

UTILIZACIÓN DE LOS ANTIAGREGANTES PLAQUETARES EN LOS ACCIDENTES VASCULARES CEREBRALES

INTRODUCCIÓN

Los accidentes vasculares cerebrales (AVC) se consideran como un síndrome con diferentes etiologías. La óptima utilización de la terapia antiagregante se basa en la patogénesis de los AVC. La clasificación de los AVC se basa en el mecanismo etiopatogénico. El 15% de ellos ocurren debidos a hemorragias primarias, bien intraparenquimatosas o subaracnoideas. El resto, un 85%, se deben a problemas isquémicos. Dentro de los AVC isquémicos, el 20% se deben a problemas derivados de la enfermedad cerebrovascular aterosclerótica, tanto por efectos de la hipoperfusión, como a émbolos aterogénicos. Los microateromas, lipohialinosis y otras enfermedades oclusivas de las arterias penetrantes del cerebro son la causa más frecuente de los infartos lacunares subcorticales, que suponen el 20% de las causas de AVC isquémicos. Aproximadamente el 20% es debido a embolismo de origen cardíaco, cuyo origen más frecuente suele ser la fibrilación auricular, otras causa son las valvulopatías, presencia de trombos auriculares y muchos otros. Un 55% de las causas se deben a estados protrombóticos, disecciones, arteritis, migraña o vasoespasmo, uso de drogas y otras. El 30% de los AVC isquémicos son considerados idiopáticos.

La aterosclerosis de las arterias, grandes y pequeñas, que irrigan el cerebro, es la causa más frecuente de AVC en Europa y Norteamérica. Las placas de ateroma de la aorta proximal pueden ser también una fuente embolígena. El infarto de grandes arterias ocurre cuando existe un impedimento para una perfusión normal que normalmente es causada por una oclusión o estenosis severa de la arteria. Esto suele ocurrir por la formación de un trombo sobre la placa de ateroma fisurada o ulcerada. La trombogénesis arterial es un proceso plaqueta-dependiente, mediado por la trombina. Los componentes sanguíneos normalmente no interactúan con el endotelio. Al producirse una transgresión o disrupción del endotelio arterial las plaquetas se adhieren al subendotelio donde se activan y este proceso desencadena el reclutamiento de más plaquetas hacia el trombo rico en plaquetas y este mecanismo se amplifica mediante la generación de trombina que a su vez, activa otras plaquetas y activa la coagulación. La secreción de ADP y serotonina, así como la generación de tromboxano A₂ de las plaquetas activadas, también potenciarán la formación del trombo. La trombina parece ser el más importante activador fisiopatológico de las plaquetas, por lo que la mayoría de las estrategias antitrombóticas actuales se basan en el bloqueo de la formación de trombina (o de la activación de la protrombina). La activación de las plaquetas, da lugar a la expresión en la superficie plaquetar del receptor del fibrinógeno, conocido como glicoproteína (GP) IIb-IIIa. Debido a que la vía final común de la agregación plaquetar en respuesta a todos los agonistas plaquetares implica la activación conformacional del complejo GPIIb-IIIa, en los últimos años, la mayoría de las estrategias antitrombóticas se han

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 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

focalizado en posibles antagonistas de dicho receptor. Aunque se han investigado otros fármacos antiplaquetares inhibidores de la adhesión plaquetar, del tromboxano A₂, antagonistas de receptor, inhibidores de la TXA₂ sintetasa y antagonistas del receptor de la trombina.

Debido a los diferentes mecanismos de desarrollo de los AVC y a la dificultad que, a veces, se produce a la hora de elucidar en algunos pacientes la causa del AVC, la mayoría de las estrategias de tratamiento se basan en la prevención y el tratamiento del AVC una vez establecido, para evitar la progresión o una posible recidiva.

FÁRMACOS ANTIPLAQUETARES EN EL TRATAMIENTO DEL ACCIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÉMICO

La aspirina es el único fármaco antiagregante que ha sido evaluado en el tratamiento de la fase aguda del AVC isquémico.

Dos recientes ensayos, el IST (International Stroke Trial) y el CAST (Chinese Acute Stroke Trial), han establecido que el inicio del tratamiento con aspirina dentro de las 48 horas del comienzo del AVC, reducía el riesgo de recurrencia y la mortalidad. En el IST, se encontró una disminución de la mortalidad a los 14 días, una significativa reducción de recurrencias, no aumento de las transformaciones hemorrágicas y una tendencia hacia la disminución de la mortalidad a los 6 meses. En el estudio CAST, los pacientes recibieron dentro de las 48 horas del inicio de la clínica, aspirina a 160 mg/d *versus* placebo durante 4 semanas. Como resultado se observó una disminución significativa de la mortalidad temprana y de las recurrencias. Ambos estudios, en combinación, demuestran que el uso de la aspirina en el AVC agudo es seguro y que produce un pequeño pero definitivo beneficio. De cada 1.000 AVC tratados con aspirina, se pueden prevenir en las primeras semanas, 9 muertes o recurrencias y a los 6 meses, 13 pacientes menos pueden estar muertos o con menores secuelas neurológicas importantes.

Se recomienda aspirina, en pacientes no candidatos a tratamiento con fibrinolítico del AVC (rt-PA). La dosis recomendada es 160-325 mg/día, en pacientes con AVC que no están recibiendo tratamiento con rt-PA, heparina o anticoagulantes orales. Se debe iniciar en las 48 horas del inicio de los síntomas y puede ser utilizado sin problemas en combinación con bajas dosis de heparina subcutánea.

ANTIAGREGANTES PLAQUETARES EN LA PREVENCIÓN DE LOS ACCIDENTES CEREBROVASCULARES EN PACIENTES CON ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

Está demostrado que los antiagregantes plaquetares previenen los accidentes vasculares cerebrales. La aspirina ha sido el antiagregante más ampliamente utilizado. En los últimos años se han ido introduciendo otros fármacos como la ticlopidina, clopidogrel y el dipyridamol. En un metaanálisis llevado a cabo por *The Antiplatelets Trialists*, se observó que todos los agentes antiplaquetares reducían el riesgo de una recurrencia del AVC, del infarto agudo de miocardio y de muerte vascular, en alrededor de un 27 %. La reducción del riesgo atribuible sólo a la aspirina, era del 25%. También encontraron, que reducía el riesgo de AVC en un 31%, de infarto de miocardio en un 35% y la mortalidad vascular en un 18%.

ASPIRINA

La aspirina, en las plaquetas, inhibe irreversiblemente la actividad de la ciclooxigenasa, disminuyendo la producción de tromboxano A₂. El rango de dosis de aspirina más aceptado para la prevención de los AVC incluye dosis de 30 mg/d hasta 1.300 mg/d. Numerosos ensayos han establecido que la aspirina reduce el riesgo de AVC, infarto de miocardio, y muerte vascular en pacientes de alto riesgo. Parece que será más eficaz en pacientes de alto riesgo frente a los pacientes de riesgo bajo o moderado, aunque se necesitan más estudios para confirmarlo.

TICLOPIDINA

La ticlopidina es una tienopiridina que inhibe la agregación inducida por el ADP sin efecto directo sobre el metabolismo del ácido araquidónico. Se han realizado varios ensayos para evaluar la eficacia de este fármaco. En ellos se demuestra que reduce sustancialmente el riesgo de AVC y otras complicaciones en pacientes con enfermedad cerebrovascular, e incluso han observado que es más efectivo que la aspirina. La ticlopidina parece que es más eficaz en un 20% en comparación con la aspirina en la reducción de los AVC. El problema es que presenta un 1% de incidencia de efectos indeseables hematológicos y dermatológicos graves, además de otros menos importantes como diarreas, etc.... Se han descrito casos de púrpura trombótica trombocitopénica causadas por la ticlopidina.

CLOPIDOGREL

Es una nueva tienopiridona derivada de la misma familia de la ticlopidina. Es un potente inhibidor de la agregación plaquetar inducida por ADP. En un estudio realizado comparando la eficacia del clopidogrel (75 mg/d) con aspirina (325 mg/d). Se observó que el clopidogrel era discretamente más eficaz en la reducción del riesgo combinado de AVC, infarto de miocardio, y muerte vascular. Parece que es comparable a la ticlopidina, aunque no parece tener los efectos adversos de ésta. Otro aspecto que se observó es un menor efecto en comparación con la ticlopidina, en prevenir el riesgo de AVC, aunque sí sería más ventajoso en el caso de pacientes con accidentes cerebrales transitorios (TIA). Aunque se necesitan más estudios para poder sostener dicha afirmación.

DIPIRIDAMOL

Es un derivado de la dipirimidopirimidina con propiedades vasodilatadoras y antiplaquetares. El mecanismo de acción es objeto de controversia. Se piensa que tiene acción inhibitoria de la enzima que degrada la AMPc, con lo que se produciría un acúmulo de la AMPc y también el bloqueo de la salida de la adenosina, que actúa estimulando la adenilciclasa plaquetar. El estudio ESPS II demostró la eficacia de este fármaco en la reducción del riesgo de AVC (reducción del 23%). Cuando se añade aspirina (25 mg/d) al dipiridamol en formulación retard (200 mg/d), se observa que ambos tienen un significativo e independiente efecto en la disminución del riesgo de AVC, y en combinación tienen un efecto sinérgico (reducción del 37%) en la prevención del AVC.

COMPARACIÓN EN LA EFICACIA DE LOS AGENTES ANTIPLAQUETARES

En cuanto a la eficacia de los diferentes agentes antiagregantes entre sí, los diferentes estudios realizados hasta ahora, la aspirina es el antiagregante más utilizado, y quizás el clopidogrel en los próximos años cuando se hayan realizado más estudios, pueda ser una buena alternativa, en especial en el caso de que existan contraindicaciones para el uso de aspirina a largo plazo.

En resumen, la aspirina reduce el riesgo de AVC, infarto de miocardio y muerte vascular en pacientes con aterosclerosis, en un 25%. Cuando se limitaba a los pacientes que habían presentado un AVC/TIA, la reducción era del 16%. La ticlopidina, en estos pacientes, también reducía en un tercio el riesgo, pero presentaba un 5% de efectos adversos y un 0,9% de incidencia de neutropenia severa. El clopidogrel produce un efecto similar a la ticlopidina en el tratamiento de la evolución del AVC, el infarto de miocardio y la muerte vascular, pero parece menos eficaz en la prevención del AVC. El clopidogrel sería tan seguro como la aspirina, pero más seguro que la ticlopidina.

En cuanto al dipiridamol, en combinación con la aspirina reduce el riesgo de complicaciones del AVC, el infarto de miocardio y muerte vascular en pacientes con arteriosclerosis en un 28%. También reduce en un 37%, el riesgo de AVC en pacientes que han presentado AVC/TIA.

La mayoría de los estudios han comparado la aspirina con los diferentes agentes alternativos, aunque no se han realizado estudios comparando los diferentes fármacos entre sí. Tampoco se han realizado estudios, en cuanto al fármaco a elegir, en pacientes que presentan AVC recurrente estando en tratamiento con aspirina.

AGENTES ANTIPLAQUETARES PARA LA PREVENCIÓN SECUNDARIA DEL AVC CARDIOEMBÓLICO

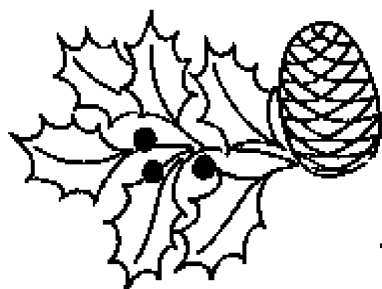
Sólo 2 grandes estudios se han realizado hasta la fecha encaminados a estudiar el posible beneficio de los antiagregantes en pacientes con riesgo de AVC embolígeno. En uno de estos estudios, la aspirina se asoció a una disminución del riesgo de un 16%, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. Aunque en un estudio que comparaba la eficacia del indobufén (un inhibidor reversible de la ciclooxigenasa) con la warfarina (INR 2-3,5) no se encontraron diferencias significativas, el tratamiento profiláctico de elección del embolismo de origen cardíaco hoy en día son los anticoagulantes orales, con un INR diana entre 2 y 3.

Tabla 1. Recomendaciones generales en cuanto al tratamiento y prevención de los accidentes vasculares cerebrales con antiagregantes plaquetares.

INDICACIÓN	TRATAMIENTO
AVC en fase aguda en pacientes no candidatos a r-TPA	Aspirina (160 mg a 325 mg/d) dentro de las 48 horas del inicio de los síntomas, con heparina subcutánea a dosis bajas (profilácticas).
Prevención de AVC en pacientes con AVC/TIA previo	*Tratamiento Inicial de elección: Aspirina (50 a 325 mg/d) *Pacientes con intolerancia a la aspirina: 1º Clopidogrel (75 mg/d) 2º Ticlopidina (500 mg/d) *Pacientes con AVC recurrente: Clopidogrel similar eficacia a aspirina (25mg/d) + dipyridamol (200 mg/d)
Prevención de AVC cardioembólicos	Anticoagulantes orales (INR 2-3) Aspirina (indicación no establecida), si los anteriores están formalmente contraindicados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zoppo GJ. Antithrombotic treatments in acute ischemic stroke. *Thrombosis and Haemostasis*. State of the art 1999; 82: 938-947.
2. Albers GW et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke. *Chest* 1998;114: 683S-698S.
3. Weitz JI et al. New antithrombotic agents. *Chest* 1998; 114: 715S-727S.
4. Protocolo de tratamiento antitrombótico de la enfermedad cerebrovascular. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
5. Adams HP et al. Guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the stroke council, American Heart association. *Stroke* 1994;25:1901-1914.
6. Antiplatelets trialists' collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy I. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Br Med J* 1994; 308:81-106.



DICAF, S.L.
*les desea un Feliz y
Próspero Año 2000*

B01

ANTICOAGULANTES Y ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS ACCIDENTE ISQUÉMICO TRANSITORIO

Prescrire 1996; 16 (163): 472-476

Tratamiento

Un accidente isquémico transitorio es un déficit cerebral o de la retina, localizado, de origen vascular, que remite por completo en menos de 24 h (muchas veces incluso en menos de 1 h). Se presenta repentinamente y se manifiesta por uno o varios de los trastornos siguientes: trastorno motor (torpeza, debilidad, parálisis), sensitivo (aturdimiento, pérdida de sensación), visual, trastorno del lenguaje (dificultades para hablar, escribir, comprender) o dificultades para andar y mantener el equilibrio sin sensación de vértigo. Este déficit no siempre es espectacular y la ausencia de secuelas es tranquilizadora. No obstante, este incidente advierte al paciente de la posibilidad de un aumento del riesgo de accidente vascular cerebral (AVC), discapacitante o fatal (4-8% durante el mes siguiente, 20% en los 5 años siguientes). Para estos pacientes está indicada la aspirina^o (unos 325 mg/d), puesto que un meta-análisis ha demostrado que tiene un efecto preventivo (modesto) sobre la aparición ulterior de un AVC (6 accidentes evitados por 1000 pacientes tratados durante 1 año). Se recomiendan los anticoagulantes orales, si está establecido el origen cardíaco del accidente isquémico transitorio (fibrilación auricular, infarto de miocardio). Se puede recurrir a la cirugía si el accidente se debe a una estenosis carotidiana ateromatosa de más del 70%.

B06A1A

FIBRINOLÍTICOS

Lancet 1993; 342 (8886-8887): 1523-1528

Factores de riesgo de las hemorragias intracraneales

Está claramente demostrado el interés de un tratamiento trombolítico en la fase aguda del infarto de miocardio, para reducir la mortalidad inmediata y a largo plazo. No obstante, la trombolisis conlleva un ligero riesgo de hemorragias severas, en especial intracraneales, que pueden provocar accidentes cerebrales vasculares potencialmente mortales o invalidantes.

Se llevó a cabo un meta-análisis con los datos de 5 grandes ensayos clínicos para identificar los eventuales factores de riesgo de una hemorragia intracraneal en caso de un tratamiento trombolítico. Cuatro factores fueron relacionados con un aumento (casi el doble) del riesgo: edad superior a 65 años, peso corporal inferior a los 70 kg, hipertensión en el momento de la admisión en el hospital y la administración de alteplasa (=R-tPA = ACTILYSE^o). Según este estudio, el riesgo individual de hemorragia intracraneal varía desde un 0,3% para pacientes sin factor de riesgo, tratados con estreptoquinasa (IMINASE^o), a un 5,0% para pacientes hipertensos, de edad avanzada y de poco peso corporal, tratados con alteplasa.

Así pues es importante tener en cuenta estos factores de riesgo y evaluar individualmente la relación beneficios/riesgos de un tratamiento trombolítico.

B01B1A

INHIBIDORES DE LA AGREGACIÓN PLAQUETARIA CLOPIDOGREL

Medical Letter V.E. 1998; 20 (15): 73-74

Un nuevo agente antiplaquetario

El clopidogrel, agente antiplaquetario similar a la ticlopidina, está indicado para la prevención secundaria de los infartos de miocardio, los accidentes cerebrovasculares y otros trastornos cardiovasculares.

Se absorbe rápidamente tras la ingestión oral independientemente de los alimentos o de antiácidos. Se metaboliza completamente en hígado, su metabolito es inactivo. La semivida es de 8 horas y se elimina por orina y heces.

La posología recomendada es de 75 mg diarios. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Las reacciones adversas más frecuentes descritas son erupción, dolor abdominal, dispepsia, hemorragia intracraneal y sangrado gastrointestinal. La incidencia de neutropenia con clopidogrel es similar a la del ácido acetilsalicílico e inferior a la de ticlopidina. No se han notificado casos de púrpura trombocitopénica trombótica.

El clopidogrel es una alternativa de la ticlopidina cuando ésta es alternativa, a su vez, del ácido acetilsalicílico para la prevención secundaria de los episodios vasculares ateroscleróticos. Se tolera mejor que la ticlopidina y sólo se toma una vez al día, sin embargo, su coste es más elevado.

REHABILITACIÓN DESPUÉS DE UN ACCIDENTE VASCULAR CEREBRAL

Lancet 1999; 354: 176-7, 191-6

Efecto de la intensidad del ejercicio de piernas y brazos

La rehabilitación llevada a cabo por un equipo de especialistas después de sufrir un accidente vascular cerebral ha demostrado reducir la morbilidad y mortalidad asociada. Es un proceso educacional que pretende la integración y participación del individuo en la sociedad y reducir el estrés de la familia y cuidadores.

Un estudio que compara distintos sistemas de rehabilitación (inmovilización, ejercicios de piernas o ejercicios de brazos) demuestra que el inicio de ejercicio dentro de los primeros 14 días después del accidente vascular cerebral, reforzando el entrenamiento o rehabilitación de las piernas, mejora la capacidad de andar, del habla y la capacidad funcional de manera significativamente superior a la conseguida con la inmovilización. La diferencia en la respuesta es máxima en la semana 12 de fisioterapia, notándose el efecto a las 6 semanas de tratamiento.

Se recomienda seguir un programa de rehabilitación reforzando la actividad de las piernas durante 20 semanas, con 5 sesiones semanales de 30 minutos. Con este ejercicio se consiguen crear unos mecanismos compensatorios que mejoran la capacidad de andar y la destreza.

No se recomienda la inmovilización, práctica común en muchos países, puesto que se obtienen peores resultados.

C04A1A

VASODILATADORES CEREBRALES Y PERIFÉRICOS VASODILATADORES CEREBRALES

Prescrire 1997; 17 (170): 124-126

Fármacos con acción vascular cerebral: tienen poco interés

Dentro del concepto, actualmente obsoleto, de insuficiencia circulatoria cerebral se prescriben diversos fármacos como estimulantes del metabolismo y/o de la circulación cerebral (ej: vincamina = OXICEBRAL°, dihidroergotoxina = HYDERGINA°, piracetam = NOOTROPIL°, naftidrofuril = PRAXILÉNE°, nicergolina = VARSON°, extracto de Gingko biloba = TANAKENE°).

En 1995, un grupo de trabajo de la ANDEM (Agencia nacional francesa para el desarrollo de la evaluación médica) analizó la documentación existente sobre estos fármacos. Sus principales conclusiones, que siguen vigentes, son las siguientes:

- ninguna prueba científica justifica el uso de estos medicamentos para el tratamiento del accidente vascular cerebral (AVC) isquémico, ni en prevención, ni en fase aguda, ni en presencia de secuelas.
- en las modificaciones crónicas del comportamiento y funciones cognitivas causadas por el envejecimiento (y consideradas patológicas), el interés de estos fármacos es mínimo o nulo. Su prescripción sólo se recomienda después de una cuidadosa evaluación individual de la relación beneficios/riesgos.

Incluso en el caso de eficacia aparente, el tratamiento tendría que interrumpirse al cabo de unos meses puesto que los trastornos podrían haber desaparecido por sí solos.

C01

CARDIOTERAPIA – CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

Med Clin 1998; 110 (3): 101-4

Factores de riesgo de cardiopatía isquémica en el anciano.

La cardiopatía isquémica es la causa de muerte más importante en mayores de 65 años. La enfermedad coronaria clínica afecta al 15% de los varones y 9% de mujeres mayores de 70 años, e incrementa al 20% para ambos sexos a partir de los 80 años.

La prevalencia de hipertensión arterial (HTA) incrementa con la edad, afectando a más del 50% en mayores de 70 años. La HTA se asocia a un incremento del riesgo de enfermedad aterosclerótica, siendo un factor altamente relacionado con enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva, accidente vascular cerebral, insuficiencia renal y claudicación intermitente. La hipertensión arterial sistólica aislada duplica el riesgo de mortalidad cardiovascular entre los 65 y 75 años. Con el control de la hipertensión arterial se ha demostrado una disminución de la morbilidad -mortalidad cardiovascular.

El tabaquismo, presente en el 19% de ancianos, predispone a accidentes cardiovasculares, pero parece que en menor proporción que en el paciente joven. La disminución del tabaquismo disminuye el riesgo de muerte o infarto de miocardio en pacientes ancianos con cardiopatía isquémica.

El 32% de varones y 52% de mujeres mayores de 65 años presentan hipercolesterolemia, pero no se ha demostrado que su control disminuya el riesgo de cardiopatías. La diabetes mellitus afecta al 8% de la población mayor de 65 años y es un factor de riesgo continuo y dependiente de las cifras de glucemia basal para el desarrollo de enfermedad vascular acelerada y disfunción cardíaca, sobretodo asociada a hipercolesterolemia.

El estilo de vida sedentaria y la obesidad se correlacionan también con un incremento de la mortalidad cardiovascular en el anciano.

Información de nuevos medicamentos



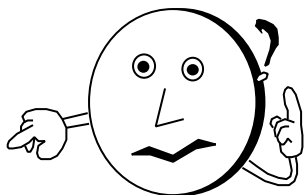
Aporta mejoras



Eventualmente
útil



No aporta nada
nuevo



LEVACETILMETADOL (LAAM)

INTRODUCCIÓN:

Levacetilmadol (LAAM) es un analgésico opiáceo sintético, agonista puro de los receptores mu, que se administra por vía oral y que posee una prolongada duración de acción. Tiene los efectos típicos de los opiáceos y reduce los síntomas de abstinencia en pacientes dependientes de opiáceos, bloqueando con el uso prolongado los efectos psicológicos, incluyendo la euforia subjetiva, de la heroína y otros opiáceos.

USO HOSPITALARIO:

Fármaco huérfano.

FARMACOCINÉTICA:

Levacetilmadol se administra por vía oral, obteniéndose la concentración plasmática máxima a las 1.5-3 h (2-4 h). Sufre un gran efecto de primer paso en el hígado, formándose tres metabolitos activos, metadol, nor-levacetilmadol (NOR-LAAM) y dinor-levacetilmadol (DINOR-LAAM), siendo estos dos últimos agonistas opiáceos más potentes que LAAM y que contribuyen en la larga duración de la acción (48-72 h). Se unen en un 80% a proteínas plasmáticas. Su eliminación es principalmente biliar, pudiendo darse circulación enterohepática. Entre un 4% y un 37% de la dosis oral se elimina por orina, siendo la excreción urinaria dependiente del pH (disminuye la eliminación al aumentar el pH). La semivida biológica de LAAM, NOR-LAAM y DINOR-LAAM es de 35-60 h, 30-48 h y más de 100 h, respectivamente.

INDICACIONES:

En España está autorizada para deshabituación de opiáceos: tratamiento sustitutivo de la adicción de opiáceos en adultos, previamente tratados con metadona, como parte de un programa completo.

POSOLÓGIA:

Tratamiento inicial en pacientes con tolerancia desconocida a opiáceos: dosis inicial de 20-40 mg de LAAM 3 veces a la semana, ajustando las dosis con aumentos de 5-10 mg hasta alcanzar respuesta clínica.

Cambio desde metadona: cambiar en una única dosis, siendo la dosis inicial recomendada 1.2-1.3 veces la dosis de mantenimiento de metadona, sin superar 120 mg, con ajuste posterior según respuesta.

Dosis de mantenimiento: 60-90 mg, 3 veces por semana. Si el paciente presenta síndrome de abstinencia el domingo se puede aumentar la dosis del viernes con incrementos de 5-10 mg hasta un máximo de 140 mg. La dosis máxima a la semana es 140-140-140 mg ó 130-130-180 mg. En casos especiales se han administrado 140 mg en días alternos.

Terapia suplementaria: para evitar el síndrome de abstinencia durante las primeras semanas se puede dar una dosis suplementaria de metadona (5-15 mg) o clonidina (0.1 mg/4-6h).

En caso de interrupción del tratamiento se deberá reiniciar la inducción.

CONTRAINDICACIONES:

Posee las mismas contraindicaciones que otros agonistas opiáceos mu. No se debe administrar en dosis diaria por riesgo de sobredosis.

INTERACCIONES:

Las interacciones son iguales a las de otros opiáceos. El alcohol, antidepresivos, dextropropoxifeno, benzodiazepinas y otros sedantes pueden aumentar el riesgo de sobredosisificación. Los antagonistas opiáceos, agonistas/antagonistas, agonistas parciales pueden aumentar el riesgo de síndrome de abstinencia. Los antagonistas (naloxona) pueden administrarse en el caso de sobredosisificación. También puede interactuar con IMAOs, inductores e inhibidores enzimáticos.

EFFECTOS ADVERSOS:

Los efectos adversos son similares a los que producen otros opiáceos. Signos y síntomas de sobredosis caracterizados por confusión, somnolencia o mareo. Los efectos adversos más frecuentes son estreñimiento, sequedad de boca, náuseas, visión borrosa, cefalea, artralgias, somnolencia, insomnio e impotencia entre otros.

PAPEL EN TERAPÉUTICA:

En estudios comparativos entre LAAM y metadona se observó que la administración tres veces a la semana de LAAM era igualmente eficaz que la dosis diaria de metadona, aunque el porcentaje de pacientes que continuaban con el tratamiento era superior en el grupo tratado con metadona.

En un ensayo clínico randomizado se estudió la administración de LAAM a distintas dosis (25/25/50 mg, 50/50/70 mg, 100/100/140 mg) observándose que la eficacia y la seguridad no dependía del sexo y que la eficacia estaba relacionada con la dosis. En el grupo en el que la dosis fue mayor se observó un menor consumo de heroína y en las primeras semanas de inducción un mayor número de efectos adversos debidos a la acción agonista, lo que llevó a la interrupción del tratamiento, que sobre todo afectó a las mujeres porque pudieron recibir mayores dosis en función de su peso con relación a los hombres del mismo grupo.

CONCLUSIONES:

LAAM tiene como ventaja sobre metadona que se puede administrar sólo tres veces a la semana, reduciéndose el número de visitas al hospital. La eficacia de LAAM es comparable a metadona, produciendo similares efectos adversos.

LAAM tiene como desventaja que se tarda entre 1-3 semanas en alcanzar niveles terapéuticos, pudiendo aparecer síndrome de abstinencia durante este período, lo que favorece que el paciente pueda retornar al consumo de drogas o alcohol, con el riesgo de interacción con LAAM, aunque obviamente supprincipal desventaja es su alto coste.

PRESENTACIÓN:

Levacetilmadol, clorhidrato

Orlaam®
10 mg/mL solución 500 mL

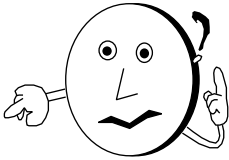
Sipaco Internacional

PVP: 79.781 ptas.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Eissenberg T, et al. Dose-related efficacy of levomethadyl acetate for treatment of opioid dependence. A randomized clinical trial. JAMA; 1997; 277: 1945-1951.
2. Guthrie SK: Pharmacologic interventions for the treatment of opioid dependence and withdrawal. DICP Ann Pharmacother 1990; 24: 721-733.
3. Jones HE, et al: Induction with levomethadyl acetate. Safety and efficacy. Arch Gen Psychiatry; 1998; 55: 729-736.
4. Walsh SL, et al. Intravenous and oral l-a-acetylmethadol: pharmacodynamics and pharmacokinetics in humans. J Pharmacol Exp Ther; 1998, 285: 71-82.
5. Drugdex® Information System. MICROMEDEX Inc. Englewood, Colorado. Drug Evaluation Monograph of LAAM.

Información de nuevos medicamentos



TIROFIBÁN

INTRODUCCIÓN:

El clorhidrato de tirofiban es un antagonista no peptídico del receptor GP IIb/IIIa, que se encuentra en la superficie de las plaquetas, implicado en la agregación plaquetaria. Evita la unión de fibrinógeno al receptor, bloqueando la agregación plaquetaria. La función plaquetaria regresa a sus valores basales en las 8 h siguientes tras la interrupción del tratamiento.

FARMACOCINÉTICA:

Tirofiban no se une de forma importante a las proteínas plasmáticas, no se metaboliza en el hígado de modo que se elimina por orina y por heces. El aclaramiento plasmático es de 250 ml/min y la semivida de 1,5 h. El aclaramiento disminuye en los pacientes con insuficiencia renal. En los pacientes con enfermedad coronaria el aclaramiento plasmático es de 200 ml/min y la semivida de 2 h.

INDICACIONES:

Indicado en la prevención del infarto de miocardio precoz en pacientes con angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q cuyo último episodio de dolor torácico se haya producido en las últimas 12 h y que presenten cambios en el ECG y/o aumento de las enzimas cardíacas.

POSOLOGÍA:

Se administra por vía iv a una velocidad inicial de infusión de 0,4 µg/kg/min durante 30 min seguido de una infusión de 0,1 µg/kg/min. Debe administrarse con heparina no fraccionada (bolus iv de 5.000 U al inicio de tratamiento e infusión de mantenimiento de 1.000 U/h, ajustando hasta el doble del valor control del tiempo de tromboplastina parcial activada) y si no está contraindicada ac. acetilsalicílico antes y durante el tratamiento con tirofiban.

Se debe ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal moderada, cuando el aclaramiento de creatinina es <30 ml/min, donde debe reducirse la dosis en un 50%.

Iniciar el tratamiento durante las 12 h siguientes al episodio de angina, manteniéndolo al menos durante 48 h y no más de 108 h (4 días).

ADMINISTRACIÓN:

Diluir los 50 ml del vial de tirofiban en 200 ml de solución salina estéril al 0,9% o glucosa al 5%. La caducidad de esta solución preparada es de 24 h. Sólo puede administrarse por vía intravenosa y puede infundirse en "y" con heparina no fraccionada a través del mismo tubo de infusión.

CONTRAINDICACIONES:

Contraindicado en pacientes hipersensibles a algún componente del preparado o que hayan desarrollado trombocitopenia durante la administración de otros antagonistas de los receptores GP IIb/IIIa.

No es aconsejable en aquellos pacientes con riesgo de hemorragia. No es recomendable su uso en pediatría por la falta de experiencia terapéutica. Se debe administrar con precaución en pacientes ancianos, mujeres y pacientes con bajo peso corporal porque presentan una mayor incidencia de hemorragia.

INTERACCIONES:

El uso concomitante de tirofiban, AAS y heparina no fraccionada se ha asociado a un aumento de hemorragias, ya que existe una de la agregación plaquetaria y prolongación del tiempo de hemorragia.

Hay que tener especial cuidado con la administración concomitante de ticlopidina, clopidogrel, adenosina y prostaciclina.

EFFECTOS ADVERSOS:

La reacción adversa más frecuente es el sangrado. Pueden modificarse algunos parámetros analíticos, disminución de la hemoglobina y hematocrito, sangre oculta en heces y orina, disminución del recuento de plaquetas o trombocitopenia.

No se disponen de datos suficientes de los efectos sobre el embarazo y la lactancia por lo que se aconseja que no se utilice durante estos períodos salvo que sea claramente necesario.

PAPELEN TERAPÉUTICA:

Existen dos estudios principales el PRISM y el PRISM-PLUS. En el estudio PRISM, (n=3232), se compara tirofiban vs heparina y se observó una disminución significativa de la incidencia de muerte, infarto de miocardio e isquemia refractaria en las primeras 48 h en la rama de tirofiban. En el estudio PRISM-PLUS, (n=1915), que se compara tirofiban vs heparina y vs tirofiban más heparina se observó que el uso de tirofiban más heparina disminuía la incidencia de eventos isquémicos, muerte, IAM o isquemia recurrente a los 7 días aunque a los 30 días y a los 6 meses la disminución no era significativa. Sin embargo la rama tratada con tirofiban fue eliminada del estudio antes de su finalización al observarse un aumento de la mortalidad. Estos datos contradictorios pueden ser debidos a las diferencias entre los estudios en cuanto al inicio y duración de la infusión y gravedad de los pacientes. Como efecto adverso principal se observó que el grupo tratado conjuntamente con tirofiban y heparina aumentó el riesgo de hemorragia y trombocitopenia.

En el ensayo clínico en el que se compara abciximab, tirofiban y eptifibatide "in vitro", (n=30), se ha observado que los tres son igualmente eficaces en pacientes con angina inestable, pero tirofiban tarda más en provocar inhibición plaquetaria y el grado de inhibición es menor. Los efectos de tirofiban y eptifibatide tras interrumpir la infusión iv persisten durante 4 h, mientras que con abciximab el efecto se mantiene durante 24-48 h.

ESTUDIO ECONÓMICO:

	Dosis persona 70 kg	Coste tratamiento
Tirofiban	0.4 µg/kg/min 30 min + 0.1 µg/kg/min 48 h	100.888 ptas.
Abciximab	0.25 mg/kg + 0.125 µg/kg/min 12h	213.936 ptas.

CONCLUSIONES:

Tirofiban puede ser útil en el tratamiento combinado con AAS y heparina en la prevención temprana de tromboembolismo en pacientes con angina inestable o infarto de miocardio. Tiene como ventajas frente a abciximab que el efecto antiplaquetario sólo persiste durante 4h tras la interrupción de la infusión iv, por lo que en caso de hemorragia se recupera más fácilmente el paciente y no requiere transfusión, además el tratamiento es más económico que con abciximab. Como desventajas presenta que tarda más en provocar la inhibición plaquetaria y el grado de inhibición es menor que el conseguido con abciximab. A pesar de que la Sociedad Española de Cardiología lo recomienda para el tratamiento de la angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q los datos contradictorios encontrados en los ensayos clínicos aconsejan la realización de nuevos ensayos clínicos.

PRESENTACIÓN:

Tirofiban clorhidrato	Agrastat 0.25 mg® Vial 0.25 mg/mL, 50 mL	Merck Sharp & Dohme	PVP: 50.444 ptas.
-----------------------	--	---------------------	-------------------

1 ml de concentrado para solución para infusión contiene 0,281 mg de clorhidrato de tirofiban monohidrato que equivalen a 0,25 mg de tirofiban.

BIBLIOGRAFÍA:

- Heras M. Guías de actuación clínica de la Sociedad Española de Cardiología. Recomendaciones para el uso del tratamiento antitrombótico en cardiología. Rev Esp Cardiol 1999; 52: 801-820.
- Anon. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in instable angina and non-Q-wave myocardial infarction: the platelet receptor inhibition in ischemic syndrome management in patients limited by unstable signs and symptoms (PRISM-PLUS) study investigators. N Engl J Med 1998; 338 (21): 1488-1497.
- The PRISM study investigators. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. N Engl J Med 1998; 338: 1498-1505.
- Dean J Kereiakes. Time course, magnitude, and consistency of platelet inhibition by Abciximab, Tirofiban, or Eptifibatide in patients with unstable angina pectoris undergoing percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol 1999; 84: 391-395.
- Adgey A.A.J. An overview of the results of clinical trials with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. Eur Heart J 1998; 19 (suppl D): D10-D21.
- Drugdex® Information System. MICROMEDEX Inc. Englewood, Colorado. Drug Evaluation Monograph of tirofiban hydrochloride.

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