

TERAPEUTICA INTERNACIONAL

Información elaborada por CAVIME. Centro Autonómico Valenciano de Información de Medicamentos. Valencia

SAQUINAVIR MESILATO (Invirase®)

Lab. Hoffman-La Roche

Registrado en Estados Unidos.

Presentación: Cápsulas de 200 mg.

Saquinavir (Ro 31-8959) pertenece a un nuevo grupo de agentes desarrollado para el tratamiento del SIDA: los inhibidores de la proteinasa o proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Esta enzima cataliza la ruptura de precursores polipeptídicos para dar lugar a proteínas virales: proteasa, transcriptasa inversa, integrasa y diversas proteínas estructurales. Si este proceso, que tiene lugar tras la liberación del virus a partir de la célula infectada, no se lleva a cabo, el virus no es infeccioso (1, 2).

El saquinavir se administra por vía oral, presentando por lo general una biodisponibilidad muy baja, de alrededor del 4 por 100 (3).

La indicación aprobada es el tratamiento combinado con análogos nucleosídicos en pacientes con infección avanzada por VIH con recuento de células CD4 \leq 300/mm³.

En un trabajo reciente se ha utilizado saquinavir en monoterapia durante dieciséis semanas en pacientes VIH positivos que no habían recibido tratamiento previo con zidovudina. En el período de estudio se produjo un aumento de células CD4 con la dosis de 600 mg tres veces al día, si bien los resultados respecto a la disminución de la carga viral no han podido interpretarse de forma concluyente (4).

El empleo de saquinavir de forma combinada con inhibidores de la transcriptasa inversa en pacientes que habían recibido tratamiento previo con zidovudina se ha estudiado en un ensayo multicéntrico en fase II llevado a cabo en Estados Unidos: ACTG 229 (AIDS Clinical Trial Group) (5). En él se ha comparado el tratamiento con zidovudina (200 mg tres veces al día) más zalcitabina (0,750 mg tres veces al día), zidovudina (misma dosis) más saquinavir (600 mg tres veces al día) y los tres agentes de forma conjunta en las dosis mencionadas. El recuento de células CD4 aumentó en los tres grupos durante las primeras ocho semanas y luego descendió. Tanto el incremento en células CD4 como el descenso de la carga viral fue superior en el grupo tratado con los tres agentes y el descenso de la carga viral se mantuvo durante las

veinticuatro semanas del período de estudio, no encontrándose diferencias significativas en cuanto a los efectos adversos que se produjeron en los tres grupos de tratamiento (1, 3, 5).

En general los efectos adversos descritos para el saquinavir han sido leves y no han estado relacionados con las dosis: dolor de cabeza y alteraciones de los valores de distintos parámetros de laboratorio, elevación y alanino-transferasa y creatinfosfoquinasa, alteración de las concentraciones de fosfatos, disminución de las concentraciones de Ca y K, neutrófilos y leucocitosis, todos ellos sin relevancia clínica aparente (4).

La posología recomendada es de 600 mg tres veces al día.

La limitada duración de la actividad de la zidovudina en el tratamiento del SIDA y la aparición de resistencias a los inhibidores de la transcriptasa inversa, e incluso al saquinavir, ha planteado la necesidad de utilizar otros inhibidores de la transcriptasa inversa o bien emplearlos de forma combinada con la zidovudina (3, 6, 7). El saquinavir tiene un mecanismo de acción diferente y su empleo combinado con zidovudina y zalcitabina ha dado resultados mejores que los obtenidos con zidovudina + zalcitabina o zidovudina + saquinavir (1, 3, 5).

Están en marcha estudios en fase III para determinar la relevancia clínica del aumento en células CD4 observado y en los que se investigará la monoterapia y el tratamiento combinado con saquinavir (3). Los datos resultantes son necesarios para determinar el papel del saquinavir en el tratamiento del SIDA.

BIBLIOGRAFIA

1. Hammer S M, Kessler H A y Saag M S. *Issues in combination antiretroviral therapy: A review*. J Acquir Immune Defic Syndr 1994; 7: S24-S37.
2. Lipsky J. *The glimmer of HIV proteinase inhibitors*. Lancet 1995; 345: 936-7.
3. Pollard R B. *Use of proteinase inhibitors in clinical practice*. Pharmacotherapy 1994; 14: 21S-29S.
4. Kitchen V S, Skinner C, Ariyoshi K et al. *Safety and activity of saquinavir in HIV infection*. Lancet 1995; 345: 952-5.
5. ACTG 229. Collier A C, Coomb R V, Timpone J et al. *Comparative study of Ro 31-859 and zidovudine*

(ZDV) vs ZDV and zalcitabine (ddC) vs Ro 31-8959 and ddC. Abstr. # 058B. 10th International Conference on AIDS, vol. 1, 1994.

6. Saag M S. *What to do when zidovudine fails.* N Engl J Med 1994; 330: 706-7.
7. Aboulker J P y Swart A M. *Preliminary analysis of the Concorde trial.* Lancet 1993; 341: 889-90.

PILOCARPINA ORAL (Salagen®)

Lab. MGI Pharma

Comercializado en Estados Unidos.

Presentación: 100 tabletas de 5 mg.

La pilocarpina es un agonista colinérgico con efectos predominantemente muscarínicos, con amplio espectro de efectos farmacológicos. La administración por vía oral incrementa la secreción de las glándulas exocrinas, activa las glándulas salivales, gástricas, pancreáticas, intestinales, las células mucosas y serosas de las glándulas del tracto respiratorio y también aumenta la sudoración. Estimula el tono del músculo liso y la motilidad a nivel del tracto intestinal, urinario, de la vesícula biliar, del conducto biliar y bronquial (1, 2, 3).

Tradicionalmente la aplicación terapéutica de la pilocarpina ha sido la administración tópica oftálmica en el tratamiento de la hipertensión ocular, el glaucoma de ángulo abierto y como miótico. Tras la administración oftálmica de la pilocarpina se contraen el músculo liso del esfínter del iris, provocando miosis, y el músculo ciliar. Ambos efectos facilitan el drenaje del humor acuoso hacia el canal de Schlemm, reduciendo la presión de la cámara anterior del ojo (1).

Cuando se administra por vía oral actúa como sialogoga (estimulante de la secreción salival). Esta acción se aprovecha para tratar la xerostomía secundaria a la radioterapia en pacientes con cáncer de cuello y cabeza.

La vida media de eliminación de la pilocarpina administrada por vía oral es de aproximadamente una hora. Se dispone de pocos datos respecto al metabolismo y la eliminación de la pilocarpina. Se piensa que se inactiva en la sinapsis neuronal y probablemente en el plasma. Tanto la pilocarpina como sus productos de degradación que no son activos se excretan por la orina (1, 3).

La indicación aprobada por la FDA es tratamiento de la xerostomía secundaria a la radioterapia en pacientes con cáncer de cuello y cabeza (2, 4). Los pacientes con xerostomía inducida por radioterapia presentan molestias y dolor, tienen una mayor susceptibilidad para sufrir caries, infecciones orales frecuentes y dificultad para hablar, masticar y tragar. Todo esto puede dar lugar a enfermedades orales graves, deficiencias nutricionales y a una disminución de la calidad de vida del paciente (4).

La eficacia y seguridad de la pilocarpina se determinó en un ensayo clínico doble-ciego, controlado con placebo y aleatorizado. Se incluyeron 207 pacientes con cáncer de cuello y cabeza que habían sido sometidos a radioterapia y presentaban xerostomía se-

cundaria, pero mantenían parte de su función salival y al menos conservaban una glándula parótida. Presentaron mejoría en la condición de xerostomía 38 pacientes (54 por 100) de los 71 que tomaron 5 mg de pilocarpina tres veces al día, 24 pacientes (43 por 100) de los 56 a los que se les administró 10 mg tres veces al día y 16 (25 por 100) de los 64 que tomaron placebo (4).

Algunos ensayos clínicos también han incluido pacientes con síndrome de Sjögren, exocrinopatía autoinmune que afecta a la función lacrimal y salival, y pacientes con trasplante de médula ósea que han desarrollado enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) crónica, que presentan trastornos orales, entre ellos xerostomía, obteniéndose en ambos casos buenos resultados (5, 6).

Los efectos secundarios no son graves. El más frecuente es el aumento de sudoración, también se han descrito náuseas, rinitis, escalofríos, sofocos, aumento de la frecuencia urinaria, dolor de cabeza, astenia, diarrea y dispepsia. Está contraindicada su administración a pacientes con asma no controlada, hipersensibilidad conocida a la pilocarpina y cuando la miosis no es deseable, como por ejemplo, en la iritis aguda (1, 2, 4).

La dosis recomendada es de 5 mg tres veces al día. Se pueden administrar hasta 10 mg tres veces al día en aquellos pacientes que no responden adecuadamente a las dosis más bajas y que toleran bien la pilocarpina, ya que los efectos adversos se presentan con mayor frecuencia a dosis mayores (2, 4, 5).

Se administrará con precaución a pacientes que están tomando antagonistas betaadrenérgicos. La pilocarpina puede antagonizar los efectos de los anticolinérgicos (2).

El tratamiento inicial de la xerostomía consiste en tomar sorbos de agua frecuentemente, goma de mascar sin azúcar, chupar caramelos duros y sustitutos de la saliva. Cuando estas medidas fallan se puede iniciar el tratamiento con la pilocarpina.

BIBLIOGRAFIA

1. Flórez J, Armijo J A y Mediavilla A. *Farmacología humana.* EUNSA. Pamplona, 1987; 131.
2. Physicians' Desk Reference 1995, 1378-9.
3. Anónimo. *Oral pilocarpine for xerostomia.* Med Lett Drugs Ther 1994; 36: 76.
4. Johnson J T, Ferretti G A, Nethery J W et al. *Oral pilocarpine for postirradiation xerostomia in patients with head and neck cancer.* N Engl J Med 1993; 329: 390-5.
5. Fox P C, Atkinson J C, Macynski A A et al. *Pilocarpine treatment of salivary gland hypofunction and dry mouth (xerostomia).* Arch Intern Med 1991; 151: 1149-52.
6. Singhal S, Mehta J, Rattenbury H et al. *Oral pilocarpine hydrochloride for the treatment of refractory xerostomia associated with chronic graft-versus host disease (letter).* Blood 1995; 85: 1147-81.

DAUNORUBICINA LIPOSOMAL (DaunoXome®) Lab. Vestar

Comercializado en Inglaterra y Suecia.
Presentación: Vial de 50 mg.

La daunorubicina es una antraciclina con actividad antineoplásica. La formulación liposomal contiene la sal cítrica del principio activo encapsulada en liposomas compuestos por diestearofosfatidilcolina y colesterol.

El mecanismo de acción es el mismo que el de la daunorubicina, por lo que actúa inhibiendo la síntesis de ácidos nucleicos.

Respecto a la daunorubicina libre, la formulación liposomal da lugar a concentraciones máximas más altas, mayores AUC y a una disminución del aclaramiento corporal total. Al aumentar las dosis se produce un incremento en la $t_{1/2}$ plasmática y a una disminución del aclaramiento cuyo mecanismo no es conocido. Existen también otras formulaciones liposomales cuyo comportamiento farmacocinético es diferente (1).

La indicación aprobada es el tratamiento del sarcoma de Kaposi avanzado en pacientes con SIDA.

Entre las indicaciones en investigación se encuentra el adenocarcinoma metastásico de colon, aunque los resultados preliminares no han sido muy satisfactorios (2).

En un estudio realizado en 25 pacientes (24 evaluables) con sarcoma de Kaposi avanzado asociado a SIDA, la daunorubicina liposomal (40 mg/m² cada dos semanas) produjo dos remisiones completas (ausencia de sarcoma de Kaposi durante al menos cuatro semanas) y 13 parciales. En cuatro pacientes la enfermedad permaneció estable y en cinco hubo progresión de la misma. La respuesta se produjo en pacientes que habían sido previamente tratados con otros agentes y en otros que no habían recibido tratamiento para el sarcoma de Kaposi (3).

En 22 pacientes con sarcoma de Kaposi avanzado asociado a SIDA la daunorubicina liposomal, a dosis de 50 y 60 mg/m² en doce semanas, dio lugar a respuesta completa en un paciente y parcial en 11 (1).

En cuanto a efectos adversos la daunorubicina liposomal ha producido alopecia, vómitos y estomatitis de

intensidad leve. Se ha descrito también fatiga, náuseas, fiebre y diarrea. A nivel hematológico se ha producido neutropenia, granulocitopenia y trombocitopenia. Se han descrito también aumentos en las concentraciones de enzimas hepáticas e hipocalcemia. No se han producido alteraciones de la función cardíaca en los estudios publicados, lo que puede representar una ventaja frente a la daunorubicina libre (1, 3, 4).

Se administra por perfusión i.v. El producto sólo puede diluirse utilizando glucosa al 5 por 100. La concentración final recomendada para la mezcla es de 0,2-1 mg/ml y debe administrarse en un tiempo de treinta-sesenta minutos.

El tratamiento del sarcoma de Kaposi asociado a SIDA se lleva a cabo de forma crónica con interferón-alfa, así como con citostáticos: doxorubicina, bleomicina, vincristina, vinblastina y combinaciones de estos productos. Los efectos adversos que producen los agentes anteriores pueden ser graves, afectando de forma importante la calidad de vida de los pacientes (3).

Los resultados disponibles (1, 3, 4) sugieren que la daunorubicina liposomal puede constituir una alternativa cuando los agentes utilizados en el tratamiento del sarcoma de Kaposi asociado a SIDA no dan buenos resultados o producen efectos adversos no tolerados por los pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Parkash S G, Espina B M, Muggia F et al. *Phase I/II clinical and pharmacokinetic evaluation of liposomal daunorubicin*. J Clin Oncol 1995; 13: 996-1003.
2. Eukardt J R, Campbell E, Bunis H A et al. *A phase II trial of DaunoXome, liposome-encapsulated daunorubicin, in patients with metastatic adenocarcinoma of the colon*. Am J Clin Oncol 1994; 17: 498-501.
3. Presant C A, Sclaro M, Kennedy P et al. *Liposomal daunorubicin treatment of HIV-associated Kaposi's sarcoma*. Lancet 1993; 341: 1242-3.
4. Schürmann D, Dormann A, Günewald T et al. *Successful treatment of AIDS-related pulmonary Kaposi's sarcoma with liposomal daunorubicin*. Eur Respir J 1994; 7: 824-5.