

# TERAPÉUTICA INTERNACIONAL

Información elaborada por CEVIME.  
Centro Autonómico Vasco de Información de Medicamentos. Vitoria

### **Sibutramina (Meridia®)** **Knoll Pharmaceuticals**

Comercializado en Estados Unidos.  
Presentación: cápsulas de 5, 10 y 15 mg.

Sibutramina es un compuesto estructuralmente relacionado con la anfetamina que actúa inhibiendo la recaptación de noradrenalina, serotonina y en menor medida la dopamina, provocando un aumento de estos neurotransmisores en el cerebro.

Ha sido aprobada en los Estados Unidos para el tratamiento de la obesidad, tanto para la pérdida de peso como para el mantenimiento de la pérdida de peso, en conjunción con una dieta hipocalórica. Está recomendada en pacientes obesos con un índice de masa corporal (IMC) igual o mayor a 30 kg/m<sup>2</sup> o igual o mayor a 27 kg/m<sup>2</sup> en presencia de otros factores de riesgo (hipertensión, diabetes, dislipidemia).

El efecto de la sibutramina es atribuible a sus metabolitos activos primario y secundario, y en humanos es debido a un mecanismo doble: por un lado, a la reducción de la ingesta energética debido a un aumento de la sensación de la saciedad y, por otro, a la prevención del descenso del gasto energético subsiguiente a la pérdida de peso (1).

Se absorbe rápidamente alcanzando la concentración máxima en una o dos horas, sufriendo un extenso efecto de primer paso. Los metabolitos activos alcanzan la concentración máxima a las tres o cuatro horas, cuando se administra sin alimentos, y seis o siete horas con alimentos. El grado de biodisponibilidad no se altera con la administración de comida. Tanto la sibutramina como sus metabolitos activos se unen fuertemente a las proteínas plasmáticas. Es metabolizada en el hígado, principalmente por la isoenzima CYP450 (3, 4). Los metabolitos activos sufren una nueva metabolización por hidroxilación y conjugación que los transforma en metabolitos inactivos, excretándose por la orina en aproximadamente un 77% de la dosis inicial. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal, aunque no se recomienda en aquellos pacientes con insuficiencia renal grave, ya que no ha sido estudiada en estos pacientes. Tampoco es necesario ajustar la

dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, aunque no deberá administrarse en pacientes con insuficiencia grave (2).

La seguridad y eficacia de la sibutramina ha sido evaluada en diversos ensayos doble ciego frente a placebo, de los que mencionaremos los más importantes. Uno de los primeros estudios fue el realizado por Weintraub et al (3), en el que se compara la administración de 5 y 20 mg de sibutramina frente a placebo en 60 pacientes con un peso entre 130-180% del peso ideal. Tras ocho semanas de tratamiento la pérdida de peso fue de 1,4 kg en el grupo placebo frente a 2,9 y 5 kg en los tratados con 5 y 20 mg de sibutramina, respectivamente. Las diferencias fueron estadísticamente significativas con respecto al placebo únicamente con la dosis de 20 mg.

Entre los estudios más importantes señalar el realizado por Bray et al (4), en el que se aleatorizaron 1.047 pacientes obesos a los que se les administró durante veinticuatro semanas una dosis diaria de distintas cantidades de sibutramina (1, 5, 10, 15, 20 ó 30 mg) o placebo. En los 683 (65%) pacientes que completaron el estudio, la pérdida de peso era dosis dependiente y las diferencias eran estadísticamente significativas frente a placebo en los pacientes tratados con dosis de 5 mg o mayores.

También la sibutramina fue evaluada en un estudio de doce meses de duración en el que participaron 485 pacientes con un IMC entre 27 y 40 kg/m<sup>2</sup>. Los pacientes fueron tratados con placebo o con 10 ó 15 mg de sibutramina una vez al día, siendo 256 los pacientes que completaron los doce meses de terapia. En ambos grupos de tratamiento con sibutramina la pérdida de peso, el cambio en el IMC y el porcentaje de cambio del peso en relación al peso inicial fue mayor que en el grupo placebo. Entre los pacientes, la pérdida de peso al final del estudio fue de 1,6 kg con placebo, 3,3 kg con 10 mg de sibutramina y 4,4 kg con 15 mg de sibutramina (5, 6).

Finalmente, en otro ensayo doble ciego frente a placebo de doce meses de duración, Apfelbaum et al (7) evaluaron el efecto de la pérdida de peso continuada y/o sostenida de 10 mg de sibutramina tras una dieta muy baja en calorías. El 86% de los pacientes tratados con sibutramina perdieron al menos un 5% de su peso inicial frente al 55% de los tratados con placebo. El 55% de los tratados con sibutramina perdieron un 10% o más

de su peso frente al 23% del grupo placebo. Además, a los doce meses el 75% de los tratados con sibutramina mantenía la totalidad de la pérdida de peso frente al 42% del grupo placebo.

Por otra parte se han realizado dos ensayos clínicos en los que se comparaba la sibutramina frente a otro agente anorexígeno, la dexfenfluramina; en dichos ensayos ambos agentes mostraron una eficacia y tolerabilidad similar (8).

Con respecto a los efectos adversos señalar que aparecen en un 5% o más de los pacientes tratados, los más comunes son: sequedad de boca, aumento y disminución del apetito, estreñimiento, dolor de cabeza, vértigo, insomnio, náuseas, irritabilidad y nerviosismo (8). En cuanto a la posibilidad que pueda causar trastornos en las válvulas cardíacas, en un estudio comparativo con 210 pacientes de sibutramina frente a placebo la aparición de disfunciones valvulares cardíacas era baja y similar en ambos grupos: 2,3% en el grupo de sibutramina y 2,6% en el de placebo (9).

Los datos referentes a posibles interacciones indican que la sibutramina no debe administrarse junto con IMAOs; ambos tratamientos deberán espaciarse al menos en dos semanas; tampoco deberá administrarse con fármacos serotoninérgicos ante la posibilidad de que se produzca el síndrome serotoninérgico; no se ha evaluado su uso con otros agentes activadores del SNC, con lo que su administración conjunta requerirá precaución; no se recomienda su uso con alcohol, y deberá utilizarse con cuidado en pacientes tratados con fármacos que aumenten la presión arterial o el ritmo cardíaco (2).

La dosis inicial de sibutramina recomendada es de 10 mg una vez al día, administrada con o sin comida. Si tras cuatro semanas de tratamiento la pérdida de peso no es la adecuada se puede aumentar la dosis hasta 15 mg al día. Aquellos pacientes que no toleren la dosis de 10 mg pueden ser tratados con 5 mg al día. No se recomiendan dosis superiores a 15 mg al día (8).

Para finalizar decir que la sibutramina puede considerarse como un agente farmacoterapéutico útil en pacientes que claramente cumplan con la definición de obesidad o de sobrepeso con factores de riesgo añadidos. No obstante, será necesaria una evaluación previa de estos pacientes con respecto a enfermedad arterial coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias o infarto, estando contraindicado su uso en estos casos. Debido a que los datos de eficacia están limitados a un año, se recomienda la realización de ensayos clínicos de mayor duración para definir mejor el papel farmacoterapéutico de la sibutramina en la pérdida de peso y evaluar los posibles efectos adversos a largo plazo.

## BIBLIOGRAFÍA

- Hansen DL, Toubro S, Stock MJ, Macdonald IA, Astrup A. The effect of sibutramine on energy expenditure and appetite during chronic treatment without dietary restriction. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23:1016-24.
- Levien T, Baker DE. Raloxifene and sibutramine. *Hosp Pharm* 1998;33:968-96.
- Weintraub M, Rubio A, Golik A, Byrne L, Scheinbaum ML. Sibutramine in weight control: a dose ranging, efficacy study. *Clin Pharmacol Ther* 1991;50:330-7.
- Bray GA, Blackburn GL, Ferguson JM, et al. Sibutramine produces dose-related weight loss. *Obes Res* 1999;7:189-98.
- Jones SP, Smith IG, Kelly F, Gray JA. Long term weight loss with sibutramine (abstract). *Int J Obes* 1995;19(Supl 2):41.
- Jones SP, Heath MJ. Long term weight loss with sibutramine: 5% responders (abstract). *Int J Obes* 1996;20: 157.
- Apfelbaum M, Vague P, Ziegler O, Hanotin C, Thomas F, Leutenegger E. Long-term maintenance of weight loss after a very-low-calorie diet: a randomized blinded trial of the efficacy and tolerability of sibutramine. *Am J Med* 1999;106:179-84.
- Luque CA, Rey JA. Sibutramine: a serotonin-norepinephrine reuptake-inhibitor for the treatment of obesity. *Ann Pharmacother* 1999;33:968-78.
- Bach DS, Rissanen AM, Mendel CM, et al. Absence of cardiac valve dysfunction in obese patients treated with sibutramine. *Obes Res* 1999;7:363-9.

## Trastuzumab (Herceptin®) Laboratorio Genentech

Comercializado en Estados Unidos.

Presentación: vial de 440 mg de trastuzumab más 30 ml de disolvente.

En el 25-30% de los cánceres de mama metastásicos se ha observado una sobreexpresión de la proteína del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) en la superficie de las células cancerosas. En estudios retrospectivos la sobreexpresión del HER2 ha sido asociada a tumores agresivos y de mal pronóstico (1).

El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humano recombinante que se une al dominio extracelular del HER2. Al parecer, la unión del trastuzumab al HER2 inhibe la proliferación de las células tumorales humanas en las que hay una sobreexpresión de la proteína HER2. Además, el trastuzumab *in vitro* estimula la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos en las células cancerosas que sobreexpresan el HER2. Por otra parte, para detectar si existe o no una sobreexpresión del HER2 en células cancerosas existe un test inmunohistoquímico que nos permite determinar qué mujeres con cáncer de mama metastásico serían susceptibles de beneficiarse de un tratamiento con trastuzumab (2).

La indicación aprobada en EE. UU. por la Food and Drug Administration (FDA) para el trastuzumab es el tratamiento de cáncer de mama metastásico con tumores en los que haya una sobreexpresión de la proteína HER2, como monoterapia en pacientes que hayan sido refractarios a algún régimen quimioterápico, o en combinación con paclitaxel en pacientes que no hayan recibido quimioterapia previamente (2).

Tras una dosis inicial de 4 mg/kg de trastuzumab intravenoso, y continuando con una dosis de mantenimiento de 2 mg/kg a la semana, se ha observado una semivida de eliminación de 5,8 días (intervalo: uno-treinta y dos días). Por otra parte, la administración concomitante con paclitaxel aumenta las concentraciones séricas de trastuzumab, al parecer debido a una disminución de su aclaramiento plasmático. Presenta un volumen de distribución de 44 ml/kg y por el momento no se conoce su metabolismo ni su vía de eliminación (2, 3).

Existen publicados dos ensayos clínicos en fase III realizados con el trastuzumab. Cobleigh et al (4) realizaron un ensayo clínico multicéntrico abierto en el que participaron 222 mujeres con cáncer de mama metastásico con sobreexpresión de la proteína HER2 (estadio 2+ o 3+), refractario a uno o dos regímenes de quimioterapia. Las pacientes recibieron una dosis inicial de 4 mg/kg por vía intravenosa de trastuzumab y posteriormente dosis de mantenimiento semanales de 2 mg/kg. Se observó respuesta completa en ocho pacientes (4%) y una respuesta parcial en 26 (12%), considerando respuesta parcial una regresión superior al 50% en la suma de las medidas de los diámetros de las lesiones. La duración media de la respuesta y de la supervivencia fue de 9,1 y trece meses, respectivamente.

Slamon et al (5) realizaron un ensayo clínico en el que participaron 469 mujeres con cáncer de mama metastásico con sobreexpresión de la proteína HER2 (estadios 2+ o 3+) y que previamente no habían sido tratadas. Estas pacientes fueron aleatorizadas para recibir quimioterapia o quimioterapia más trastuzumab. Los regímenes de quimioterapia consistían en ciclofosfamida más una antraciclina (doxorubicina o epirubicina) o paclitaxel. La tasa de respuesta general (incluyendo respuesta completa o parcial) fue del 45% en el grupo de quimioterapia más trastuzumab frente al 29% en los que únicamente recibieron quimioterapia ( $p < 0,001$ ). El tiempo hasta la progresión de la enfermedad fue de 7,2 y 4,5 meses, respectivamente ( $p < 0,0001$ ). La supervivencia al año de haber iniciado el ensayo fue del 79% en el grupo de quimioterapia más trastuzumab y del 68% en el grupo de la quimioterapia únicamente ( $p < 0,01$ ). El efecto del tratamiento fue mayor en los pacientes que recibieron paclitaxel más trastuzumab.

En general, los efectos adversos se dan con mayor frecuencia cuando el trastuzumab se administra con otros quimioterápicos. Los efectos adversos más significativos son los que ocurren a nivel cardíaco: disnea, edema periférico, arritmia, reducción de la fracción de eyección; ocurren en el 7% de los pacientes tratados con trastuzumab en monoterapia y en el 28% de los pacientes tratados con trastuzumab y antraciclina. Insuficiencia cardíaca congestiva se observa en el 5% de los pacientes y puede ser grave. El riesgo de sufrir efectos adversos cardíacos aumenta en pacientes previamente expuestos a antraciclina, en ancianos y en aquellos con enfermedad cardíaca previa. Al igual que ocurre con la administración de otros anticuerpos monoclonales humanos, se observan un conjunto de síntomas que comprende fiebre,

escalofríos, astenia, dolor, náuseas, vómitos y cefalea en el 40% de los pacientes con la primera infusión y ocasionalmente en infusiones posteriores. Además cabe destacar los siguientes efectos adversos: diarrea (25%), infecciones (20%), anemia (4%) y leucopenia (3%) (1, 2, 6).

La posología recomendada es una dosis inicial de 4 mg/kg de trastuzumab administrado en infusión intravenosa durante noventa minutos. Posteriormente dosis semanales de 2 mg/kg administrados en infusión intravenosa durante treinta minutos (si la dosis inicial fue tolerada). Una vez reconstituídos los viales la solución es estable durante veintiocho días (2). Se estima que el coste de tratar a una mujer de 55 kg durante veintitrés semanas con trastuzumab es de 13.575 dólares (2.200.000 pesetas) (1).

En resumen, es un fármaco que puede ser útil en el tratamiento de mujeres con cáncer de mama metastásico con sobreexpresión de la proteína HER2. Sin embargo, son necesarios más estudios para determinar qué pacientes pueden obtener el mayor beneficio de dicho tratamiento. Al igual que la mayoría de los fármacos utilizados en oncología, sus beneficios son modestos, retrasando unos meses la progresión de la enfermedad, y su precio muy elevado. Por todo ello se recomienda utilizar únicamente en los casos que se ajusten a las indicaciones aprobadas por la FDA.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Trastuzumab y capecitabina para el cáncer de mama metastásico. *Med Lett Drugs Ther* 1998;40:106-7.
2. Olin BR, ed. Trastuzumab. En: *Drug facts and comparison*. St. Louis: Facts and Comparisons; 2000. p. 1959-62.
3. Gelman CR, Rumack BH, Hess AJ, eds. Trastuzumab. Drugdex® System. Micromedex, Inc. Englewood, Colorado; 2000.
4. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert MJ, Scholl S, Fehrenbacher L, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 1999;17:2639-48.
5. Slamon D, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Addition of herceptin (humanized anti-HER2 antibody) to first line chemotherapy for HER2 overexpressing metastatic breast cancer (HER2+/MBC) markedly increases anti-cancer activity: a randomized multinational controlled phase III trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;17:98.

## Valrubicina (Valstar®) Medeva Pharmaceuticals

Comercializado en Estados Unidos.

Presentación: solución para instilación vesical, viales de 200 mg/5 ml.

La valrubicina es un nuevo antineoplásico perteneciente al grupo de las antraciclina. Es un análogo semi-

sintético de la doxorubicina. Penetra en el interior de las células inhibiendo la incorporación de nucleósidos a los ácidos nucleicos, causando daños en los cromosomas y deteniendo el ciclo celular en la fase G2. El principal mecanismo de acción por el que actúan los metabolitos de la valrubicina es interfiriendo en la acción de la DNA topoisomerasa II (1).

En EE. UU. la Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado la valrubicina en el tratamiento intravesical del cáncer de vejiga urinaria cuando el carcinoma *in situ* es refractario a la terapia intravesical con bacilo de Calmette-Guerin (BCG) en pacientes en los que una cistectomía inmediata estaría asociada con una elevada morbilidad o mortalidad (1).

Tras la administración de 800 mg de valrubicina intravesical este fármaco penetra en la pared vesical y las concentraciones de valrubicina en tejido vesical exceden los niveles que causan el 90% de citotoxicidad en células vesicales humanas cultivadas *in vitro*. Tras un período de retención de dos horas el fármaco se elimina prácticamente al completo. Durante las dos horas de retención no pasan a plasma más que cantidades ínfimas del fármaco, del orden de nanogramos (1).

En un ensayo clínico en el que participaron 90 pacientes con carcinoma de vejiga *in situ* refractario a tratamiento con BCG intravesical (el 70% de los pacientes habían recibido por lo menos dos sesiones con BCG y el 30% una sesión de BCG, y por lo menos otra sesión con otro tratamiento) se observó que tras la administración de instilaciones semanales de 800 mg de valrubicina durante seis semanas, 16 pacientes (18%) mostraron a los seis meses una respuesta completa al tratamiento (la respuesta fue medida por biopsias de vejiga y citologías) (2).

Los principales efectos adversos observados con valrubicina son locales y se resuelven dentro de los primeros siete días, una vez que la instilación de valrubicina es eliminada de la vejiga. Estos efectos son irritación vesical, aumento de la frecuencia urinaria, disuria, urgencia urinaria y espasmo vesical. Por otra parte, debido a que la valrubicina no se absorbe, no se han observado interacciones con otros medicamentos (3).

Valrubicina está contraindicada en personas con hipersensibilidad a las antraciclinas o al cremophor EL (polioxietilenglicol triricinoleato), así como en personas con perforación de vejiga o en aquellas en las que la integridad de la mucosa vesical no esté asegurada, ya que se podría absorber la valrubicina (1).

La posología es de una instilación vesical de 800 mg de valrubicina reteniendo la solución en la vejiga durante dos horas, una vez por semana, durante seis semanas. La valrubicina se comercializa en viales de 5 ml que contienen 200 mg. La solución para instilación vesical se prepara añadiendo al contenido de cuatro viales (800 mg), 55 ml de cloruro sódico al 0,9%. A través de un catéter se introduce la solución de valrubicina en la vejiga, reteniendo dicha solución durante dos horas. Tras pasar ese tiempo, el paciente debe vaciar su vejiga. Debe instruirse al paciente para mantener una hidratación adecuada tras el tratamiento para asegurar la eliminación del fármaco (2).

La valrubicina representa una alternativa a la cistectomía en pacientes con carcinoma *in situ* de vejiga, en los que éste recurre o persiste tras el tratamiento con BCG intravesical. Sin embargo, debido a que la cistectomía puede prevenir metástasis posteriores y disminuir la mortalidad, mientras que el tratamiento con valrubicina intravesical no ha mostrado poseer estos beneficios se recomienda este tratamiento únicamente para pacientes en los que una cistectomía inmediata esté contraindicada (4).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Olin BR, ed. Valrubicin. En: Drugs and comparisons. St. Louis: Facts and Comparisons; 2000. p. 1959-62.
2. Prospecto de Valstar® valrubicina. En: <http://www.fda.org>
3. Valrubicin. En: Gelman CR, Rumack BH, Hess AJ, eds. Drugdex® System. Micromedex, Inc. Englewood, Colorado; 2000.
4. Valrubicin for bladder cancer. Med Lett Drugs Ther 1999;41:32.