacientes ancianos se alcanzan mayores Cmax, sin embargo al no alterarse la semivida no se hace necesario un ajuste de dosis.

Debe evitarse la administración conjunta con algunas benzodiacepinas como el midazolam, ya que puede incrementar su semivida hasta 2,5 veces, por tanto la dosis de midazolam intravenoso (IV) debe ajustarse según cada caso. Debido a su capacidad inhibitoria, también aumentan la concentración algunos agentes inmunosupresores como ciclosporina, tacrolimus o sirolimus. Por tanto se deben monitorizar los niveles de estos fármacos y reducir las dosis cuando sea necesario. Con respecto a la digoxina se ha observado que se incrementan sus concentraciones plasmáticas aunque no se evidenciaron cambios significativos en los parámetros electrocardiográficos ni signos de toxicidad. Cuando se administra de forma concomitante con las estatinas, aumentan las C_{max} y el AUC de estas últimas, por lo que deberá suspenderse el tratamiento con estatinas mientras se administre la telitromicina. Está contraindicado su uso concomitante con los alcaloides derivados del cornezuelo de centeno, pues puede producirse un episodio de ergotismo, así como con fármacos que alarguen el intervalo QT como cisaprida, astemizol o terfenadina.

La administración de telitromicina con inductores de la enzima CYP3A4 podría reducir las concentraciones de la primera, por lo que se aconseja evitar su administración hasta 2 semanas después de haber finalizado el tratamiento con inductores.

La mayoría de los efectos adversos son leves y transitorios. Suelen ser efectos adversos gastrointestinales como la diarrea, reacciones alérgicas, dolor abdominal o mareo, siendo los más graves la ictericia colestática, las arritmias o la colitis pseudomembranosa. Se recomienda la monitorización de parámetros hepáticos, sobre todo en pacientes con enfermedad previa.

La dosis recomendada es de 800 mg una vez al día. En caso de insuficiencia renal grave la dosis debe reducirse a la mitad (400 mg/día). La duración del tratamiento oscila entre los cinco y los diez días, según el tipo de infección.

El *H. influenzae* presenta una sensibilidad intermedia y *Legionella spp* es muy sensible a telitromicina in vitro, sin embargo la experiencia clínica en el tratamiento de neumonía por *legionella* es limitado. Así mismo la experiencia en el tratamiento de infecciones producidas por *S. pneumoniae* eritromicina o meticilin resistentes es limitada, sin embargo hasta ahora las tasas de erradicación han sido similares, a las obtenidas con el tratamiento de *S. pneumoniae* sensible.

Los ensayos clínicos realizados demuestran una eficacia similar de telitromicina en relación con sus comparadores (amoxicilina 3g/d, claritromicina 1g/d y trovafloxacin 200 mg/d) en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. Aunque en pequeños estudios se ha demostrado la efectividad en el tratamiento de neumonías atípicas y en bacteriemias que complican la neumonía, sin embargo el escaso número de pacientes impide generalizar estas conclusiones. Para el tratamiento de la exacerbación aguda de la bronquitis crónica, los ensayos realizados evidenciaron equivalencia terapéutica con los controles, amoxicilina/clavulánico (500/125 c/8h) y cefuroxima axetilo (1 g/d), si bien la duración del tratamiento con telitromicina fue la mitad que con los controles (5 vs 10 días). Sin embargo la persistencia asintomática de patógenos como el *H. influenzae* puede hacer insuficiente los 5 días de tratamiento para erradicar la infección. Por lo que respecta a la sinusitis, los ensayos presentados muestran la eficacia similar entre la telitromicina y la asociación amoxicilina/clavulánico.

Por último, también los estudios llevados a cabo en los que se investiga su utilidad en la faringitis/amigdalitis han mostrado la equivalencia entre la administración de telitromicina durante 5 días y la penicilina V o la claritromicina durante 10 días.

Únicamente el tratamiento de infecciones causadas por *Streptococcus pneumoniae* resistente a eritromicina aporta una utilidad novedosa frente a los macrólidos.

Bibliografía

1. Telitromicina (Drug Evaluation). Drug Dex Information System. Micromedex Healthcare Series 2002. <http://mdxsefh.gpm.es>. [Consulta: 17/01/2002].
2. Ficha técnica e informe de evaluación científica de la EMEA. <<http://www.eudra.org/humandocs/humans/epar/ketek/ketek.htm>>. [Consulta: 17/01/2002].

FONDAPARINUX ARIXTRA, LABORATORIO: FONDA BV (ORGANON & SANOFI SYNTHELABO).

País de registro: Estados Unidos.

Fecha: diciembre de 2001

Presentación: jeringa precargada de 2,5 mg

El fondaparinux es un pentasacárido sintético que inhibe indirectamente y de forma selectiva el factor X de la coagulación (Xa) mediante la antitrombina III, sin inhibir directamente a la trombina. Representa la mínima secuencia obligatoria de la heparina que se requiere para unirse de forma exclusiva a la antitrombina III, produciendo un cambio conformacional que aumenta la actividad anti-factor Xa en unas 300 veces. Este efecto reduce la síntesis de trombina (factor IIa) y por tanto se reduce el desarrollo de trombos. Entre sus ventajas destaca que no actúa sobre proteínas plasmáticas diferentes a la antitrombina (como sucede con las heparinas de bajo peso molecular) y que tampoco actúa ni sobre el factor 4 plaquetario ni sobre las plaquetas (como la heparina), reduciéndose al mínimo o eliminando el riesgo de trombocitopenia. Las hemorragias son menos frecuentes que con la heparina y la monitorización del paciente es innecesaria en la mayoría de ellos.

Ha sido aprobado por la FDA para la profilaxis de la trombosis venosa profunda (TVP) que pueda evolucionar a embolia pulmonar, en pacientes candidatos a cirugía de cadera por fractura, cirugía ortopédica de cadera o cirugía ortopédica de rodilla.

La dosis recomendada es de 2,5 mg. subcutáneo una vez al día. Después de la administración subcutánea, el fondaparinux es totalmente absorbido, alcanzando los niveles máximos en plasma (anti-Xa) aproximadamente a las 2 horas. Se distribuye fundamentalmente en el torrente sanguíneo y sólo una pequeña cantidad accede al líquido extravascular. Gran parte de la dosis aparece en la orina en forma activa, por lo que no parece que su metabolismo sea importante. La semivida de eliminación del fondaparinux es de unas 17-20 horas, lo que permite una administración diaria. No es necesario controlar los parámetros sanguíneos, sin embargo, vigilar la actividad anti-Xa se debe considerar en algunos pacientes como en los enfermos renales.

En enfermos renales se prolonga su eliminación y su aclaramiento puede reducirse hasta un 50% en cuadros graves, por lo que de momento y hasta tener más información, se recomienda una reducción de la dosis en esta población. También en pacientes ancianos se recomienda reducir la dosis por la disminución de su aclaramiento. Por último, otra población de riesgo, son aquellos pacientes con un peso corporal inferior a 50 kg, en los que la administración de este fármaco está contraindicado pues el riesgo de sufrir una hemorragia severa es el doble.

La incidencia de su principal efecto adverso, las hemorragias, no ha sido mayor que la observada con otras moléculas similares, a las dosis recomendadas. Otros efectos adversos que se pueden presentar con cierta frecuencia son la anemia, la fiebre o las náuseas. La trombocitopenia es otro de los efectos adversos que pueden aparecer, aunque los casos severos son muy raros. Hay que señalar que no existe antídoto para el fondaparinux, lo cual es importante tener en cuenta para los casos de sobredosis.

En los diferentes estudios llevados a cabo, este fármaco ha mostrado ser efectivo en el tratamiento de la obstrucción venosa en pacientes sometidos a una angioplastia, en la profilaxis y tratamiento de la TVP y posiblemente

en la trombocitopenia inducida por heparina. Sin embargo, sólo la profilaxis de la TVP ha sido la indicación aprobada de momento por la FDA. En la prevención de la TVP en cirugía de cadera por fractura, la dosis de 2,5 miligramos se mostró más eficaz que el control 18,8 vs 7,9%. En la profilaxis de TVP por cirugía ortopédica de cadera, dos ensayos clínicos han mostrado la equivalencia de este fármaco frente a la enoxaparina dosificada a 30 mg/12 h ó 40 mg/24 h. Y en lo referente a la profilaxis de TVP en cirugía ortopédica de rodilla, un ensayo clínico mostró su superioridad con respecto a enoxaparina 30 mg/12 h.

Por lo que respecta a indicaciones no aprobadas, en la angioplastia coronaria se ha mostrado tan eficaz como la heparina en la prevención de la obstrucción coronaria, aunque se requieren estudios controlados. En el tratamiento de la TVP, una dosis diaria de fondaparinux se mostró tan eficaz como la dalteparina (45 vs 49%), no encontrándose diferencias en la recurrencia de tromboembolismo (2,4 vs 5%). Dado su falta de efecto sobre el factor 4 plaquetario, puede tener utilidad en el tratamiento de la trombocitopenia inducida por heparina, aunque de momento no existen resultados para esta opción terapéutica.

Está contraindicada su utilización en pacientes con enfermedad renal severa ($\text{Clcr} < 30 \text{ ml/min}$) y en pacientes con un peso inferior a 50 Kg. También está contraindicado en pacientes con riesgo de sufrir hemorragia severa y en pacientes con endocarditis bacteriana. Además debe utilizarse con precaución en aquellos pacientes con riesgo elevado de hemorragia (ej. trauma, hemofilia, ulceración gastrointestinal, uso simultáneo de los agentes antiplaquetarios, etc).

Bibliografía

1. Turpie AGG, Gallus AS, Hoek JA. The Pentasaccharide Investigators. A Synthetic Pentasaccharide for the Prevention of Deep-Vein Thrombosis after Total Hip Replacement. *NEJM* 2001; 344(9): 619-625.
2. Vuilleminot A, Schiele F, Meneveau N, Claudel S, Donat F, Fontcave S, et al. Efficacy of a synthetic pentasaccharide, a pure factor Xa inhibitor, as an antithrombotic agent--a pilot study in the setting of coronary angioplasty. *Thromb Haemost.* 1999; 81(2): 214-20.
3. Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR, Turpie AG. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery. *NEJM* 2001; 345 (18): 1305-10.
4. Eriksson BI, Bauer KA, Lassen MR, Turpie AG. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery. *NEJM* 2001; 345 (18): 1298-304.
5. Turpie AG. Setting a standard for venous thromboembolism prophylaxis. *Am J Health Syst Pharm.* 2001; 58 (Suppl 2): S18-23.
6. Fondaparinux (Drug Evaluation). Drug Dex Information System. Micromedex Healthcare Series 2002. <<http://mdxsefh.gpm.es>> [Consulta: 25/01/2002].
7. Ficha técnica de la FDA. <http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2001/21-345_Arixtra_pmttbl.pdf> [Consulta: 25/01/2002].

TENOFOVIR (VIREAD) LABORATORIO: GILEAD SCIENCE, INC.

País de registro: Estados Unidos.
Fecha: octubre de 2001
Presentaciones: comprimidos de 300 mg.

El tenofovir es un fármaco antirretroviral con estructura análoga al monofosfato de adenosina y que pertenece al grupo de los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleótidos (NtRTIs). Su estructura y acción es similar al adenovir, aunque presenta menor nefrotoxicidad. El mecanismo de acción por el que bloquean la replicación del VIH es similar al de los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (NRTIs) como la zidovudina o la estavudina. Requiere una hidrólisis inicial para posteriormente sufrir varias fosforilaciones y alcanzar la forma difosfato. El tenofovir difosfato inhibe la actividad de la transcriptasa inversa compitiendo con el sustrato natural de esta enzima (deoxiadenosina 5'-trifosfato) y se incorpora al ADN impidiendo la replicación. A diferencia de los aná-

logos de nucleósidos, no requiere fosforilación intracelular, lo cual es muy importante en células en reposo. Es un débil inhibidor de las polimerasas de mamíferos y de la polimerasa mitocondrial. Se ha observado *in vitro* resistencia cruzada en cepas resistentes a zidovudina, didanosina, zalcitabina o abacavir.

En octubre del año pasado, la FDA aprobó su comercialización para ser utilizado conjuntamente con otros agentes antirretrovirales en el tratamiento de la infección por HIV-1 basándose en dos ensayos clínicos. La FDA no ha restringido la indicación del tenofovir de forma que pueden tratarse tanto pacientes que hayan recibido otros antirretrovirales o pacientes *naïve*, aunque hay que tener en cuenta que en este grupo de pacientes el cociente riesgo/beneficio no se conocerá hasta que concluya un ensayo que actualmente está en marcha.

El fármaco se comercializa como tenofovir disoproxilo fumarato, que es el profármaco del tenofovir (300 mg del profármaco equivalen a 245 mg de tenofovir). El profármaco mejora la biodisponibilidad de la forma activa. Su biodisponibilidad oral es del 25% antes de las comidas, aunque las grasas pueden incrementar la biodisponibilidad hasta el 40%. El profármaco es más liposoluble y es absorbido por los linfocitos de forma más rápida que la forma activa, aunque realmente esto tiene poca importancia clínica, pues el profármaco es hidrolizado a la forma activa casi inmediatamente tras su absorción. Apenas se une a proteínas plasmáticas (< 10%) y entre un 70-80% de la dosis es excretada por la orina mediante filtración glomerular y secreción tubular activa, por lo que el

metabolismo hepático es mínimo. En pacientes renales no se aconseja su administración si $Cl_{cr} < 60$ ml/min, hasta no tener datos sobre la disposición de tenofovir en estos pacientes. La semivida de eliminación oscila entre las 12-13 horas.

Entre los efectos adversos destacan el aumento de las enzimas hepáticas, de la lipasa y de la bilirrubina. En el caso de la elevación de las transaminasas no se ha podido establecer la relación con el fármaco, sin embargo los autores son cautos por los antecedentes del adenofovir. También se ha descrito disminución de la densidad mineral en los huesos y de la formación de hueso en animales. Ninguno de estos problemas óseos han sido detectados hasta el momento en los humanos. Entre los efectos adversos más graves, la aparición de acidosis láctica o la hepatomegalia severa con esteatosis (incluso con desenlace fatal), se ha descrito en algunos pacientes. El sexo femenino, la obesidad y la exposición prolongada a nucleósidos son los principales factores de riesgo.

Al estudiarse las interacciones con otros antirretrovirales se halló que lopinavir/ritonavir, didanosina y ritonavir eran los antirretrovirales en los que más se modificaba el perfil farmacocinético, de forma que tanto la C_{max} como el AUC se incrementaban en un 30% de media. En el caso concreto de didanosina, sus niveles pueden incrementarse hasta en un 44%. Las personas que utilizan esta combinación deben ser observadas estrechamente para detectar cualquier efecto secundario causado por la didanosina.

La dosis recomendada de tenofovir es de 300 mg (en forma de profárma-

co), una vez al día y debe ser tomado con las comidas además de espaciarlo de la didanosina 2 horas antes o una después. También se ha estudiado su administración IV en infusión de una hora (1-3 mg/Kg), aunque de momento no se comercializa la presentación IV. Los pacientes que toman tenofovir con otros medicamentos que son excretados por los riñones, tales como aciclovir o cidofovir, deben ser observados cuidadosamente ya que pueden alterarse los niveles de estos medicamentos.

Debido a la escasez de datos, aún es pronto para dilucidar el papel de este fármaco en la terapia antiVIH, aunque se prevé que sea útil en la terapia de inicio para retrasar el uso de los inhibidores de la proteasa. En el estudio más amplio llevado a cabo y que comparó tenofovir 300 mg más terapia antirretroviral habitual vs placebo más terapia antirretroviral habitual durante 24 semanas, se incluyó a 550 pacientes y se obtuvieron los siguientes resultados mostrados en la tabla I.

El recuento de CD4 aumentó en 11 células/mm³ a las 24 semanas en el grupo de tenofovir frente a una caída de 5 células/mm³ en el grupo placebo. La carga viral promedio al iniciarse el estudio era de aproximadamente 2,300 copias del ARN y los recuentos de células CD4+ por encima de 400.

En otro estudio que incluyó a 186 personas con una carga viral promedio de alrededor de 5.000 copias de ARN y recuentos de células CD4+ cercanos a 370, se administraron dosis de 75 mg, 150 mg y 300 mg de tenofovir o placebo, todos dosificados una vez al día en adición a sus regímenes de terapia actuales. Después de 24 semanas, cerca de un 25% de los que añadieron tenofovir a su régimen alcanzaron una

Tabla I.

Variables	Tenofovir	Placebo
ARN VIH <400 copias/ml	40%	11%
ARN VIH >400 copias/ml	51%	80%
ARN VIH <50 copias/ml	19%	1%
ARN VIH >50 copias/ml	73%	90%
Abandono por efecto adverso	3%	3%
Abandono por fracaso virológico	0%	1%
Abandono por otras razones	3%	3%

disminución de la carga viral por debajo de las 400 copias (un 15% por debajo de 50 copias/ml). No se observaron diferencias entre los tres grupos que tomaron el tenofovir en distintas dosis. Después de 48 semanas, los que tomaron tenofovir continuaron teniendo respuestas sostenidas frente al VIH. Sin embargo, uno de los principales problemas del estudio fue la baja carga viral al comienzo del mismo. La tasa de abandonos fue de un 11% en el grupo de tenofovir y de un 25% en el gru-

po placebo. En la semana 24 la proporción de pacientes con una carga viral inferior a 400 copias/ml fue de 19 vs 7% y de 11 vs 0% para una carga inferior a 50 copias/ml. El recuento medio varió en -14 células/mm³ para el tenofovir y +20 células/mm³ para el placebo a las 24 semanas.

Por tanto, las mayores ventajas de este nuevo fármaco se centran en la administración de una sola dosis diaria y el favorable perfil de efectos adversos.

Bibliografía

1. Barditch-Crovo P, Deeks SG, Collier A, Safrin S, Coakley DF, Miller M, et al. Phase I/II trial of the pharmacokinetics, safety, and antiretroviral activity of tenofovir disoproxil fumarate in human immunodeficiency virus-infected adults. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*. 2001; 45(10): 2733-9.
2. Tenofovir (Drug Evaluation). Drug Dex Information System. Micromedex Healthcare Series 2002. <<http://mdxsefh.gpm.es>> [Consulta: 29/01/2002].
3. Ficha técnica de la FDA. <<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2001/21356lbl.pdf>> [Consulta: 29/01/2002].