

TERAPÉUTICA INTERNACIONAL

Elaborado por CINIME. Servicio de Información de Medicamentos de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Madrid

Ropivacaína (Naropin[®], Naropeine^{®*}, Naropina^{®**}) Laboratorio Astra, S. A.

Registrado en Alemania, Australia, Austria, Dinamarca, Finlandia, Gran Bretaña, Holanda, Suecia, Francia* e Italia**.

Presentaciones: ampollas de 2, 7,5 y 10 mg/ml (formatos: 1, 5 y 10 × 10 y 20 ml) y bolsas de 2 mg/ml (formatos: 1 y 5 × 10 y 200 ml).

La ropivacaína es un nuevo anestésico local de tipo aminoamida de larga duración. Presenta una estructura química similar a la mepivacaína y bupivacaína (derivado de la pipercoloxilidida) de las que difiere en el radical del nitrógeno del anillo piperidínico. Por otro lado, es activo con una de sus formas racémicas (enantiómero S) y no con las dos formas (mezcla racémica de S y R) como los otros fármacos de su grupo (1, 2).

Como todos los anestésicos locales, la ropivacaína bloquea los canales de Na⁺ voltaje-dependientes, impidiéndose la entrada de sodio a través de la membrana neuronal, por lo que se inhibe la despolarización, y como consecuencia se bloquea la conducción nerviosa. En diversos estudios se ha visto que el bloqueo sensorial que origina es más pronunciado que el bloqueo motor (1).

Su absorción sistémica es buena pero lenta después de administrarlo por vía epidural; su unión a proteínas plasmáticas es alta (94%), con un volumen de distribución de unos 60 l. Se metaboliza extensamente a nivel hepático a través del sistema microsomal citocromo P₄₅₀, con una semivida de eliminación de cuatro a siete horas y excreción principalmente renal (1, 5).

Se encuentra indicada para anestesia local o regional en cirugía y obstetricia, así como en el tratamiento del dolor postoperatorio.

Se han realizado diversos estudios comparativos con bupivacaína en diferentes situaciones quirúrgicas; en ellos se ha visto que la ropivacaína produce un bloqueo sensorial similar (en cuanto a comienzo, profundidad y duración) a la bupivacaína; sin embargo, el bloqueo motor es inferior (en relación a la profundidad y duración), ya que es menos intenso y más corto. En cuanto a las reacciones adversas, la ropivacaína presentó menor cardio y neurotoxicidad (1, 3, 4).

Presenta algunas de las reacciones adversas características de los anestésicos locales, entre las que se citan hipotensión, taquicardia, retención urinaria, náuseas y vómitos.

La dosis en anestesia epidural en procedimientos quirúrgicos es de 20 ml de ropivacaína al 0,5-1%, y en anestesia espinal en cirugía es de 3 ml de ropivacaína al 0,5-0,75%; estas dosis se reducirán en caso de insuficiencia hepática.

Aunque por el momento no se han descrito interacciones de importancia clínica debido a su extenso metabolismo hepático, es posible su interacción con fármacos que presentan la misma vía metabólica a través del sistema citocromo P₄₅₀ tales como barbitúricos, midazolam, nifedipino, quinidina, etc. (1).

Se encuentra contraindicada en casos de hipersensibilidad a los otros anestésicos locales de tipo amida, septicemia, hipotensión grave o bloqueo cardíaco completo (en caso de anestesia espinal). Debe utilizarse con precaución en casos de alteración cardíaca (hipotensión o bloqueo cardíaco), neurológica o psiquiátrica, así como en insuficiencia hepática (1).

La ropivacaína es el primer anestésico local tipo amida con acción clínica casi como enantiómero puro que presenta un perfil farmacodinámico y farmacocinético similar a la bupivacaína, con la diferencia de producir un bloqueo motor más corto y menos intenso que ésta, lo que hace que sea preferible el uso de ropivacaína en aquellas intervenciones donde no se necesita un bloqueo motor muy intenso (por ejemplo, anestesia/ analgesia en obstetricia). Por otro lado, parece ser menos cardio y neurotóxica que la bupivacaína, pero por el momento sólo es una ventaja potencial hasta que se confirme con estudios comparativos más amplios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Drugdex[®] Editorial Staff. Drugdex[®] information system. En: Drug evaluation monograph of ropivacaine. Colorado: Micromedex Inc; 1996:90.
2. McClure JH. Ropivacaine: review. Br J Anaesth 1996; 76:300-7.
3. Finucane BT, Sandler AN, McKenna J. A double-blind comparison of ropivacaine of ropivacaine 0.5%, 0.75%, 1% and bupivacaine 0.5% injected epidurally, in patients undergoing abdominal hysterectomy. Can J Anaesth 1996;43:442-9.
4. Emanuelsson BMK, Zaric D, Nydahl PA. Pharmacokinetics of ropivacaine and bupivacaine during 21 hours of continuous epidural infusion in healthy male volunteers. Anesth Analg 1995;81:1163-8.

5. Katz JA, Bridenbaugh PO, Knarr DC, et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of epidural ropivacaine in humans. *Anesth Analg* 1990;70:16-21.

Topiramato (Topamax®) **Laboratorios Janssen-Cilag** **(Johnson & Johnson)**

Registrado en Reino Unido, Sudáfrica, Suiza, Suecia y Estados Unidos.

Presentación: envases de 60 comprimidos de 25, 50, 100 y 200 mg.

El topiramato es un derivado sulfamato sustituido del monosacárido natural D-fructosa estructuralmente distinto de otros agentes antiepilépticos, con actividad antiepiléptica de similar espectro a fenitoína y carbamazepina. Su mecanismo de acción no se conoce totalmente, aunque probablemente bloquea los canales de sodio previniendo la extensión de la actividad convulsiva más que elevando el umbral de convulsión, e incrementando los niveles sinápticos del neurotransmisor inhibitorio ácido gamma aminobutírico (1, 2).

Tras la administración oral, el topiramato se absorbe en un 80%, alcanzándose los niveles plasmáticos máximos a las dos-cuatro horas. Los alimentos pueden retrasar, aunque no disminuir, la absorción. La semivida de eliminación es relativamente larga, de diecinueve a veintitrés horas y alrededor del 15% se une a proteínas plasmáticas; las concentraciones plasmáticas no se corresponden bien con la eficacia del medicamento. Se excreta inalterado en orina, por lo que es pequeño el riesgo de interacciones farmacocinéticas (1, 2).

El topiramato se autorizó para su uso como terapia coadyuvante en convulsiones parciales refractarias. Se han publicado algunos estudios llevados a cabo en Estados Unidos (3, 4) y otros en Europa (3, 5) en epilepsia parcial refractaria con o sin generalización secundaria en los que se añadió topiramato a la terapia anticonvulsivante y se comparó con placebo. En estos estudios se ensayaron dosis de 200, 400, 600, 800 y 1.000 mg/día y representan un total de más de 500 pacientes. Los sujetos habían recibido previamente entre uno y tres antiepilépticos y se observó que hasta un 50% de los pacientes experimentaban un 50% o más de reducción en la frecuencia de convulsiones durante la terapia con topiramato frente a un 0-10% con placebo. Datos muy limitados sugieren eficacia en monoterapia y en el síndrome de Lennox-Gastaut y en convulsiones tónicas clónicas, aunque se requiere mayor experiencia clínica y no se contempla como indicación. No se dispone de datos en niños, por lo que el uso de este medicamento se limita a mayores de doce años. Tampoco existen datos comparativos con otros anticonvulsivantes de eficacia más establecida, por lo que resulta difícil por el momento establecer su lugar en terapéutica.

Los efectos adversos descritos en los ensayos clínicos con topiramato incluyen mareo, fatiga, somnolencia, confusión mental, ataxia, parestesia, pérdida de peso y ocasionalmente urolitiasis. El Comité inglés de Seguridad de Medicamentos (CSM) ha recibido notificacio-

nes de algunos síntomas psiquiátricos (2), aunque es difícil determinar el efecto global del topiramato sobre la función mental y sus implicaciones sobre la continuación del tratamiento y secuelas a largo plazo. No se ha descrito por el momento hemato ni hepatotoxicidad, por lo que en este aspecto parece mejor tolerado que otros antiepilépticos.

Las dosis usuales de mantenimiento son de 200-600 mg/día en dos dosis divididas, siendo la dosis máxima recomendada de 800 mg/día. Hasta alcanzar estas dosis se recomiendan incrementos graduales de 100 mg/semana o incluso menos para evitar efectos adversos posiblemente asociados con un rápido escalonamiento de la dosis. Asimismo, al igual que con otros antiepilépticos, la retirada debe ser gradual (1, 2).

A excepción del incremento en los niveles de fenitoína observado en algunos pacientes, otros antiepilépticos no se ven afectados en sus niveles plasmáticos por la adición de topiramato, mientras que fenitoína y carbamazepina disminuyen la concentración plasmática de este anticonvulsivante. El topiramato disminuye las concentraciones de digoxina y puede reducir la eficacia de anticonceptivos orales (1, 2).

El topiramato es, por tanto, un nuevo antiepiléptico eficaz como tratamiento coadyuvante en adultos con epilepsia parcial refractaria del cual se requieren posteriores estudios que definan más claramente su lugar en esta terapia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Drugdex® Editorial Staff. Drugdex® information system. En: Drug evaluation monograph of topiramate. Denver, Colorado: Micromedex Inc; 1996:90.
2. Anónimo. Topiramate-add-on drug for partial seizures. *Drug Ther Bull* 1996;34:62-4.
3. Marson AG, Kadir ZA, Chadwick DW. New antiepileptic drugs: a systematic review of their efficacy and tolerability. *BMJ* 1996;313:1169-74.
4. Privitera M, Fincham R, Penry J, et al. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 600-, 800- and 1,000-mg daily dosages. *Neurology* 1996;46:1678-83.
5. Tassinari CA, Michelucci R, Chauvel P, et al. Double blind, placebo-controlled trial of topiramate (600 mg daily) for the treatment of refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 1996;37:763-8.

Zafirlukast (Accolate®) **Laboratorio Zéneca Farma**

Registrado en Irlanda, Finlandia y Estados Unidos.

Presentación: envases de 30 comprimidos de 20 y 40 mg.

El zafirlukast es el primer antagonista selectivo de los receptores de leucotrienos que llega al mercado occidental, si bien en Japón se hallan comercializados dos análogos: ibudilast y pranlukast (1).

El zafirlukast está indicado en Irlanda y Finlandia en la profilaxis y tratamiento crónico del asma en pacientes que no responden adecuadamente a los agonistas

betaadrenérgicos; en Estados Unidos está indicado en la prevención y tratamiento crónico del asma en adultos y niños mayores de doce años (2, 3).

Los cisteinil-leucotrienos, es decir, leucotrieno C4 (LTC4), leucotrieno D4 (LTD4) y leucotrieno E4 (LTE4), procedentes del metabolismo del ácido araquidónico por la vía de la lipooxigenasa, son potentes mediadores del proceso inflamatorio y al parecer intervienen en la patogénesis del asma, ya que entre otros efectos producen aumento de la reactividad de las vías respiratorias, broncoconstricción y aumento de la permeabilidad vascular; por ello las investigaciones en el tratamiento del asma se centran actualmente en la inhibición de su síntesis y en el bloqueo de su acción (1, 3-5). El zafirlukast es un antagonista competitivo, reversible y selectivo del receptor del LTD4, el más potente de los leucotrienos (6).

Los datos de farmacocinética son escasos. La concentración plasmática máxima de zafirlukast se alcanza a las dos-cuatro horas de la administración oral y se cree que la acción terapéutica dura por lo menos doce horas. Las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio son dependientes de las dosis. El zafirlukast se excreta como metabolitos, principalmente por vía fecal, no detectándose inalterado en la orina; la semivida es de unas diez horas y puede duplicarse en los ancianos. Aunque se sabe que el zafirlukast se absorbe tras la administración oral, no se dispone de datos precisos de biodisponibilidad, pero se sabe que disminuye un 40% con los alimentos. El zafirlukast también se absorbe por vía inhalatoria, pero no hay datos sobre los niveles séricos que alcanza (3, 6).

En un ensayo clínico en el que se administró zafirlukast por vía oral se observó que las concentraciones plasmáticas de 5 ng/ml o superiores, pasadas las doce horas de la administración, protegían frente a la broncoconstricción inducida por LTD4 (7).

En pacientes asmáticos que recibían dosis orales de 5 a 20 mg dos veces al día se observó que a las cuatro semanas la eficacia, medida por el PEV1, se correlacionaba en la mayoría de los pacientes con la concentración plasmática mínima en el estado de equilibrio; además se observó que con la dosis de 40 mg/día los datos de eficacia eran más coherentes (8).

El zafirlukast administrado dos veces al día por vía oral a dosis de 20 mg ha mostrado eficacia como tratamiento de mantenimiento en pacientes con asma leve a moderado, reduciendo significativamente los síntomas y el uso de agonistas betaadrenérgicos en comparación con el placebo (8). La eficacia del zafirlukast en la inhibición del asma inducido por el ejercicio ha resultado variable tanto por vía oral como por vía inhalatoria (6), por lo que son precisos más ensayos clínicos para aclarar esta indicación.

El zafirlukast oral (20 mg dos veces al día) en pacientes con asma leve a moderado ha resultado de eficacia comparable al cromoglicato sódico inhalado (1.600 mg/día) en la prevención de los síntomas y la reducción del uso de albuterol (6).

La dosis habitual de zafirlukast en adultos y niños mayores de doce años es de 20 mg dos veces al día (6). No debe utilizarse para aliviar los ataques agudos de asma, por lo que su uso debe ser continuado (3). Debi-

do a que los alimentos reducen la biodisponibilidad debe tomarse fuera de las comidas.

Aunque es generalmente bien tolerado, ha producido dolor de cabeza (18%) y trastornos gastrointestinales (gastritis y sequedad de boca) que no han requerido la suspensión del tratamiento. En el 4% de los pacientes se observó una elevación de las transaminasas séricas, que en general volvieron a la normalidad al continuar el tratamiento. También se han presentado, aunque con incidencia similar a la registrada con el placebo, faringitis (20%) y rinitis (9%) (6).

Debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a otros antagonistas de los receptores de leucotrienos y en aquellos que padecen enfermedad hepática o asma grave, ya que en estos grupos no se ha estudiado adecuadamente el medicamento (6).

El ácido acetilsalicílico disminuye los niveles plasmáticos de zafirlukast, la eritromicina y la teofilina los aumentan y el zafirlukast, a su vez, eleva los niveles plasmáticos de warfarina (3).

El zafirlukast es el primer antagonista de los leucotrienos que llega al mercado en los países de nuestro entorno. Por el momento ha resultado eficaz, por vía oral, en el tratamiento de mantenimiento del asma leve a moderado, pero aún queda por determinar su papel en el asma grave. También se está evaluando su utilidad, por vía oral o inhalatoria, en el broncoespasmo inducido por el ejercicio y en la rinitis alérgica (2, 6, 9). Puesto que los leucotrienos pueden intervenir en ciertas enfermedades cutáneas, alérgicas o no, son necesarios ensayos clínicos que evalúen su utilidad en estas afecciones (6).

BIBLIOGRAFÍA

1. Anónimo. Inpharma 1996;1044:13-4.
2. Anónimo. Zafirlukast. Pharmaproject Plus V2.0. Richmond, UK: PBJ Publications Ltd; 1996.
3. Anónimo. Zafirlukast for asthma. Med Lett Drug Ther 1996;38:111-2.
4. Holgate ST, Bradding P, et al. Leukotriene antagonist and synthesis inhibitors: new directions in asthma therapy. J Allergy Clin Immunol 1996;98:1-13.
5. Smith LJ. Leukotrienes in asthma. The potential therapeutic role of antileukotriene agents. Arch Intern Med 1996;156:2181-9.
6. Drugdex® Editorial Staff. Drugdex® Information system. En: Drug evaluation monograph of zafirlukast. Denver, Colorado: Micromedex Inc; 1996;90.
7. Smith LJ, Glass M, et al. Inhibition of leukotriene D4-induced bronchoconstriction in subjects with asthma: a concentration-effect study of ICI-204, 219. Clin Pharmacol Ther 1993;54:430-6.
8. Spector SL, Smith LJ, et al. Effect of 6 weeks of therapy with oral doses of ICI-204, 219, a leukotriene D4 receptor antagonist, in subjects with bronchial asthma. J Resp Crit Care Med 1994;150:618-23.
9. Makker HK, Lau LC, et al. The protective effect of inhaled leukotriene D4 receptor antagonist ICI-204, 219 against exercise-induced asthma. Am Rev Respir Dis 1993;147:1413-18.
10. Donnelly AL, Glass M, et al. The leukotriene D4-receptor antagonist, ICI-204, 219 relieves symptoms of acute seasonal allergic rhinitis. Am J Respir Crit Care Med 1995;151:1734-9.