



AGONISTAS ADRENÉRGICOS ALFA-2

El sistema nervioso central recibe constantemente información de los barorreceptores, adrenorreceptores periféricos y del aparato yuxtglomerular. Esta información es conducida a través de nervios aferentes hacia el núcleo del haz solitario dentro del centro vasomotor, y posteriormente por vía eferente se conecta con las neuronas periféricas pre-ganglionares.

Algunos estudios han sugerido la existencia de receptores postsinápticos alfa-2 en el cerebro, el músculo vascular liso y otras estructuras periféricas. Los receptores alfa centrales estarían localizados difusamente en o entre las siguientes regiones: núcleo del haz solitario, centro vasomotor y núcleo del nervio vago. Al mismo tiempo, estos receptores están bajo la influencia de los centros corticales. Se han identificado áreas depresoras en las regiones pre-óptica y anterior del hipotálamo, y áreas presoras en las regiones lateral y posterior del hipotálamo, la cortical, la amígdala y el cerebelo.

La acción de este grupo de fármacos se produce en los receptores postsinápticos centrales alfa-2. La disminución de la presión arterial se produciría por una reducción del tono simpático y/o un incremento del tono vagal⁽¹⁾.

Los principios activos que forman el grupo de los agonistas adrenérgicos alfa-2 son: clonidina, metildopa, guanabenz y guanfacina⁽²⁾. Este grupo se utiliza para el tratamiento de la hipertensión, aunque se prefieren otros fármacos con menos efectos adversos⁽³⁾. Por lo tanto, no son fármacos de primera elección sino que generalmente se reservan para los pacientes cuya presión arterial no puede ser controlada con diuréticos, beta-bloqueantes, IECA, antagonistas del calcio o combinaciones de ellos o, debido a las contraindicaciones⁽⁴⁾.

Tal como se ha mencionado anteriormente, el grupo incluye la metildopa, que tiene la ventaja de la seguridad en caso de asma, fallo cardíaco y durante el embarazo⁽⁴⁾. La clonidina tiene la desventaja de que una interrupción brusca puede causar una crisis hipertensiva⁽⁴⁾.

En España se encuentran comercializados los siguientes principios activos: metildopa y clonidina⁽⁵⁾.

METILDOPA

La metildopa fue sintetizada al principio de los años 50, y se introdujo en el tratamiento de la hipertensión arterial en 1963⁽¹⁾. La metildopa es un agente hipotensor que se encuentra relacionado estructuralmente con las catecolaminas⁽⁶⁾. Aparentemente, ejerce su efecto hipotensor dentro del SNC en virtud de su conversión a alfa-metil-norepinefrina, liberada como un "falso neurotransmisor", un potente agonista alfa2-adrenérgico similar a la norepinefrina. Esto llevaría a una disminución del flujo simpático del SNC⁽²⁾. La metildopa disminuye las resistencias vasculares periféricas y con ello la presión arterial. No disminuye el gasto cardíaco ni el flujo sanguíneo a los órganos vitales⁽⁷⁾.

Comité de Redacción de "The Pharmaceutical Letter":

Gloria Alba (FCH) • Joan Altimiras (FCH) • Manuel Ballester (Cardiólogo) • Josep Barrio (Infectólogo) • Xavier Bonafont (FCH) • Joaquim Bonal (FCH) • Daniel Cardona (FCH) • Federico Castillo (FCH) • Isabel Castro (FCH) • Anna Clopés (FCH) • Alfonso Domínguez-Gil (Catedrático Universidad de Salamanca) • Rosa Farré (FCH) • M.^a José Faus (Prof. Titular Universidad de Granada) • Jordi Foncuberta (Hematólogo) • Pilar Gascón (FCC) • Francesc Jané (Farmacólogo Clínico) • Fernando Fernández Llimós (FCC) • Milagros García (FCH) • M.^a Antonia Mangues (FCH) • Francisco Martínez (FCC) • Indro Mattei (FCC) • Josep Monterde (FCH) • M.^a Estela Moreno Martínez (FCH) • M.^a Luisa Sala (FCH) • Joaquim Sanchís (Neumólogo) • Amparo Santamaría (Hematóloga) • Guillermo Serra (FCH) • Laura Tuneu (FCH) • Guillermo Vázquez (Internista e Intensivista)

(FCH) = Farmacéutico Clínico Hospitalario - (FCC) = Farmacéutico Clínico Comunitario

Utilización clínica

La eficacia demostrada es comparable a la de los beta-bloqueantes, clonidina, diuréticos tiazídicos y antagonistas de los receptores alfa-1. Sin embargo, debido a la frecuente aparición de efectos adversos, el uso de metildopa debería reservarse a pacientes con hipertensión de moderada a grave que no han respondido a otros tratamientos⁽⁶⁾. Puede producir retención hidrosalina, por lo que generalmente se precisa la administración de un diurético, el cual, potencia su acción antihipertensiva^(1,2). La metildopa no empeora la función renal por lo que puede jugar un papel específico en pacientes con esta función alterada^(1,6).

La utilización de metildopa durante el embarazo es segura y efectiva, y es uno de los agentes más usados para tratar la hipertensión en estos pacientes.

El fármaco debe utilizarse con precaución en los pacientes ancianos ya que provoca un incremento de la hipotensión ortostática.

La dosis oral es de 500 a 750 mg/día hasta un máximo de 2 a 3 gr/día en dosis divididas⁽⁶⁾. Tiene una semivida corta, por lo que en un inicio se administraban 3 ó 4 dosis diarias. Posteriormente se ha observado que la acción antihipertensiva se mantiene con dos dosis al día⁽¹⁾. La máxima concentración en plasma ocurre en 2 a 3 horas. La excreción renal constituye aproximadamente dos tercios del aclaramiento del fármaco del plasma⁽²⁾.

Efectos secundarios.

Las reacciones adversas más serias y potencialmente fatales, aunque raras, son la anemia hemolítica, hepatitis y miocarditis. También pueden asociarse la aparición de rash, eosinofilia, trombocitopenia y granulocitopenia. Mareo, vértigo e hipotensión postural aparecen frecuentemente (15%), así como dolor de cabeza (9%). La sedación es un efecto común dosis-dependiente; son relativamente comunes alteraciones del sueño, congestión nasal, sequedad de boca, alteraciones de la eyaculación y pérdida de la libido. La depresión inducida por el fármaco puede ser grave. La hipertensión de rebote puede ocurrir hasta en un 13% de los pacientes después de una parada brusca de la medicación. Se han descrito también pancreatitis, colitis y fibrosis retroperitoneal⁽⁶⁾.

CLONIDINA

La acción antihipertensiva de la clonidina parece depender de sus propiedades antagonistas de los receptores alfa situados en el sistema nervioso central, lo que comporta una acción inhibitoria de la actividad simpática periférica. En la disminución de la presión arterial parece también que intervienen efectos estimulantes de mecanismos vagales y efectos inhibitorios sobre la liberación de la renina a causa de la disminución de la actividad simpática. No obstante, la clonidina disminuye la presión arterial incluso en los hipertensos con valores bajos de renina, en los cuales no se altera la actividad de renina plasmática. Finalmente, la clonidina parece que tiene un efecto supresor de la producción de aldosterona, independientemente de su efecto sobre el eje renina-angiotensina.

En experimentación animal, la clonidina activa receptores opiáceos en el cerebro y puede tener un papel en la deshabitación a los opiáceos⁽¹⁾.

Uso clínico

Tal como se ha comentado con la metildopa, la clonidina es efectiva como monoterapia o combinada con otros fármacos antihipertensivos, no obstante, los agonistas alfa-2 adrenérgicos no se consideran fármacos de primera elección debido a la alta incidencia de efectos adversos que provocan en la mayoría de los pacientes⁽⁶⁾. Produce retención de agua y sodio por ello, habitualmente se administra con un diurético⁽⁷⁾. Al añadir un diurético aumentamos la tolerancia a la clonidina permitiendo una reducción de la dosis⁽⁸⁾.

La clonidina no disminuye el flujo renal ni la filtración glomerular y por lo tanto, es útil en el tratamiento de la hipertensión complicada con enfermedad renal⁽⁷⁾.

La clonidina transdérmica es efectiva en algunos pacientes con hipertensión media o moderada y ha sustituido con éxito a la clonidina oral. El papel que juega la forma transdérmica respecto a la oral no está claro, la clonidina transdérmica puede ser adecuada en algunos pacientes en los que el cumplimiento de una pauta diaria puede ser un problema, pero aparecen frecuentemente reacciones dermatológicas alérgicas⁽⁸⁾. Cuando se interrumpe el tratamiento o se cambia la administración oral por la transdérmica, el efecto antihipertensivo puede no empezar hasta pasados 2 ó 3 días después de la aplicación de los parches, por lo tanto, se recomienda controlar la dosis oral durante 3 días o más para evitar el efecto rebote⁽⁶⁾.

La clonidina consigue reducir un poco más las cifras de presión arterial que la metildopa, no obstante, algunos autores recomiendan la metildopa por encima de la clonidina debido a la menor incidencia de efectos adversos⁽⁶⁾.

La dosis inicial usual es de 0,1 mg dos veces al día, ajustando según respuesta con incrementos de 0,1 a 0,2 mg/día hasta alcanzar el resultado deseado. Las dosis usuales de mantenimiento van de 0,2 a 0,6 mg/día, dividida en dos tomas. Las dosis superiores a 1,2 mg diarios no se asocian a un incremento del efecto. Se recomienda administrar la dosis mayor antes de ir a la cama con el fin de reducir la excesiva somnolencia que provoca por la mañana⁽⁶⁾.

El inicio de la actividad antihipertensiva se produce al cabo de unos 30 a 60 minutos después de la dosis oral o intravenosa; el pico máximo de actividad ocurre entre las 2 y las 4 horas; la duración del efecto es de 6 a 10 horas⁽⁶⁾.

Efectos adversos

Los efectos adversos más frecuentes son la sequedad de boca y la sedación. Estos efectos pueden disminuir durante los primeros meses de tratamiento, sin que se observe tolerancia, es decir, sin pérdida de su eficacia antihipertensiva. Otros efectos secundarios que se pueden presentar son bradicardia por disfunción nodal y sinusal. En casos de sobredosis se puede producir una elevación de la presión arterial por vasoconstricción debida a su acción en los receptores periféricos alfa.

Un efecto clásico, que también se ha observado con otros antihipertensivos, es el efecto rebote que se produce después de la suspensión brusca del fármaco; da lugar a una sobreactividad simpática, con ansiedad, temblores e insomnio. Aparece generalmente cuando la dosis es mayor de 1,2 mg/día. Estos efectos son reversibles cuando se reintroduce la clonidina⁽¹⁾.

Otros efectos adversos son la depresión, reacciones psicóticas, somnolencia, fatiga, irritabilidad, vómitos, estreñimiento, alteraciones sexuales, hepatotoxicidad y reacciones cutáneas⁽⁶⁾.

GUANABENZ

El guanabenz disminuye las descargas simpáticas al actuar en los receptores alfa del sistema nervioso central. Tiene una afinidad con estos receptores incluso superior a la de la clonidina. La relación entre alfa2/alfa1 es de 1300/1. Produce cambios mínimos en la frecuencia cardíaca, contractibilidad miocárdica y caudal cardíaco. La respuesta cardíaca no parece que afecte al ejercicio y no produce efectos sobre la función renal. Tampoco tiene efectos negativos sobre el metabolismo de los hidratos ni de los lípidos, e incluso se ha observado una disminución de los niveles de colesterol⁽¹⁾.

Su eficacia es similar a la de la clonidina, metildopa o los bloqueantes beta-adrenérgicos (ej. pindolol, propranolol).

La administración simultánea del guanabenz con un diurético tiazídico produce generalmente una reducción de la presión arterial superior a la conseguida con cada uno por separado⁽⁸⁾.

Al igual que la clonidina, puede ser una alternativa adecuada para añadir a los tratamientos existentes con el fin de controlar la actividad simpática refleja cuando están contraindicados los beta-bloqueantes (ej. pacientes con fallo cardíaco complicando la hipertensión, o enfermedad pulmonar reactiva), o como sustitución de otros fármacos que actúan a nivel central cuando la hipotensión postural que pueden causar llega a ser molesta⁽⁶⁾. El fármaco también puede ser útil en pacientes que desarrollan retención sódica renal o cardíaca durante el tratamiento con clonidina o metildopa, ya que parece inducir una menor retención sódica⁽⁸⁾.

Se administra oralmente y la dosis inicial usual es de 2 a 4 mg dos veces al día. La dosis puede incrementarse hasta alcanzar la eficacia clínica deseada en intervalos de 4 a 8 mg/día cada 1 a 2 semanas⁽⁶⁾. La disminución de la presión arterial es dosis-dependiente con 2, 4, 8 ó 16 mg, pero no se observa disminución adicional de la presión arterial con 24 ó 32 mg⁽¹⁾. La dosis usual de mantenimiento es de 8 a 32 mg dividida en dos dosis al día. La máxima dosis estudiada y recomendada por el fabricante es de 32 mg dos veces al día, aunque dicha dosis no es muy habitual⁽⁸⁾.

Se absorbe aproximadamente el 75% de la dosis oral y el inicio de acción tiene lugar durante los primeros 60 minutos con una duración del efecto de 10 a 12 horas⁽⁶⁾.

Los efectos adversos más comunes son sedación, somnolencia, sequedad bucal, vértigo y debilidad.

GUANFACINA

El fármaco difiere estructuralmente de la clonidina y pertenece a una clase diferente de agentes que actúan a nivel central, las fenilacilguanidinas. La guanfacina se considera un agonista de los receptores alfa-2 más selectivo que la clonidina⁽⁶⁾. Es un derivado de la acetilguanidina que disminuye la presión arterial por acción en los receptores alfa centrales. Disminuye la resistencia periférica sin producir cambios sobre el caudal cardíaco, excepto cuando inicialmente está elevado⁽¹⁾.

Las ventajas respecto a la clonidina son que la duración de la acción es superior, y al interrumpir bruscamente el tratamiento no provoca un incremento tan pronunciado de la presión arterial y de la actividad simpática; también, provoca menos sedación. La guanfacina puede ser una alternativa útil a la clonidina en pacientes que desarrollan un grado de sedación intolerable y en aquellos que no son buenos cumplidores del tratamiento con clonidina ya que permite una sola administración al día.

La dosis efectiva es de 1 a 3 mg día administrados vía oral y antes de ir a la cama con el fin de minimizar la somnolencia que puede provocar⁽⁶⁾. La dosis máxima es de 6 mg al día⁽¹⁾. La biodisponibilidad oral es del 80% aproximadamente, alcanzando un pico en plasma entre la primera y las 4 horas siguientes.

El efecto adverso más común es sequedad bucal, descrito en un 60% de los pacientes con dosis de 2 mg diarios. También provoca sedación, insomnio, dolor de cabeza, bradicardia, hipotensión ortostática y estreñimiento⁽⁶⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. La hipertensió arterial. Pardell, H. Barcelona. Ed. Doyma, S.A., 1990. (Monografies Mèdiques de l'Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears, nº 1).
2. Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics, Ninth ed. New York, Ed. McGraw-Hill, 1996.
3. Martindale. The Complete Drug Reference, 32nd ed. London. Ed. Pharmaceutical Press, 1999.
4. British National Formulary. Nº 37 (March 1999). London, Ed. British Medical Association and The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 1999.
5. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid, Ed. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 1999.
6. Monografías de la clonidina, metildopa, guanabenz y guanfacina. Micromedex Healthcare Series, vol 103, 1st quarter, 2000.
7. Pharmacology, 2nd Ed. Harvey, R et al. Philadelphia, NY, Ed. Lippincott Raven Publishers, 1997.
8. AHFS. Drug Information. Bethesda, Ed. American Society for Health-System Pharmacy, 1999.
9. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Journal of Hypertension 17:151-183, 1999.

DICAF *Selecciones*

Bibliografía del Sistema de Información Científica DICAF (*Digest Científico para Atención Farmacéutica*)

C02B5A **ALFABLOQUEANTES – URAPIDILO (ELGADIL)**
PAM 1995; 19: 690-96

Aumenta el arsenal antihipertensivo

El urapidilo es un antihipertensivo que actúa reduciendo la resistencia vascular periférica y la actividad simpática sistémica. Es muy activo tanto para pacientes con hipertensión crónica (HC) como en situaciones de crisis hipertensiva. En diversos estudios comparativos con pacientes con HC, los niveles de respuesta del urapidilo han resultado semejantes a los obtenidos con otros fármacos antihipertensivos: antagonistas del calcio (nitrendipina, nifedipina), beta-bloqueantes (acebutolol, atenolol, metoprolol), inhibidores de la ECA (captoprilo), hipotensores de acción central (clonidina, metildopa) y alfa-bloqueantes (prazosina). Por lo que respecta a situaciones de urgencia hipertensiva se ha mostrado tan eficaz como la nifedipina. Es importante tener en cuenta que la mayoría de los estudios se han realizado con un escaso número de pacientes. El 20-30% de los pacientes experimentan efectos adversos, que no suelen ser graves. Los más frecuentes son: mareos (5-12%), náuseas (3-6%) y cefalea (2,5-5%). Su toxicidad puede ser potenciada por la cimetidina (TAGAMET®). Respecto a su seguridad de uso durante el embarazo, este fármaco ha sido catalogado en la categoría B. En resumen, es un fármaco tan parecido en cuanto a actividad y efectos adversos a los antihipertensivos ya existentes que no aporta ventaja alguna.

C02 **ANTIHIPERTENSIVOS – HIPERTENSIÓN**
Inf Ter Sist Naci Salud 1994; 18: 57-70

Tratamiento de la hipertensión en situaciones especiales

Durante el EMBARAZO, el tratamiento de la hipertensión deberá realizarse con metildopa (ALDOMET®), y con hidralazina e.v. (HYDRAPRES®) en las crisis hipertensivas. El metoprolol (LOPRESOR®) está aprobado en Estados Unidos para su uso en el embarazo. El resto de beta-bloqueantes y otras clases de antihipertensivos deben evitarse.

En PACIENTES JOVENES con HTA no deben emplearse los beta-bloqueantes porque disminuyen el gasto cardíaco y limitan la tolerancia al esfuerzo.

En los ANCIANOS se pretende disminuir la presión arterial por debajo de 160/90 mmHg, probando primero con medidas no farmacológicas y en caso necesario con dosis bajas de diuréticos, beta-bloqueantes (de elección en pacientes con ángor o infarto agudo de miocardio; sin embargo, evitarlos en caso de insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica –EPOC– y enfermedad vascular periférica) e inhibidores de la enzima de angiotensina (IECA) (captoprilo (DILABAR®), enalaprilol (RENITEC®)....).

Cuando el paciente hipertenso presenta INSUFICIENCIA RENAL, los IECA pueden ser de elección, pues aumentan el flujo renal y el filtrado glomerular. Una buena alternativa a éstos serían los antagonistas del calcio.

S01E **ANTI GLAUCOMA – FARMACOTERAPIA EN GLAUCOMA**
Inf Ter Sist Nac Salud 1999; 23: 3-4

Adrenérgicos, colinérgicos e inhibidores de la anhidrasa carbónica

Los adrenérgicos se clasifican en selectivos (alfa-2 agonistas) y no selectivos. Entre los selectivos se encuentran la clonidina, cuyo efecto adverso principal es que disminuye la tensión arterial. La apraclonidina, análogo de la clonidina, presenta escasos efectos sistémicos. La brimonidina, nuevo adrenérgico selectivo, se reserva a los pacientes que presenten intolerancia o contraindicación a betabloqueantes.

Los adrenérgicos no selectivos facilitan la salida de humor acuoso. Entre éstos se encuentran la dipivefrina, siendo el fármaco más utilizado. La dipivefrina es un profármaco que por acción enzimática se convierte en epinefrina. Está contraindicado en glaucoma de ángulo estrecho y en los afáquicos porque puede provocar edema macular quístico. La posología de la dipivefrina es 1-2 gotas cada 8 horas, es poco eficaz y puede producir conjuntivitis e intolerancia.

Los colinérgicos disminuyen la resistencia a la salida del humor acuoso. La pilocarpina es el fármaco más utilizado pero provoca miosis y miopía acomodativa no siendo bien tolerado en pacientes jóvenes o los que tienen cataratas. A pesar de ser un fármaco eficaz y potente para el glaucoma agudo de ángulo cerrado está siendo desplazado por nuevos fármacos que no tienen estos efectos adversos indeseables.

La acetazolamida, inhibidor de anhidrasa carbónica por vía oral, se añade al tópico cuando éste no es suficiente. La posología de la acetazolamida oral es 250 mg cada 6-8 horas. Se instaura este tratamiento durante un período corto de tiempo porque los efectos adversos favorecen la discontinuación del tratamiento. La dorzolamida, primer inhibidor de anhidrasa carbónica por vía tópica, se instila cada 8 horas, en monoterapia o en combinación. La tolerancia tópica es buena pero produce ardor, escozor y blefarconjuntivitis.

N05B **ANSIOLÍTICOS E HIPNÓTICOS**
ZALEPLÓN

Arznei-Telegramm 1999; 7/99: 72

Nuevo medicamento contra los trastornos del sueño

El zaleplón es un hipnótico de la clase de las no-benzodiazepinas, actúa sobre el receptor de tipo 1 de las benzodiazepinas y sólo debe tomarse en caso de trastornos graves del sueño que discapaciten. No es conveniente para los trastornos de la continuidad del sueño y se excluye la posibilidad de una segunda toma durante la misma noche.

Al igual que el triazolam (HALCION) - una benzodiazepina - y el zolpidem (STILNOX) -una no-benzodiazepina-, se trata de un hipnótico de efecto rápido y de duración de acción breve. En contrapartida, no se han constatado ventajas en términos de tolerancia. Teniendo en cuenta el inicio de acción rápido del principio activo, cabe esperar también, tanto conductas extrañas, episodios amnésicos y pérdidas de control, como pesadillas o despertares bruscos al cabo de algunas horas de sueño, a causa de síntomas de abstinencia.

La dosis de zaleplon, limitada a 10 mg, como máximo, se muestra menos eficaz que 10 mg de zolpidem. La documentación relativa a la eficacia es insuficiente, ya que con frecuencia sólo se dispone de resúmenes y de descripciones de resultados subjetivos. No existen datos sobre los riesgos de intoxicación. Los autores no ven ninguna ventaja en la introducción de este hipnótico. El zaleplón, de duración extremadamente breve, se podría comparar al triazolam, también de corta duración de acción, el cual se ha dado a conocer por sus efectos adversos (episodios amnésicos, actos de violencia por desinhibición, trastornos psíquicos). Así pues, las benzodiazepinas de duración media siguen siendo los hipnóticos de primera elección.

N05B **ANSIOLÍTICOS E HIPNÓTICOS**
ZALEPLÓN

Medical Letter V.E. 1999; 21 (24): 106-107

Hipnótico de acción rápida

El zaleplón, hipnótico no benzodiazepínico, indicado para el tratamiento inmediato del insomnio.

El zaleplón, como el zolpidem, a las dosis recomendadas reduce la latencia del sueño con poco efecto sobre las fases del sueño. Las benzodiazepinas reducen el tiempo de latencia del sueño prolongando las 2 primeras fases del sueño y acortando las fases 3 y 4 (sueño profundo) y el sueño de movimientos oculares rápidos (REM).

El zaleplón se absorbe rápida y completamente en el tubo gastrointestinal. Las concentraciones séricas máximas se alcanzan a la hora, o bien, a las 2 horas si se toma con una comida rica en grasas. Se metaboliza en hígado y se elimina rápidamente por orina. La semivida de este fármaco es de 1 hora.

La posología habitual es de 10 mg al acostarse, o algunos pacientes pueden requerir 20 mg. Los pacientes ancianos, debilitados, con insuficiencia hepática o los tratados con cimetidina las dosis deben ser de 5 mg.

Los efectos adversos que produce el zaleplón son somnolencia diurna y amnesia anterógrada. Con dosis de 10 mg no se ha descrito desarrollo de tolerancia, insomnio de rebote o síntomas de abstinencia. Con dosis de 20 mg se han descrito casos de alucinaciones transitorias.

Con dosis únicas se han detectado bajas concentraciones de fármaco en la leche materna.

El uso concomitante de alcohol con zaleplón produce deterioro psicométrico.

El zaleplón puede ser útil en aquellos pacientes que tengan dificultades para conciliar el sueño pero no queda establecido si previene el despertarse antes de hora.

Información de nuevos medicamentos



Aporta mejoras



Eventualmente
útil



No aporta nada
nuevo



QUINUPRISTIN-DALFOPRISTIN

Quinupristin-dalfopristin es el primer antibiótico del grupo de las estreptogramíneas comercializado en USA y UK. Ha sido aprobado para el tratamiento de infecciones graves causadas por *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina. Además se ha aprobado en USA y UK para el tratamiento de infecciones complicadas de la piel causadas por *Streptococcus pyogenes* o *Staphylococcus aureus* sensible a metacilina.

MECANISMO DE ACCIÓN:

Quinupristin-dalfopristin es una asociación de 2 derivados semisintéticos de las pristamicinas naturales IAy IIB respectivamente, en una relación 30:70. Las 2 estreptogramíneas actúan de forma sinérgica sobre la unidad 50s del ribosoma bacteriano. Dalfopristin interfiere directamente con la peptidil transferasa y quinupristin inhibe la elongación de la cadena peptídica. "In vitro", posee un amplio espectro de actividad contra bacterias gram positivas incluyendo estafilococos meticilín resistentes, *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina y neumococos resistentes a penicilina. También es activo contra algunos anaerobios y patógenos gram negativos. Es poco activo frente a *Enterococcus faecalis*.

FARMACOCINÉTICA:

Se une moderadamente a proteínas plasmáticas y el volumen de distribución es de 1.5 l/kg. Sufre un importante metabolismo hepático habiéndose identificado al menos un metabolito activo. Se excreta mayoritariamente por heces y menos de un 5% inalterado en orina. La vida media del quinupristin es de 0.6-1 h y la del dalfopristin de 0.3-0.4 h. 4-6 horas después de su administración la concentración plasmática es inferior a 1 mcg/mL, la cual ya no se considera eficaz para la mayoría de microorganismos; pero debido al efecto postantibiótico que presenta y a sus metabolitos activos se puede administrar cada 8 ó 12 horas según el patógeno. Diversos estudios han demostrado que quinupristin-dalfopristin inhibe el metabolismo de fármacos como la ciclosporina, midazolam, nifedipina y terfenadina; esto es importante sobretodo en el caso de la ciclosporina por lo que se deben monitorizar sus niveles en caso de terapia conjunta. Los estudios realizados en ancianos revelan que no existen diferencias en este grupo de la población.

EFFECTOS ADVERSOS:

Los más frecuentes son reacciones locales como dolor y eritema en el lugar de infusión, artralgias y mialgias. También se han descrito dolor de cabeza, alteraciones gastrointestinales, reacciones dermatológicas no locales y alteraciones de los enzimas hepáticos.

POSOLOGÍA:

Para el tratamiento de infecciones causadas por *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina se recomienda una posología de 7.5 mg/kg cada 8 horas y para infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos de 7.5 mg/kg cada 12 h. Se debe diluir en 250 mL de glucosa al 5 % y administrarlo en al menos 60 minutos. No es necesario ajustar la dosis en insuficiencia renal y no se ha establecido la posología en caso de insuficiencia hepática, aunque es previsible que se deba modificar la dosis. No se ha establecido la eficacia y seguridad en niños menores de 16 años.

PAPEL EN TERAPÉUTICA:

En los estudios realizados, quinupristin-dalfopristin se ha mostrado eficaz en el tratamiento de infecciones graves causadas por *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina, consiguiendo una curación bacteriológica en un 50-80% de los casos y una curación clínica en un 40-70%. También se han realizado estudios comparativos con cefazolina, oxacilina o vancomicina en el tratamiento de infecciones de la piel y de tejidos blandos mostrando una eficacia clínica similar. El antibiótico es muy poco activo contra *Enterococcus faecalis* por lo que es necesario diferenciar entre las dos especies. Es importante destacar que ya se han detectado casos de resistencia a este antibiótico tanto en enterococos como en estafilococos y que éstas pueden aumentar si se usa de forma indiscriminada.

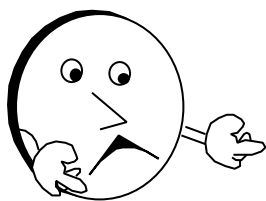
CONCLUSIÓN:

Aunque la experiencia con este fármaco es poca, se ha mostrado eficaz en el tratamiento de infecciones debidas a estafilococos, *Streptococcus pneumoniae* y *Enterococcus faecium*, y en muchos es la única alternativa posible. Son necesarios más estudios para determinar el papel de este antibiótico en infecciones causadas por otros microorganismos así como la utilización conjunta con otros antibióticos.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Drugdex® Information System. MICROMEDEX Inc. Englewood, Colorado Drug Evaluation Monograph of Quinupristin-Dalfopristin.
2. Nichols R et al. Treatment of hospitalized patients with complicated Gram-positive skin and skin structure infections: two randomized, multi-centre studies of quinupristin/dalfopristin versus cefazolin, oxacillin or vancomycin. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1999;44:263-273.
3. Bryson H. Spencer C. Quinupristin-Dalfopristin. Drugs 1996;52(3):406-415.
4. Moellering R C et al. The efficacy and safety of quinupristin/dalfopristin for the treatment of infections caused by vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1999; 44:251-261.
5. Johnson A, Livermore D. Quinupristin/dalfopristin, a new addition to the antimicrobial arsenal. Lancet 1999; 354: 2012-2013.

Información de nuevos medicamentos



ZALEPLÓN

INTRODUCCIÓN:

Zaleplón es un hipnótico pirazolopirimidínico no benzodiazepínico, de acción rápida, indicado para el tratamiento del insomnio de aquellos pacientes que presentan dificultad para dormir. El zaleplón actúa uniéndose de forma selectiva al receptor tipo 1 de las benzodiazepinas (BZ1) y reduce la latencia del sueño y parece no afectar a las fases del sueño. No está indicado en aquellos pacientes que requieran aumentar el número de horas de sueño o reducir el número de despertares a lo largo de la noche. Zaleplón posee además de las propiedades hipnóticas, efectos sedantes, ansiolíticos, es relajante muscular y presenta actividad anticonvulsivante.

PRESENTACIÓN:	Zaleplón	Sonata®	Wyeth Orfi, S.A.
		Cápsulas 5 mg	
		Cápsulas 10 mg	

FARMACOCINÉTICA:

El zaleplón se absorbe rápidamente por vía oral, pero tiene una biodisponibilidad del 30% porque sufre efecto de primer paso. La concentración plasmática máxima se alcanza a la hora. Las comidas grasas disminuyen la absorción en un 35%, alcanzándose la concentración plasmática a las dos horas. Es ampliamente metabolizado en el hígado por la aldehído oxidasa y el citocromo CYP3A4. Los metabolitos inactivos se eliminan por vía renal. El volumen de distribución es de 1,4 L/kg, la semivida de eliminación es de 1 hora y el aclaramiento de 1 L/hora/kg.

INDICACIONES Y POSOLOGÍA:

Tratamiento del insomnio en aquellos pacientes que presentan dificultad para dormirse. La dosis habitual es de 10 mg antes de acostarse, pudiendo aumentarse hasta 20 mg. En pacientes ancianos, debilitados, de bajo peso o con insuficiencia hepática la dosis debe reducirse a 5 mg. La duración máxima del tratamiento aconsejada es de 2 semanas.

CONTRAINDICACIONES:

Su utilización no está aconsejada en pacientes con insuficiencia hepática grave porque el aclaramiento está reducido en un 70-87%. Tampoco está aconsejado en mujeres durante el embarazo, la lactancia o niños menores de 18 años porque no está estudiada su eficacia y seguridad.

Debe emplearse con precaución en pacientes debilitados, depresivos, con insuficiencia renal aguda, insuficiencia respiratoria aguda o consumidores habituales de alcohol o depresores del SNC.

INTERACCIONES:

Zaleplón potencia los efectos neurológicos causados por el alcohol.

La comida grasa reduce y retrasa su absorción a nivel gastrointestinal.

Cimetidina inhibe el metabolismo de zaleplón por lo que aumentan las concentraciones séricas. En este caso se recomienda reducir la dosis a 5 mg.

La rifampicina induce el metabolismo del cit P450 y reduce las concentraciones séricas de zaleplón un 80%.

EFFECTOS ADVERSOS:

Los efectos adversos más frecuentes son dolor de cabeza, somnolencia y mareos. Se han observado también dispepsia, náuseas, edema periférico, amnesia, ansiedad, alucinaciones, alteraciones psicomotoras, alteraciones visuales o mialgias.

PAPEL EN TERAPÉUTICA:

En un estudio doble ciego en el que se comparó zaleplón a dosis de 10 y 20 mg vs placebo se observó con el fármaco una reducción de la latencia del sueño de 13 a 20 minutos.

En los estudios realizados comparando zaleplón vs zolpidem o triazolam no se han observado diferencias significativas. Los tres fármacos disminuyen el tiempo de latencia aunque zaleplón no prolonga el tiempo de sueño.

CONCLUSIONES:

Zaleplón es un hipnótico que tiene como ventajas una rápida acción y escasos efectos adversos comparado con otros hipnóticos de acción corta empleados actualmente como zolpidem o triazolam. La desventaja principal es que no es eficaz en aquellas personas que se despiertan antes de tiempo, porque no aumenta la duración del sueño, sólo disminuye el tiempo de latencia.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Anónimo. Zaleplón para el insomnio. Med Letter 1999; XXI (24): 106-108.
2. Drugdex® Information System. MICROMEDEX Inc. Englewood, Colorado. Drug Evaluation Monograph of zaleplón.
3. Wagner J. Beyond Benzodiazepines: Alternative pharmacologic agents for the treatment of insomnia. Ann Pharmacother 1998; 32: 680-691.
4. Geenblatt D J. Comparative kinetics and dynamics of zaleplon, zolpidem and placebo. Clin Pharmacol Ther 1998; 64: 553-561.
5. Dennis J Cada. Zaleplón. Hosp Pharm Jan 2000; 35 (1): 77-86.

Información y suscripciones:

DICAF, S.L. - C/. Muntaner, 560, pral. 1.^a - 08022 BARCELONA
Tel. 93 211 30 93 - E-mail: dicaf@lix.intercom.es

Edita: The Pharmaceutical Letter - DICAF, S.L.
c/. Muntaner, 560, pral. 1.^a - 08022 BARCELONA
ISSN: 1575-3611 - N.I.F.: B-61640439
Imprime: Gráficas Gispert, S.A. - Depósito Legal: GI-557/1999