

Nuevos principios activos

CILOSTAZOL

PLETAL® 100 mg 56 comp PVP: 34,97 € Otsuka Ph Europe.
 EKISTOL® 100 mg 56 comp PVP: 34,97 € Lacer, S.A.

Con receta médica. Aportación: 40%.

Subgrupo ATC: B01AC.

El cilostazol es un nuevo principio activo, derivado de la 2-oxiquinolona, inhibidor reversible de la fosfodiesterasa III, que presenta actividad antiagregante plaquetaria y vasodilatadora.

Se encuentra indicado para mejorar la distancia máxima exenta de dolor que pueden caminar los pacientes que padecen claudicación intermitente, que no experimentan dolor en reposo y que no presentan indicios de necrosis tisular periférica (estadio 2 de la arteriopatía periférica de extremidades inferiores).

La dosis recomendada es de 100mg dos veces al día, no habiendo recomendaciones especiales de dosis en el caso de pacientes ancianos o con insuficiencia renal moderada, ni para pacientes con enfermedad hepática leve.

En cuanto a su farmacocinética: se absorbe rápidamente por vía oral alcanzando la $C_{máx}$ a las 3- 4 horas de su administración, con alta unión a proteínas plasmáticas, metabolismo por citocromo P450 (isoenzima CYP3A4) y eliminación renal.

La claudicación intermitente (CI), es uno de los síntomas de la arteriopatía periférica (AP) cuya causa principal es la arterioesclerosis. El tratamiento de la AP, tiene como finalidad controlar la sintomatología además de prevenir la progresión de la isquemia y la producción de accidentes tromboembólicos; su tratamiento farmacológico incluye medicamentos antiagregantes plaquetarios o vasodilatadores periféricos o ambos.

La eficacia del cilostazol ha sido evaluada a partir de los datos obtenidos de 5 ensayos clínicos multicéntricos, randomizados, doble-ciego, paralelos y controlados con placebo en un total de unos 1.500 pacientes con una duración de 12- 24 semanas. Para medir la eficacia se utilizaron los cambios en la distancia de claudicación absoluta (o distancia máxima recorrida) y los cambios en la distancia de claudicación inicial (o distancia recorrida hasta la aparición del dolor). El análisis conjunto de estos estudios mostró una mejoría significativa en el grupo tratado con cilostazol con respecto al grupo placebo tanto en la distancia máxima recorrida como

en la distancia recorrida sin dolor, siendo la mejoría global de un 20% en la distancia máxima recorrida con respecto a los valores basales.

Con los fármacos antiagregantes plaquetarios de su mismo subgrupo terapéutico (ticlopidina y clopidogrel) no comparte indicación ya que éstos últimos están indicados en la prevención de accidentes tromboembólicos en diversas patologías; sin embargo si comparte indicación con los vasodilatadores periféricos (pentoxifilina, buflomedilo y naftidrofurilo) ya que éstos están indicados en el tratamiento de la sintomatología (CI) de la arteriopatía periférica.

Con éstos últimos sólo se ha realizado un ensayo clínico comparativo (en 698 pacientes, multicéntrico, randomizado y doble-ciego, de 24 semanas de duración) frente a pentoxifilina, en el que el cilostazol produjo un incremento mayor que la pentoxifilina en la distancia de claudicación absoluta y la distancia de claudicación inicial.

Indirectamente, comparado con naftidrofurilo, cilostazol posee propiedades farmacológicas que reducen los factores de riesgo que acompañan a los pacientes con claudicación intermitente, mejorando el perfil lipídico y mediante su acción antiagregante, contribuyendo a la reducción del riesgo de complicaciones tromboembólicas propias de la enfermedad arterial periférica.

Es un fármaco bastante bien tolerado, entre los efectos adversos mas frecuentes referidos en los ensayos clínicos se citan: cefalea, diarrea, heces anormales, palpitaciones y taquicardia.

Se encuentra contraindicado en caso de insuficiencia cardíaca congestiva, renal grave o hepática moderada-grave, antecedentes de episodios hemorrágicos, taquicardia o fibrilación ventricular. Debido a la ausencia de datos no debe utilizarse en embarazo ni lactancia.

Dado que presenta metabolismo por citocromo P450 (isoenzima CYP3A4) puede interactuar con muchos medicamentos que presentan la misma vía metabólica (p.e. cimetidina, eritromicina, etc.).

	Dosis	CTD*
Cilostazol	100mg, 2 veces/día	1,25
Pentoxifilina	400 mg, 3 veces/día	0,44
Naftidrofurilo	100 - 200 mg, 3 veces/día	0,33 - 0,65
Buflomedilo		0,21 - 0,41

(*)= en euros a PVPiva

Conclusiones

El cilostazol, aunque es significativamente más caro que los fármacos alternativos existentes, aporta una serie de ventajas a la terapia de la claudicación intermitente:

- En primer lugar su doble mecanismo de acción (antiagregante plaquetario y vasodilatador arterial) que puede contribuir a mejorar los síntomas de esta enfermedad, ya que los vasodilatadores periféricos carecen del efecto antiagregante con el que se puede reducir el riesgo de eventos cardiovasculares y coronarios (mejora del perfil lipídico y reducción del riesgo de complicaciones tromboembólicas propias de la enfermedad arterial periférica). Por el momento no existen datos de resultados clínicos en cuanto a la reducción de este tipo de eventos, así como tampoco sobre la reducción de la morbi-mortalidad ni mejora de la calidad de vida, por lo que en la actualidad éstas ventajas podemos considerarlas como potenciales ya que tienen aún que establecerse con estudios a más largo plazo.

- También se mejora la pauta posológica.- al pasar de administrar 4-6 cápsulas diarias a 2 comprimidos diarios de cilostazol; esta reducción del número de unidades en la toma diaria del 77%, puede ser significativa y contribuir a una mejora en el cumplimiento, importante para conseguir el control de los síntomas. Además la dosis es inferior respecto a los vasodilatadores con lo que el riesgo de reacciones adversas es menor.

Por todo ello, su lugar actual en la terapéutica puede considerarse como una buena alternativa en pacientes con claudicación intermitente en particular en una corta distancia, o cuando los tratamientos ya comercializados no logran aliviar los síntomas lo suficiente y se debe suspender el tratamiento cuando no hay respuesta, o hay intolerancia, a los tres meses de iniciado el mismo.

Bibliografía

- Pletal®, Ekistol®. Ficha Técnica del medicamento. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). European Public Assessment Report (EPAR): Pletal®, Ekistol® (2009). Disponibles en: <http://www.emea.europa.eu/>
- Scottish Medicines Consortium (NHS Scotland). Cilostazol (issue 86/04). <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Anon. Managing peripheral arterial disease in primary care. *Drug Ther Bull* 2002; 40: 5-8.
- Reilly MP, Mohler III ER. Cilostazol: treatment of intermittent claudication. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 48-56.
- Beebe HG, Dawson DL, Cutler BS et al. A new pharmacological treatment for intermittent claudication: results of a randomised, multicentre trial. *Arch Inter Med* 1999; 159: 2041-2050.

HISTRELINA

VANTAS® 50 mg 1 implante PVP: 1.120,43 € Orion Corp.

Con receta médica. Diagnóstico hospitalario. Aportación: 40%. Código ATC: H01CA03.

La histrelina acetato es un péptido sintético análogo de la gonadotropina LHRH que actúa sobre la hipófisis que se encuentra indicado en el tratamiento paliativo del cáncer de próstata.

Presenta un mecanismo de acción y efectos farmacológicos similar a los otros análogos de la LH-RH como: buserelina, goserelina, triptorelina y leuprorelina. Todos ellos en administración continuada logran una disminución de las hormonas hipofisarias LH y FSH y, como consecuencia, se reducen los niveles de séricos de testosterona frenándose el crecimiento de las células cancerígenas produciendo una castración química; la privación de andrógenos produce una regresión del cáncer en una alta proporción de casos.

Se administra 1 implante/año de forma subcutánea: se inserta el implante en el brazo del paciente mediante una pequeña cirugía que requiere anestesia local y se extrae de la misma forma; la velocidad de liberación de histrelina nominal es de 50 mcg/día.

Se han realizado dos ensayos clínicos en fase III, en los que la variable principal fue la disminución de los niveles séricos de testosterona y su mantenimiento por debajo de 50 ng/dl, nivel que se considera de castración. Como variables secundarias se midieron: los niveles séricos de histrelina y LH y niveles PSA (antígeno de próstata específico); los criterios clínicos fueron: bienestar del paciente, niveles de dolor, necesidad de analgésicos y evaluación de calidad de vida.

1. El primer estudio fue abierto, no randomizado y no controlado durante 60 semanas se realizó en un total de 138 pacientes con cáncer de próstata; sin embargo el análisis de resultados incluyó sólo 111 pacientes, en los que todos alcanzaron la castración en la semana 4 hasta la 52.
2. El segundo estudio fue abierto, randomizado y en grupos paralelos y comparativo con inyecciones de goserelina trimestral (Zoladex®), durante 60 semanas en 135 pacientes con cáncer de próstata. La variable principal fue el porcentaje de pacientes que alcanzaron un nivel de testosterona <1.75 nmol/l en la semana 5 y 52.

El estudio se paralizó cuando se habían reclutado 59 pacientes. Para el análisis de eficacia se incluyeron 22 pacientes con histrelina y 19 con goserelina. A la semana 4: 20/22 (90,9%) de histrelina y 19/19 (100%) con goserelina alcanzaron la castración. A la semana 52: 22/22 con histrelina y 19/19 con goserelina alcanzaron los niveles de testosterona < 50 ng/dl.

Las reacciones adversas más frecuentes en estos estudios fueron: glucemia elevada, aumento de peso, disnea, dolor de cabeza, mareos, estreñimiento, polaquiuria, hipertricosis, artralgia, sofocos, locales en el lugar

de implantación, trastornos hepáticos, depresión, disminución de la libido e insuficiencia eréctil, entre otros. Menos del 1% de pacientes presentaron expulsión del implante, que no presentó ningún problema de seguridad ni de eficacia.

Se encuentra contraindicado en caso de hipersensibilidad a los análogos de GnRH y en niños (por falta de experiencia de uso) debiendo tener precaución con los niveles de testosterona y PSA que el clínico debe monitorizar periódicamente.

	Dosis	PVPiva	Coste tratamiento/ 3 meses*
Histrelina	Anual	1.120,43	280,11
Leuprorelina	Semestral	630,94	315,47
	Trimestral	342,01	342,01
Goserelina	Trimestral	375,73	375,73
Triptorelina		333,29	333,29
Buserelina		335,93	335,93

(*)= en euros a PVPiva

Conclusiones

Aunque los ensayos son en pocos pacientes y este implante no se ha comparado con otras alternativas en cáncer de próstata, se ha demostrado que reduce los niveles de testosterona hasta niveles que se consideran de castración al igual que las inyecciones depot mensuales y trimestrales de los otros análogos de LHRH comercializados.

La ventaja de este medicamento, además de su coste, radica en su posología, ya que se administra mediante un implante subcutáneo en el brazo con una duración de 12 meses, consiguiendo la castración química más larga respecto a los otros tratamientos existentes (análo-

gos de LHRH que sirven para 1 mes, 3 meses y 6 meses de duración).

Bibliografía

- Vantas®. Ficha Técnica del medicamento. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). European Public Assessment Report (EPAR): Vantas® (2009). Disponibles en: <http://www.emea.europa.eu/>
- Crawford ED. A review of the use of histrelin acetate in the treatment of prostate cancer. *BJU Int* 2009; 103 (Supp 2): 14-22.
- Kintzel PE, Chase SL, Schultz LM, O'Rourke TJ. Increment risk of metabolic syndrome, diabetes mellitus and cardiovascular disease in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Pharmacotherapy* 2008; 28(12): 1511-1522.
- Anon. Histrelin Hydrogel implant-Valera: Histrelin implant. *Drugs RD* 2005; 6: 53-55.