

También en este número:

Dudas sobre la seguridad de la selegilina

pág. 10

Losartán: el primero de un grupo de antihipertensivos antagonistas del receptor de la angiotensina

Recientemente se ha comercializado el losartán (Cozaar®), un nuevo antihipertensivo antagonista del receptor de la angiotensina II. Éste es el primero de un grupo de fármacos que reduce la presión arterial de manera similar a otros antihipertensivos y presenta la supuesta ventaja de no producir algunos efectos adversos descritos con los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), como la tos o el angioedema. En este número se revisan los datos de eficacia y de seguridad de este nuevo fármaco y se sitúa inicialmente en terapéutica.

Una acción selectiva supuestamente beneficiosa

La angiotensina II es un potente vasoconstrictor y estimulante de la secreción de aldosterona que está implicada en la fisiopatología de la hipertensión arterial. Los IECA reducen la presión arterial porque inhiben la enzima responsable de la conversión de la angiotensina I a la II (ECA). El losartán antagoniza de manera específica y selectiva el receptor de la angiotensina (AT_1) responsable de los efectos cardiovasculares. Se ha sugerido que, a diferencia de los IECA, no inhibiría el metabolismo de sustancias como la bradisinina implicadas en algunas reacciones adversas de los IECA, como la tos o el angioedema. También evitaría el efecto de la angiotensina producida por vías diferentes de la mediada por la ECA. Por otro lado, se desconocen los posibles efectos de la angiotensina circulante sobre el receptor AT_2 .¹

El losartán se absorbe por vía oral y presenta una biodisponibilidad del 33% debido a un importante metabolismo hepático de primer paso. Un 14% del fármaco es transformado en un metabolito activo, que tiene más afinidad por el receptor de la angiotensina. Tiene una semivida de eliminación de 2 h y la de su metabolito es de unas 6 h.²

Faltan estudios de eficacia a largo plazo

Los ensayos clínicos de 8 a 12 semanas de duración realizados en pacientes con hipertensión arterial leve o moderada sugieren que el losartán (50 mg al día), solo o asociado con hidroclorotiacida, es tan eficaz como el enalapril o el atenolol para reducir la presión arterial.^{1,3,4} En la insuficiencia cardíaca congestiva los estudios preliminares a corto plazo (8-12 semanas) muestran que el losartán tiene unos efectos hemodinámicos beneficiosos y similares a los del enalapril.^{5,6} Sin embargo, no disponemos de datos que demuestren que el losartán, como los IECA, mejore la supervivencia en los pacientes con insuficiencia cardíaca o con disfunción ventricular después de un infarto. Tampoco sabemos si puede tener efectos beneficiosos sobre el desarrollo y el curso de la nefropatía diabética. Habrá que esperar los resultados de un gran ensayo actualmente en curso, diseñado para determinar si este fármaco reduce la morbilidad y la mortalidad en los pacientes hipertensos.⁷

¿Tiene un perfil de reacciones adversas diferente al de los IECA?

El mareo, la cefalea, la hiperpotasemia, la hipotensión después de la primera dosis y, más raramente, la erupción cutánea y la afectación hepática, son algunas reacciones adversas descritas en los pacientes tratados con losartán. La tos, que se ha descrito en un 8-13% de los pacientes tratados con IECA, ha aparecido en un 3-4% de los pacientes que han recibido losartán y en un 2,6% de los tratados con placebo.^{1,8} En un estudio realizado en 130 hipertensos con antecedentes de tos por IECA se observó que un 72% de los tratados con lisinopril experimentaban tos y sólo un 29% de los tratados con losartán la presentaban (porcentaje similar al de los que recibían hidroclorotiazida).⁹ Parece que, a diferencia de los IECA, el losartán no empeora la conjuntivitis estacional ni los síntomas consecutivos a las picaduras de insectos, efectos que son mediados por la bradicinina.¹⁰ El angioedema, otro efecto adverso conocido de los IECA, se ha descrito en dos pacientes tratados con losartán.¹¹ También se han publicado un caso de migraña¹² y otro de ageusia¹³ asociadas al uso de losartán.

Conclusión

Por su acción selectiva sobre el receptor de la angiotensina, el losartán podría tener un perfil de reacciones adversas diferente del de los IECA. Por lo tanto, podría ser una alternativa en los pacientes hipertensos que no toleren estos fárma-

cos. Sin embargo, mientras esperamos que los resultados de los estudios en curso determinen su eficacia y aporten más información sobre su seguridad a largo plazo, será muy útil que notifiquen cualquier sospecha de reacción adversa en pacientes tratados con este fármaco. Así podremos averiguar si es cierta la hipótesis de que este nuevo antihipertensivo está desprovisto de algunos efectos adversos característicos de los IECA.

Bibliografía

1. Johnston CI. *Lancet* 1995;346:1403-7.
2. Lo MW, Goldberg MR, McCrea JB, Lu H, Furtek CI, Bjornsson TD. *Clin Pharmacol Ther* 1995;58:641-9.
3. Anónimo. *Drug Ther Bull* 1995;33:73-4.
4. Anónimo. *Med Lett Drugs Ther* 1995;37:57-8.
5. Crozier I, Ikram H, Awan N, et al. *Circulation* 1995;91:691-7.
6. Dickstein K, Chang P, Willenheimer R, et al. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:438-45.
7. Anónimo. *Scrip* 1996;2093:21.
8. Goldberg AI, Dunlay MC, Sweet CS. *Am J Cardiol* 1995; 75:793-5.
9. Lacourcière Y, Brunner H, Irwin R, et al. *J Hypertens* 1994; 12:1387-93.
10. Vane J. *Lancet* 1995;346:916.
11. Acker CG, Greenberg A. *N Engl J Med* 1995; 333:1572.
12. Ahmad S. *JAMA* 1995;274:1266-7.
13. Schlienger RG, Saxer M, Haefeli WE. *Lancet* 1996;347:471-2.

Dudas sobre la seguridad de la selegilina

La selegilina fue introducida hace unos años para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Los datos de investigación clínica disponibles sugieren que, en las fases iniciales de la enfermedad, retrasa la aparición de incapacidad y, en las fases más avanzadas, permite reducir la dosis de levodopa si se la administra como adyuvante.¹⁻³ Recientemente han surgido dudas sobre su seguridad a raíz de un estudio en el que se ha observado que los pacientes tratados con selegilina y levodopa presentan un aumento de la mortalidad en comparación con los tratados sólo con levodopa.⁴

Características farmacológicas

El mecanismo de acción de la selegilina es mixto: inhibe selectiva e irreversiblemente la monoami-

nooxidasa B (MAO B), la isoenzima que metaboliza la dopamina en el sistema nervioso central, y también inhibe la recaptación presináptica de dopamina.⁵ También se ha sugerido que podría inhibir la formación de productos neurotóxicos capaces de destruir las neuronas dopaminérgicas.⁵

La acción selectiva de la selegilina sobre la MAO B hace que, con las dosis habituales, sea más fácil de utilizar y produzca menos efectos indeseables e interacciones farmacológicas que los demás IMAO utilizados como antidepresivos. Sin embargo, esta selectividad sobre la isoenzima se podría perder a dosis superiores a 10 mg al día, a las que la selegilina inhibiría la MAO B, pero también la A, de manera que se podrían producir reacciones adversas similares a las causadas por los IMAO (por ejemplo, crisis hipertensiva cuando se ingieren alimentos ricos en tiramina).⁶

La selegilina se absorbe bien por vía oral y sus metabolitos son desmetilselegilina, l-anfetamina y l-metanfetamina.⁷ La forma de anfetamina habitualmente utilizada como medicamento es el estereoisómero d-anfetamina. La d-metanfetamina (también conocida como “ice”) también tiene efecto estimulante central. La intensidad del efecto farmacológico de los isómeros l- formados a partir de la selegilina parece ser 3-4 veces inferior a la de los isómeros d-, según los resultados de estudios en animales.⁸ La semivida biológica de la desmetilselegilina es de 2 h, la de la metanfetamina es de 21 h y la de la anfetamina de 18 h.⁸ Pero no se sabe si estos datos farmacocinéticos se obtuvieron en pacientes de edad avanzada similares a los que toman selegilina, o en personas más jóvenes.

Eficacia en la enfermedad de Parkinson

La administración de selegilina (10 mg al día) como tratamiento inicial de la enfermedad de Parkinson se estudió en un ensayo clínico incluyó 800 pacientes. Sus resultados sugieren que la selegilina permite retrasar en unos nueve meses el desarrollo de incapacidad funcional y la necesidad de iniciar el tratamiento sintomático con levodopa.^{1,2}

En los pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada la selegilina también se ha mostrado eficaz como tratamiento adyuvante de la levodopa. Se ha observado que la selegilina permite reducir la dosis de levodopa en un 20-30% y evita en parte los efectos indeseables dopaminérgicos de esta última. La respuesta es mejor en los pacientes que presentan el fenómeno de “borrado” (disminución de las funciones motoras al final del intervalo de dosificación, justo antes de la dosis siguiente) y peor en los pacientes con una enfermedad avanzada y de larga evolución.³

El pasado mes de diciembre se publicaron los resultados de un ensayo clínico abierto, en el que, entre otras opciones, se comparaba levodopa (más un inhibidor de la dopa-descarboxilasa, IDC) con levodopa (más IDC) y selegilina. De 249 pacientes tratados con levodopa+IDC, 44 (18%) habían muerto al cabo de más de 5 años de seguimiento. En el grupo tratado con levodopa+IDC y selegilina, de 271 pacientes, en el mismo período habían muerto 76 (28%). Las diferencias eran estadísticamente significativas.⁴ A pesar de este resultado tan sorprendente, hay que tener en cuenta que el ensayo clínico no se hizo a doble ciego, que hubo un porcentaje elevado de pacientes perdidos para el seguimiento en ambos grupos y que no se dispone de información muy detallada sobre las principales causas de muerte.

El Comité de Especialidades Farmacéuticas de la Unión Europea ha examinado el ensayo en cuestión y ha remitido a los investigadores una serie de preguntas sobre detalles metodológicos del estudio. La Comisión Nacional de Farmacovigilancia también está pendiente de la respuesta a estas preguntas. Hasta que no se conozcan más detalles, es difícil recomendar alguna actitud o decisión sobre la cuestión. Cuando estos aspectos se aclaren informaremos a nuestros lectores.

Conclusión

El aumento de mortalidad en pacientes tratados con selegilina observado en un estudio reciente plantea dudas sobre su seguridad en la enfermedad de Parkinson. La naturaleza anfetamínica de sus metabolitos y la pérdida de selectividad sobre la MAO B que se produciría a dosis elevadas podrían haber jugado algún papel en los resultados del ensayo clínico comentado.

Selegilina en la enfermedad de Parkinson

- La selegilina es un antiparkinsoniano que inhibe selectivamente la MAO B, enzima que metaboliza la dopamina en el sistema nervioso central.
- Algunos metabolitos de la selegilina son la l-anfetamina y la l-metanfetamina. Estos productos son estereoisómeros de la d-anfetamina (presente en algunas especialidades farmacéuticas) y la d-metanfetamina (droga de uso no médico también conocida como “ice”).
- En diversos estudios se ha observado que la selegilina puede ser útil como tratamiento inicial y como tratamiento adyuvante en la enfermedad de Parkinson avanzada.
- Recientemente han surgido dudas sobre su seguridad a raíz de un ensayo clínico que ha mostrado que los pacientes tratados con selegilina y levodopa presentan un aumento de mortalidad de un 55% respecto a los tratados sólo con levodopa.
- Aunque no se conocen con detalle las causas del incremento de la mortalidad, no se puede descartar una pérdida de la selectividad por la MAO B ni algún efecto de los metabolitos anfetamínicos.

Bibliografía

1. The Parkinson Study Group. *N .Engl J Med* 1989;321:1364-71.
2. The Parkinson Study Group. *N .Engl J Med* 1993;328:176-83.
3. Fuller MA, Tolbert SR. *DICP, Ann Pharmacother* 1991;25:36-40.
4. Lees AJ. *Br Med J* 1995;311:1602-7.
5. Golbe LI, Langston JW, Shoulson I. *Drugs* 1990;39:646-51.
6. Korn A, Wagner B, Moritz E, Dingemanse J. *Eur J Clin Pharmacol* 1996;49:273-8.
7. Heinonen EH, Anttila MI, Lamminstausta RAS. *Clin Pharmacol Ther* 1994;56:742-9.
8. Benet LZ, Øie S, Schwartz JB. A: *Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*, 9ª ed, dir per A Goodman Gilman, JG Hardman, LE Limbird, PB Molinoff i RW Ruddon. Nova York: McGraw-Hill, 1996:1707-92.

Si no tiene tarjetas a mano

Si no tiene tiempo para rellenarlas

Si no tiene un buzón cerca...

Ahora también puede notificar por teléfono

También puede notificar las sospechas de reacciones adversas que diagnostique llamando al teléfono **(93) 427.46.46**. También puede utilizar este número si desea hacer cualquier consulta relacionada con cuestiones de terapéutica.

Director Joan-Ramon Laporte. **Redacción y coordinación** Montserrat Bosch.

Comité editorial Antònia Agustí, Josep Maria Arnau, Montserrat Bosch, Dolors Capellà, Xavier Carné, Eduard Diogene, Albert Figueras, Lluïsa Ibáñez, Joan-Ramon Laporte, Antoni Vallano, Xavier Vidal.

ISSN 0214-1930

© Institut Català de Farmacologia. CSU Vall d'Hebron, Pº Vall d'Hebron 119-129, 08035-Barcelona. El Institut Català de Farmacologia es independiente de los laboratorios farmacéuticos y de las administraciones sanitarias. No tiene finalidades de lucro y persigue la promoción de un uso óptimo de los medicamentos.

Los artículos y notas publicados en **Butlletí Groc** no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso escrito.

Suscripciones: España, 2.000 ptas; extranjero 16 \$.

Las peticiones de suscripción de estudiantes, que son gratuitas, deben dirigirse al Institut Català de Farmacologia.

Esta publicación se realiza con la ayuda del



Servei Català
de la Salut



Hi ha una versió d'aquest butlletí en català. Si desitgeu rebre informació de manera regular en català, comuniquem-ho a l'Institut Català de Farmacologia.