



BOLETÍN DE INFORMACIÓN
FARMACOTERAPÉUTICA
DE NAVARRA

Volumen 4, nº 3 (octubre 1996)

[Búsquedas](#)[Sumario](#)[Inicio](#)[e-mail](#)

Fluvastatina

Tacrina

Editorial

[Fluvastatina](#)[Tacrina](#)[Bibliografía recomendada](#)

FLUVASTATINA

Fluvastatina es el cuarto inhibidor del enzima hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa aprobado para el tratamiento de la hipercolesterolemia. Mientras que los tres anteriores (lovastatina, simvastatina y pravastatina) son derivados fúngicos, fluvastatina es una molécula totalmente sintética, con una estructura diferente.

El efecto hipocolesterolemiante de estos fármacos se produce por inhibición del enzima HMG-CoA reductasa, que regula la biosíntesis del colesterol. Al reducir los depósitos intracelulares de colesterol se estimula la producción de receptores LDL en los hepatocitos, aumentando así la captación de partículas LDL circulantes, con lo que se consigue la disminución del colesterol total y de las LDL-C plasmáticas.

Fluvastatina se administra en forma activa (ácido libre), igual que pravastatina, mientras que lovastatina y simvastatina son profármacos, administrados en forma inactiva. Se absorbe rápida y casi completamente. Tras la administración oral es rápidamente metabolizada en hígado y su eliminación es principalmente por vía biliar con sólo un 6% del fármaco recuperado en orina. Su vida media plasmática es 0,5-0,8 h, menor que la de otros inhibidores HMG-CoA reductasa que es aproximadamente de 3 h., esta corta permanencia en plasma se ha pretendido asociar con un menor potencial de efectos adversos sistémicos, pero este hecho es, por el momento, solo una aproximación teórica.

Está indicado para la reducción de los niveles elevados de colesterol total y LDL-C en pacientes con hipercolesterolemia primaria cuando la dieta y otras medidas no farmacológicas son insuficientes.

A dosis terapéuticas (20-40mg) la fluvastatina consigue reducciones de los niveles séricos de LDL-C (21-25%) y de colesterol total (15-21%). Asimismo produce una ligera disminución de los triglicéridos y aumenta el HDL-C.

El NCEP (National Cholesterol Education Program) de los EEUU considera que la fluvastatina está indicada para el tratamiento de la hipercolesterolemia leve o moderada, si bien para reducciones de LDL-C superiores al 25%, considera más apropiadas la lovastatina, pravastatina o simvastatina.

Los estudios disponibles con los inhibidores de HMG-CoA reductasa anteriores han demostrado un enlentecimiento de la progresión de la arteriosclerosis (lovastatina, pravastatina), y en un reciente estudio simvastatina ha demostrado una reducción significativa de las muertes coronarias. Por el momento, no se dispone de resultados de investigaciones que traten de evaluar estos beneficios con fluvastatina.

El perfil de efectos adversos de fluvastatina es similar al de los otros fármacos de su clase. En general, los inhibidores HMG-

CoA reductasa son fármacos bien tolerados, aunque no exentos de riesgos. Se han descrito dispepsia, dolor abdominal, estreñimiento, flatulencia, náuseas, artropatía, sinusitis e insomnio. También se asocia el uso de inhibidores HMG-CoA con hepatotoxicidad y miopatía, sin que fluvastatina esté exenta de ellos. La frecuencia de hepatotoxicidad es aproximadamente similar para todos ellos (1%). Se manifiesta sólo como elevación de las transaminasas, pudiendo llegar a niveles de hasta más de 3 veces el valor normal. Es un efecto reversible y dependiente de la dosis por lo que se recomienda la monitorización de los niveles de transaminasas.

Respecto a la miopatía, no hay estudios suficientes que determinen su riesgo real. Por ello, es aconsejable recomendar al paciente que informe de cualquier dolor muscular o debilidad que experimente, particularmente si se acompaña de malestar y fiebre. Tampoco se conoce si la asociación de fluvastatina con otros tratamientos concomitantes (gemfibrozilo, ácido nicotínico, eritromicina, ciclosporina), aumenta el riesgo de miopatía como ocurre con otros inhibidores HMG-CoA reductasa.

La administración concomitante de fluvastatina con cimetidina, ranitidina u omeprazol produce un aumento significativo de las concentraciones de fluvastatina. Por el contrario, la administración con rifampicina disminuye las concentraciones de fluvastatina.

La asociación de inhibidores HMG-CoA reductasa con resinas de intercambio iónico aumenta la eficacia del tratamiento en hipercolesterolemia severa resistente a monoterapia. Sin embargo, ambos medicamentos deben administrarse separadamente, para evitar que la formación de un complejo resina-inhibidor, disminuya la absorción y la eficacia de este último: fluvastatina debe administrarse 2 horas antes, ó bien 4 horas después de la resina.

Al igual que el resto de los fármacos del grupo, fluvastatina está contraindicada en pacientes con enfermedad hepática activa o elevación injustificada y persistente de los niveles de transaminasas, y en pacientes con trastornos miopáticos. También está contraindicada en embarazo y lactancia. Su uso en niños y adolescentes hasta 18 años no está recomendado por carecer de datos suficientes en este grupo de edad.

La dosis inicial es 20 mg una vez al día al acostarse, que podrá ir incrementándose según criterio médico hasta 80 mg/d, aunque la mayoría de los autores establecen la dosis terapéutica máxima de 40 mg/d. El efecto máximo se obtienen hacia las 4 semanas, por lo que los ajustes de la dosis en función de los niveles de LDL-C del paciente no se harán hasta pasado este tiempo.

Fluvastatina es un nuevo fármaco del grupo de los inhibidores del enzima HMG-CoA reductasa, eficaz en el tratamiento de la hipercolesterolemia leve o moderada. Aunque parece ocasionar un menor riesgo de miopatías, que los otros hipolipemiantes, es necesaria una mayor experiencia clínica sobre su seguridad a largo plazo para considerar esta conclusión como definitiva.

ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS CON FLUVASTATINA		
NOM. REG.	PRESENTACIÓN	PRECIO
LESCOL	20 mg 28 caps	3.073
	40 mg 28 caps	4.518
LYMETEL	20 mg 28 caps	3.080
	40 mg 28 caps	4.528

COSTE TRATAMIENTO/DÍA (DDD)		
Fluvastatina	40 mg	161,4
Lovastatina	30 mg	185,3
Pravastatina	20 mg	219,7
Simvastatina	15 mg	162,9

TACRINA

La sintomatología de la enfermedad de Alzheimer (EA) parece estar relacionada, al menos en parte, con una disminución de los niveles cerebrales de acetilcolina consecuencia de la degeneración del núcleo basal de Meynert.

Recientemente se ha comercializado en nuestro país la tacrina, único fármaco disponible que presenta una cierta actividad en el tratamiento de la EA.

Los ensayos clínicos han descrito que produce una mejoría de 4 puntos en la escala ADAS/COG (Peripheral and Central-Nervous System Drug Advisory Committee) y que ésta solo se produce en el 20% de los pacientes tratados, mientras que únicamente el 60% de ellos toleran el tratamiento. En conclusión, el 12% de pacientes en tratamiento son los que muestran finalmente beneficios clínicos.

Se trata de un inhibidor competitivo reversible de la colinesterasa con capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica que produce un incremento de la concentración de acetilcolina cerebral como mecanismo de acción principal. Su actividad está condicionada a la existencia de receptores colinérgicos cerebrales, lo que podría limitar en el tiempo la actividad de la tacrina.

Se absorbe por vía oral, presentando una biodisponibilidad del 20-30%, dos veces mayor en las mujeres, alcanzando la concentración máxima al cabo de 1-2h. Atraviesa la barrera hematoencefálica alcanzando concentraciones en el líquido cefaloraquídeo equivalentes al 75% de las séricas. Se metaboliza ampliamente en el hígado, dando lugar a varios metabolitos con actividad farmacológica significativa. La insuficiencia hepática puede modificar el aclaramiento del producto y de sus metabolitos.

Su indicación aceptada es el tratamiento sintomático de la enfermedad de Alzheimer en sus formas leves a moderadas.

El tratamiento debe iniciarse con 40 mg/día repartidos en 4 tomas e incrementarse de forma gradual en 40 mg/día cada 6 semanas. La dosis terapéutica eficaz se obtiene habitualmente entre 120-160 mg/día.

Debe administrarse preferentemente entre las comidas, o al menos 1 hora antes. Si produce trastornos estomacales, puede administrarse con las comidas, teniendo en cuenta que la cantidad absorbida se reduce alrededor de un 30%. Cuando se olvida una dosis, se debe administrar tan pronto como sea posible. No se debe tomar dos dosis al mismo tiempo.

El tratamiento se mantendrá mientras exista beneficio terapéutico para el paciente (valorado por las escalas cognitivas y las escalas de impresión clínica global validadas) y siempre que no se aprecie una disminución del mismo.

Este medicamento posee un elevado potencial citolítico a nivel hepático. Sus efectos sobre los hepatocitos dependen de la sensibilidad de los pacientes, la dosis y el tiempo de tratamiento: al inicio del tratamiento la elevación de las transaminasas se presenta habitualmente entre la 4ª y la 12ª semana y en el caso de reintroducción del producto, tras la interrupción por aumento de transaminasas, la elevación de las transaminasas es habitualmente más precoz.

Esta elevación de las transaminasas, en general de carácter reversible, se observó en un 40-50% de los casos: la mayoría de las veces aislado, algunas veces asociado a una elevación de las fosfatasa alcalinas y/o de la bilirrubina y raramente asociado a una ictericia clínica que hiciera interrumpir el tratamiento.

Por ello se recomiendan una serie de controles y actitudes a tomar en función de los niveles de transaminasas:

En fase inicial y en valores normales de GPT:

- Cada 2 semanas durante las 12 primeras semanas.
- Todos los meses durante los tres meses siguientes.
- Todos los trimestres a partir del 6º mes de tratamiento, cuando los niveles de GPT se encuentren dentro de los límites normales.

En presencia de unos niveles de GPT \leq 3 veces Valor máximo de normalidad (VMN):

- Continuar con el tº con la misma dosis realizando controles de transaminasas. Hasta que no retornen a la normalidad los niveles de GPT no pueden reiniciarse los aumentos de dosis según el esquema posológico recomendado.

En presencia de unos niveles de GPT > 3 y < 5 VMN:

- Mantener la posología.
- Realizar controles semanales de los niveles de GPT durante 4 semanas o hasta que las transaminasas vuelvan a la normalidad.

Si en el plazo de 4 semanas los niveles de GPT vuelven a $< \acute{o} = 3\text{VMN}$, continuar con el t^o.

Si pasadas 4 semanas, los niveles los valores de GPT continúan $> 3\text{VMN}$ interrumpir el t^o y continuar con los controles semanales de la función hepática.

- En caso de que se interrumpa el t^o y de que los niveles de GPT se normalicen, es posible intentar una reanudación del t^o empezando la posología con las dosis iniciales.
- En el momento que el t^o con tacrina se interrumpa durante más de 4 semanas, debe reiniciarse la secuencia completa de control y titulación de la dosis.

Si los niveles de GPT son $> \acute{o} = 5\text{ VMN}$:

- Interrumpir el t^o.
- Realizar controles de transaminasas semanales.
- Es posible intentar una reanudación del t^o en el caso de que los niveles de GPT vuelvan a los valores anteriores a la interrupción.

Si los niveles de GPT son $>10\text{ VMN}$:

- Interrumpir el t^o inmediatamente.
- Realizar controles semanales de transaminasas.
- En caso de normalización de las transaminasas la readministración debe ser evaluada en función del riesgo/ beneficio.
- En caso de ictericia clínicamente confirmada, con unos niveles de bilirrubina $> \acute{o} = 30\text{mg/l}$ e independiente de los niveles de GPT interrumpir definitivamente el t^o.

En el caso de que las transaminasas no vuelvan a la normalidad se recomienda solicitar el consejo de un especialista.

Se desconoce la evolución de los pacientes en los que se observa una elevación moderada pero prolongada de los niveles de transaminasas.

Globalmente en más del 50% de los pacientes se han observado efectos adversos. En un 10-15% de los pacientes: vértigos, dispepsia, dolores abdominales, diarrea, anorexia, mialgia, y más raramente: astenia, ataxia, alteraciones del sueño (insomnio o somnolencia), manifestaciones cutáneas (rash, prurito urticariforme, erupción vesículo-papulosa).

El medicamento no ha sido estudiado en pacientes con trastornos de memoria asociados a la edad sin demencia, ni con EA y demencia severa, por lo tanto **no está indicado en:**

- Las formas iniciales, ni en las formas graves de la enfermedad.
- Otras demencias.
- Los problemas benignos de la memoria.
- Los problemas neuro-psiquiátricos del SIDA.

Está contraindicado en:

- Enfermedades hepáticas activas o secuelas de enfermedades hepáticas
- Úlceras gastro-duodenales activas no tratadas.
- Pacientes que presenten una hipersensibilidad conocida a las sustancias colinomiméticas y a los compuestos químicos similares a la acridina.
- Mujeres en periodo fértil y mujeres embarazadas.
- Pacientes que hayan desarrollado una ictericia con unos niveles de bilirrubina > 30 mg/l después de un tº con tacrina.
- Pacientes que hayan presentado una elevación de las transaminasas > 3VMN persistente tras la reducción de la posología de tacrina o tras la interrupción del tº o tras el intento de reintroducción del producto.
- Es preciso especial **precaución** en pacientes que presenten antecedentes de: epilepsia, asma, úlceras gastro-duodenales y hepatitis virales o medicamentosas.

Se han descrito **interacciones** con teofilina, aumentando los niveles de teofilina, y con cimetidina aumentando los niveles plasmáticos de la tacrina. Por otra parte hay que tener en cuenta los efectos colinérgicos de la tacrina al prescribirse: colinomiméticos e inhibidores de la colinesterasa (efecto sinérgico), anticolinérgicos (efecto agonista), medicamentos bradicardizantes (beta-bloqueantes), por el potencial efecto vagotónico de tacrina, los medicamentos ulcerogénicos tales como los AINE, por los efectos adversos gastrointestinales de la tacrina, y los efectos hepatotóxicos de otros medicamentos (macrólidos, hipolipemiantes o antituberculosos) en caso de administrarse simultáneamente con tacrina.

Con el fin de asegurar un uso más racional de estos medicamentos, el Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea ha establecido, de acuerdo con los especialistas en neurología, un protocolo para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con enfermedad de Alzheimer.

Estamos ante el primer medicamento aprobado para la EA, sin embargo la respuesta limitada de los pacientes y el elevado abandono de los tratamientos por sus efectos secundarios nos lleva a concluir que la tacrina es susceptible de ser utilizado en un número reducido de pacientes en los que la eficacia debe ser evaluada periódicamente por el neurólogo. Son necesarios ensayos clínicos con un mayor número de pacientes y a largo plazo para poder determinar su lugar preciso en la terapia de la EA.

ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS CON TACRINA		
N. REGISTRADO	PRESENTACION	PRECIO
COGNEX	10 mg 56 caps	6814
	20 mg 56 caps	9197
	30 mg 112 caps	21072
	40 mg 112 caps	22358
Especialidad de Diagnóstico Hospitalario		

COSTE TRATAMIENTO/DÍA (DDD)		
Tacrina	120 mg	753 pts.