

TERAPÉUTICA INTERNACIONAL

P. FERRE, T. CUESTA, E. CORTÉS

Servicio de Información de Medicamentos. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios

BEXAROTENO (TARGRETIN®) LABORATORIO: LIGAND PHARMACEUTICALS

Registrado en Estados Unidos.

Presentación: cápsulas de 75 mg, gel 1%.

El bexaroteno es un análogo retinoide, parece que actúa al unirse y activar selectivamente los receptores de retinoides X que, junto con otros receptores celulares controlan la expresión de los genes involucrados en la diferenciación y crecimiento celular. El bexaroteno inhibe el crecimiento *in vitro* de algunas líneas celulares tumorales de origen hematopoyético y escamoso e induce regresión tumoral *in vivo* en algunos modelos animales (1,2).

Comercializado en USA en el año 2000, como Targretin® cápsulas de 75 mg de administración oral una vez al día, para el tratamiento de todas las fases de linfoma cutáneo de células T en pacientes refractarios o al menos una terapia sistémica previa y como Targretin® gel para el tratamiento tópico de lesiones cutáneas en pacientes con linfoma cutáneo de células T (LCCT) estadio IA y IB que tienen enfermedad refractaria o persistente después de otras terapias o que no han tolerado otras terapias (3).

Existe un procedimiento europeo centralizado para el registro de cápsulas de Targretin® para el tratamiento de

pacientes con LCCT en fases tempranas que no han tolerado otras terapias, pacientes con LCCT en fases tempranas, persistente o refractario incluyendo resistente y pacientes con LCCT en estadio avanzado refractario (4).

El bexaroteno alcanza concentraciones plasmáticas máximas aproximadamente dos horas después de la ingestión y tiene una semivida de unas siete horas, una alimentación rica en grasa aumenta su absorción, se une a proteínas plasmáticas y se metaboliza en el hígado (1,2)

Los datos clínicos con bexaroteno son limitados o poco accesibles, puede tener un lugar en la terapia de varios estadios de LCCT refractario a los regímenes de elección (carmustina tópica, PUVA, radioterapia con haz de electrones, interferón alfa, quimioterapia sistémica). Se ha evaluado en 152 pacientes con LCCT avanzado o inicial refractarios a, al menos, una terapia sistémica previa, en ensayos multicéntricos, abiertos. Con 300 mg/m²/d, se obtuvo una respuesta completa en 1,6% de pacientes y una respuesta parcial en 30% de pacientes, con una recaída del 30% (3). Dos ensayos abiertos presentados en la 41ª reunión de la Sociedad Americana de Hematología en 1999 encontraron al bexaroteno eficaz en el tratamiento de LCCT estadio inicial refractario o intolerante a, al menos, dos terapias previas (mejoría en 50%) o avanzado

refractario a, al menos, una terapia previa (mejoría en 45%) con la dosis de 300 mg/m²/d (2).

Los efectos adversos son similares a los de otros retinoides, siendo los más frecuentes las anormalidades lipídicas, hipotiroidismo, leucopenia, dolor de cabeza, trastornos cutáneos; se han descrito casos de pancreatitis aguda y al igual que otros retinoides puede producir anormalidades fetales si se utiliza durante el embarazo (1,2).

Existen otros usos en investigación con bexaroteno oral o tópico, como cáncer de mama, ovario, cabeza y cuello, sarcoma de Kaposi, psoriasis (4).

Bibliografía

1. Bexarotene. P&T Quik, Drugdex Drug Evaluations. Micromedex® Healthcare Series, 2000; 16.
2. Anon. Bexarotene for cutaneous T-cell lymphoma. Med Lett Drug Ther 2000; 42: 31-2.
3. Targretin® Ficha Técnica.
4. Bexarotene. Pharmaprojects, PJB Publications Ltd. Richmond, Surrey, UK

TENECTEPLASA (TNKase®) LABORATORIO: GENETECH INC

Registrado en Estados Unidos

Presentación: vial de 50 mg para reconstituir con vial 10 ml de agua estéril.

La tenecteplasa es un nuevo principio activo trombolítico, activador

tisular del plasminógeno humano, obtenido por ingeniería genética a través de técnicas de DNA recombinante, variante de la alteplasa (1-3).

Se une a la fibrina favoreciendo la transformación del plasminógeno en plasmina lo que se traduce en una disminución de la activación sistémica de plasminógeno y degradación del fibrinógeno circulante que lleva consigo la disolución de los coágulos de fibrina. En estudios "*in vitro*" se ha visto que es más activa en presencia de fibrina, siendo su afinidad por la misma de 14-20 veces mayor que la alteplasa (1-3).

Se encuentra indicada en infarto de miocardio agudo para reducir la mortalidad asociada al mismo, por lo que el tratamiento debe iniciarse tan pronto como sea posible en cuanto aparezcan los primeros síntomas (4).

Se administra en forma de bolo intravenoso con farmacocinética bifásica, presentando 2 semividas de eliminación plasmática: de 20-24 minutos (inicial) y 90-130 minutos (terminal). El volumen de distribución depende del peso corporal y se aproxima al volumen plasmático, siendo su metabolismo principalmente hepático. El aclaramiento plasmático en mujeres, personas de bajo peso y mayores es bajo, siendo además inferior al compararlo con el de la alteplasa (1-4).

Se administra durante 5 segundos en forma de bolo intravenoso en dosis única dependiente del peso corporal, oscilando entre 30-50 mg, pudiendo utilizar concomitantemente ácido acetilsalicílico (AAS) o heparina (4).

Con tenecteplasa se han realizado numerosos estudios clínicos tanto de búsqueda de dosis como comparativos, en un número bastante elevado de pacientes.

Entre los ensayos clínicos comparativos se señalan el ASSENT 3 (vs enoxaparina y heparina sódica), INTEGRITI (vs eptifibatida), FASTER (vs tirofiban), ENTIRE (vs enoxaparina, abciximab y heparina sódica) en un total aproximado de 9.000 pacientes de los que no se describen datos concluyentes. Sin embargo cabe destacar el estudio ASSENT 2 en el que se comparó con otro fármaco similar, la alteplasa, en 16.949 pacientes a los que también se administró AAS y heparina. En este estudio en fase III, doble ciego y randomizado se vio que los dos fármacos presentaban una eficacia similar en términos de mortalidad e incidencia de hemorragia intracraneal (a los 30 días), aunque con la tenecteplasa la incidencia de hemorragias no cerebrales fue más baja en comparación con la alteplasa (1,2,4,5). Con reteplasa todavía no se ha realizado ningún estudio comparativo.

En cuanto a las reacciones adversas éstas son similares a la alteplasa, siendo la principal los procesos hemorrágicos (incluyendo la hemorragia intracraneal), así como reacciones alérgicas y alteraciones gastrointestinales, entre otras.

Por el riesgo de hemorragia se encuentra contraindicada en varias situaciones clínicas (hemorragia interna activa, diatesis hemorrágica, hiper-

tensión no controlada grave, entre otras) debiendo ser utilizada con precaución en muchas otras tales como: cirugía mayor, enfermedad cerebrovascular, trauma, embarazo, lactancia, ancianos, patologías cardíacas, hemorragias gastrointestinales, etc.

En cuanto a interacciones, éstas no se encuentran evaluadas, aunque por su mecanismo de acción es lógico pensar la posibilidad de aumento de riesgo de hemorragia al utilizarse junto a fármacos que alteren la función plaquetaria (AAS, heparina, AINES, inhibidores GP IIb/IIIa, warfarina etc.) (1,2).

La tenecteplasa es un fibrinolítico de reciente introducción en USA encontrándose en fase de registro en numerosos países europeos. Presenta eficacia similar a la alteplasa con las ventajas iniciales de mayor facilidad y rapidez de administración, semivida más prolongada, mayor especificidad por la fibrina y menor incidencia de hemorragias no cerebrales.

Bibliografía

1. Cada DJ, Baker DE, Levien T. Tenecteplase. Hosp Pharm 2000; 35: 1090-8.
2. Tsikouris JP, White CM. Tenecteplase. A novel fibrin - specific thrombolytic agent for treatment of acute myocardial infarction. Formulary 2000; 35: 647-53.
3. Tenecteplase. Drugdex Drug Evaluations. Micromedex, Healthcare Series. Vol 106 2000.
4. Ficha Técnica TNKase® "(www.gen.com/products).
5. Tenecteplase. Pharmaprojects. PJB Publications Ltd. Richmond, Surrey UK 2001.