INSALUD

BOLETIN DE INFORMACION FARMACOTERAPEUTICA

Comisiones de Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Atención Primaria de Cartagena, Lorca y Murcia

VOL. I	N.º 2	AÑO 1998	ABRIL - JUNIO

SUMARIO:

ZOLMITRIPTÁN Y MIGRAÑA
Pág. 1

DONEPEZILO: ¿Una alternativa en la enfermedad de Alzheimer?
Pág. 3

ZOLMITRIPTÁN Y MIGRAÑA

El término migraña se utiliza para describir un trastorno periódico que consiste en un intenso dolor de cabeza, que lleva asociado una serie de síntomas: náuseas, vómitos, fotofobia, fonofobia, desasosiego, visión borrosa y frialdad en las extremidades. La enfermedad afecta aproximadamente al 12% de la población adulta, siendo hasta tres veces más frecuente en las mujeres. Los ataques agudos suelen durar entre 4 y 20 horas y tienen una frecuencia variable. Suele empezar a manifestarse entre los 20 y 30 años, pero su intensidad tiende a disminuir con la edad.

El ataque de migraña puede presentarse con o sin aura, entendiéndose por aura al conjunto de síntomas previos o prodromos característicos, que generalmente son de naturaleza visual: destellos luminosos, reducción e incluso pérdida unilateral de la visión, imágenes deformadas. El aura suele presentarse entre las 4 y 72 horas antes del ataque propiamente dicho.

La etiología de la enfermedad no se conoce en detalle, pero parece deberse a una inflamación de origen neurógeno de los vasos sanguíneos intracraneales, mediada por el nervio trigémino. A nivel de los neurotransmisores implicados en esta patología, se ha demostrado que la concentración plaquetaria de serotonina se reduce de forma constante al principio de la cefalea.

El *tratamiento farmacológico preventivo* puede reducir a menos de la mitad la frecuencia de los ataques. Suele utilizarse:

1.– Betabloqueantes: (propranolol, atenolol, metroprolol y nadolol). El ajuste de la dosis debe hacerse individualmente y a veces puede ser muy superior a la que se necesita para un bloqueo adrenérgico completo. En ocasiones, al asociarlos con amitriptilina pueden conseguirse buenos resultados.

2.– Pizotifeno: Es eficaz en gran número de pacientes, pero produce somnolencia y estimulación del apetito. Ciproheptadina tiene una acción semejante y es especialmente efectiva en niños.

3.– Antagonistas del calcio: Tardan en hacer efecto hasta 6 semanas, disminuyendo la frecuencia de los ataques pero no la intensidad. Suele elegirse la flunarizina, porque tiene acción antimigrañosa pero no produce vasodilatación periférica.

4.– Ácido valproico: Su eficacia antimigrañosa se ha puesto de manifiesto en distintos ensayos clínicos, si bien su mecanismo de acción no se conoce. Consigue disminuir la frecuencia de los ataques más que la intensidad.

5.– Antidepresivos:

- Tricíclicos: Amitriptilina. Presenta una eficacia semejante al propranolol y acción antimigrañosa independiente de que el paciente esté o no deprimido. Suele administrarse a dosis de 25 a 100 mg/día.
- IMAO: No suelen utilizarse por los efectos secundarios que puede producir.

6.– AINES: Naproxeno, ketoprofeno, indometacina. Se utilizan sobre todo en la migraña menstrual.

En el *tratamiento de la fase aguda* se utilizan:

1.– AINES: Se consideran de primera elección, recomendándose su utilización en formas orales líquidas para conseguir una absorción más rápida. Entre los más utilizados: AAS, paracetamol, ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno...

2.– ERGOTAMINA Y DIHIDROERGOTAMINA: Su acción deriva de su capacidad de estimular receptores 5HT1A, 5HT1D vasculares y cerebrales, así como receptores α_1 y α_2. Se utiliza en casos severos, a dosis que no deben superar los 10-12 mg./semana y con una frecuencia de administración que no supere los tres días, por los efectos tóxicos que pueden provocar. Al presentar una absor-

ción oral bastante irregular, la vía rectal puede ser una buena alternativa. La dihidroergotamina es menos eficaz pero también presenta menor número de efectos adversos. Suelen asociarse con cafeína para mejorar su absorción oral.

3.– METOCLOPRAMIDA: Suele ser eficaz al administrarse 10 ó 30 minutos antes del AINE o de la ergotamina, para aliviar las náuseas y vómitos.

4.– ANALGÉSICOS OPIOIDES (morfina, metadona): Sólo deben utilizarse en casos de emergencia cuando hayan fracasado los tratamientos anteriores.

5.– DEXAMETASONA: Puede ser útil en el caso de cuadros que duren más de 24 horas, bien por vía oral o como inyectables de depósito.

6.– AGONISTAS SEROTONINÉRGICOS:

6.1.– SUMATRIPTÁN: Actúa estimulando selectivamente los receptores serotoninérgicos 5-HT1B y 5-HT1D, produciendo una vasoconstricción de los vasos sanguíneos craneales. En caso de urgencia suele utilizarse por vía SC puesto que su acción por vía oral es algo más lenta. Su principal inconveniente, deriva del riesgo que presenta de provocar isquemia miocárdica.

6.2.– ZOLMITRIPTÁN: Actúa concretamente estimulando receptores 5-HT1B y 5-HT1D, siendo esta última más potente que sumatriptan. Se comporta como un inhibidor periférico de sistema trigémino-vascular, provocando: liberación de sustancia P, VIP, con el consiguiente bloqueo de la inflamación neurogénica; vasoconstricción e inhibición de la despolarización neuronal.

No se utiliza por vía subcutánea sino por vía oral sin merma de la eficacia clínica, consiguiéndose una respuesta terapéutica en las dos primeras horas de su administración, independientemente del comienzo del cuadro.

El estudio de zolmitriptán en varios ensayos clínicos controlados, ha puesto de manifiesto que utilizando dosis de 2,5 mg se obtiene una eficacia en torno al 65% y si sube hasta 5 mg el nivel de eficacia puede rondar el 70%.

Las reacciones adversas que produce parecen ser leves y transitorias en la mayoría de los casos, sin que se hayan observado alteraciones cardiovasculares o bioquímicas. También se observa que la incidencia de efectos adversos se incrementa con el aumento de la dosis.

La comparación de la eficacia clínica de sumatriptán y zolmitriptán es difícil de establecer por la ausencia de ensayos clínicos comparativos directos. No existe una experiencia clínica suficiente, pero parece producir porcentajes de mejoría superiores que los obtenidos con sumatriptán, disminuye la frecuencia de ataques recurrentes, sin que se hayan descrito casos de isquemia miocárdica. No obstante no existen ensayos clínicos comparativos que demuestren esto científicamente.

Ventajas e inconvenientes de zolmitriptán frente a sumatriptán:

- Aspectos positivos:
  - Tiene una eficacia clínica aparentemente mayor que sumatriptán, no demostrada mediante ensayos clínicos.
  - Parece producir una frecuencia de recurrencias de ataques algo menor que sumatriptán.
  - No se han descrito episodios de isquemia miocárdica.
  - Presenta una farmacocinética favorable, que permite su administración por vía oral.
  - Parece desarrollar acciones específicas a nivel central, no observadas con sumatriptán.
- Aspectos negativos:
  - Se dispone de menor experiencia clínica que con el resto de alternativas terapéuticas tradicionales.

Posología y presentación comercial:

Principio activo	Presentación comercial	DDD	Coste DDD
Sumatriptán	Imigram®	50-100 mg.	1.216-2.431 ptas.
Zolmitriptán	Zomig®	2,5-5 mg.	1.216-2.431 ptas.

BIBLIOGRAFÍA

– Anónimo. Sumatriptán para la jaqueca. The Medical Letter, XV (1): 1-3; 1993.

– Soto O., Rabasa M. y Gómez T. Cefáleas. En manual de Diagnóstico y Terapéutica Médica. 3ª Ed. 1994.

– Martindale, The Extra Pharmacopoeia 31ª edition. Royal Pharmaceutical Society. London 1996.

– Anónimo. Zolmitriptán y migraña. Panorama Actual del Medicamento, 22 (212): 167-171. 1998.

DONEPEZILO:
¿Una alternativa en la enfermedad de Alzheimer?

La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad degenerativa de carácter progresivo que afecta al cerebro, provocando un deterioro de la memoria, de la inteligencia y de comportamiento. Aunque se considera la principal causa de demencia, existe una diferencia fundamental entre la enfermedad de Alzheimer y el resto de las demencias que es la existencia de una serie de cambios microscópicos a nivel cerebral. Estos cambios consisten básicamente, en la presencia de nódulos neurofibrilares dentro de las células nerviosas, así como placas neuríticas formadas por restos celulares acumulados sobre núcleos de ciertos tipos de proteínas. También se observa una reducción en la síntesis de ciertos neurotransmisores: noradrenalina, serotonina, somatostatina y especialmente acetilcolina.

La enfermedad tiene un comienzo gradual, empezando con dificultad para recordar episodios recientes y deterioro de la capacidad de razonamiento que progresa hasta hacer perder por completo la capacidad de la persona para desarrollar sus actividades laborales, sociales y familiares cotidianas. Este deterioro intelectual, memorístico y psicológico acaba inevitablemente en la muerte, pero con un ritmo diferente en cada paciente.

El diagnóstico actual de la enfermedad se hace por exclusión de otras formas de demencia, mediante un cuidadoso estudio neurológico, que incluye la tomografía computerizada, pero el diagnóstico definitivo es "postmorten", tras el análisis microscópico del cerebro en la autopsia.

Las causas de la enfermedad son actualmente desconocidas, aunque existen algunos indicadores que sugieren que esta enfermedad podría tener algún componente genético.

Las opciones científicamente probadas actualmente para tratar la enfermedad son:

1.– Antiinflamatorios no esteroideos: Se utilizan de forma preventiva a dosis elevadas, durante períodos prolongados. Se ha observado que la inflamación en el tejido cerebral parece tener un papel importante en el desarrollo de los nódulos neurofibrilares y en las placas neuríticas de ß-amiloide. Se reduce el riesgo de contraer la enfermedad entre un 30-

60% con tratamientos de al menos dos años, y se frena el deterioro cognitivo de los pacientes.

2.– Estrógenos: Se observa una reducción del 50-60% en el riesgo de padecer la enfermedad entre las mujeres que toman estrógenos durante la menopausia. Mejoran la circulación sanguínea cerebral y estimulan el crecimiento de las células nerviosas en las áreas cerebrales afectadas.

3.– Inhibidores de la colinesterasa: Este tipo de pacientes presentan una marcada reducción en el número de células colinérgicas. Sin embargo, la disminución de la acetilcolina es una consecuencia de la enfermedad, no su causa directa, por lo que este tipo de fármacos no cura la enfermedad sólo frena el deterioro intelectual de los pacientes.

3.1.– TACRINA: Fármaco con estructura derivada de la acridina que resultó prometedor en pacientes con formas leves o moderadas, dando buenos resultados en el 20-40%, pero no puede predecirse en cuáles de ellos dará resultado. Su inconveniente fundamental es la hepatoxicidad, que requiere un control periódico de las transaminasas.

3.2.– DONEPEZILO

Es un derivado piperidínico sin relación estructural con otros inhibidores de la colinesterasa que produce una inhibición reversible y no competitivo más potente que la tacrina. Tiene una mayor selectividad por la colinesterasa del SNC y una menor afinidad por la periférica, aumentando la acetilcolina a nivel central.

Su absorción gastrointestinal no se altera por la presencia de alimentos. Se une a proteinas plasmáticas en un 96%, metabolizándose a nivel hepático (citocromo P450). El donepezilo presenta una vida media de eliminación mayor que la tacrina por lo que puede administrarse en una única toma diaria. No necesitándose ajuste de dosis en un caso de insuficiencia renal o hepática.

Se administra a dosis de 5 ó 10 mg al día, recomendándose su administración nocturna para disminuir las molestias gastrointestinales que puede provocar. No obstante, al poder provocar insomnio debe sopesarse si es más conveniente su administración durante el día. Resulta importante tener en cuenta que la eficacia clínica de la dosis de 10 mg. no ha supuesto una eficacia clínica muy superior a la dosis de 5 mg., pero sí se aumentan el número de efectos adversos.

En general ha mostrado una buena tolerancia, manifestando reacciones adversas de tipo colinérgico, que son dependientes de la dosis. Este tipo de reacciones se incrementan al aumentar la dosis hasta 10 mg. y suelen ser: nauseas, vómitos, diarrea, insomnio, fatiga, dolores musculares, anorexia.

Las interacciones que se producen con otros medicamentos derivan fundamentalmente de su metabolismo hepático a nivel de citocromo P450, de forma que puede verse disminuido su nivel plasmático por la acción de inductores enzimáticos como: fenitoina, carbamazepina, rifampicina. Paralelamente, fármacos como ketoconazol y quinidina pueden inhibir su metabolismo, incrementando su nivel en el organismo y por tanto sus efectos tóxicos.

Su uso terapéutico debe basarse en un diagnóstico preciso de la enfermedad de Alzheimer, con el objetivo de mejorar las funciones cognitivas del paciente. Al no disponerse de estudios comparativos con tacrina, que permitan discernir entre la superioridad de uno u otro, la postura más razonable, consiste en elegir en función de la respuesta del paciente a tratamientos anteriores, valorando las ventajas e inconvenientes de donepezilo frente a tacrina.

Ventajas e inconvenientes de Donepezilo frente a Tacrina:

- Aspectos positivos:
  - Menor incidencia de efectos adversos (no hepatoxicidad).
  - Menos contraindicaciones de uso e interacciones.
  - Tiene una farmacocinética más favorable que permite una administración única diaria.
  - Tiene un efecto inhibidor selectivo sobre la colinesterasa central.
- Aspectos negativos:
  - Nivel de eficacia algo menor que tacrina.

Hasta la fecha, no se dispone de datos sobre los efectos a largo plazo de donepezilo, por lo que la duración del tratamiento dependerá de la respuesta del paciente, que debe ser valorada regularmente. En la práctica, la mayor parte de los pacientes tratados con tracina la toleran razonablemente bien, excepto a dosis muy altas y la hepatoxicidad puede ser controlada mediante una analítica periódica. Así, donepezilo puede considerarse una aportación interesante al arsenal terapéutico, especialmente en pacientes con Alzheimer que no toleran tacrina o que tengan dificultad para cumplir el tratamiento.

Posología y presentación comercial:

Principio activo	Presentación comercial	DDD	Coste DDD
Donepezilo	Comp recub. *Aricept®*; 5, 10 mg	5	666
Di: 5 mg	- 5 mg c/ 24 h.		
Dm: 5-10 mg	- 10 mg. c/ 24 h.		
Tacrina	Caps *Cognex®*; 10, 20, 30, 40 mg		
Di: 10 mg c/ 6 h		160	768
Dm: 40 mgc c/ 6 h			

El *Aricept®* es un medicamento de Diagnóstico Hospitalario, debiéndose iniciar el tratamiento por un especialista relacionado con el diagnóstico y tratamiento de la patología, como neurólogos, geriatras o psiquiatras.

BIBLIOGRAFÍA

– Donepezil for Alzheimer's Disease. The Medical Letter, 39:53-54. 1997.

– Aricept: Ficha Técnica de la especialidad. Ministerio de Sanidad y Consumo. 1998.

– Anónimo. Donepezilo y la enfermedad de Alzheimer. Panorama Actual del Medicamento, 22 (211):104-111. 1998.

El Boletín Informativo de Medicamentos es una publicación dirigida y abierta a los profesionales sanitarios de Atención Primaria de la Comunidad Autónoma de Murcia, cuyo único objetivo es proporcionar información objetiva y contrastada sobre medicamentos, bajo la supervisión de las Comisiones del Uso Racional del Medicamento. Cualquier profesional interesado en enviar su correspondencia, trabajos y/o sugerencias, puede dirigirse a:

Unidad de Farmacia: CARTAGENA

Secretaría de la Comisión de Uso Racional del Medicamento
Gerencia de Atención Primaria - CARTAGENA
Telf. 968 50 68 85 - Ext.: 233
C/. Cabrera, s/n.
30203 CARTAGENA

Unidad de Farmacia: LORCA

Secretaría de la Comisión de Uso Racional del Medicamento
Gerencia de Atención Primaria - LORCA
Telf. 968 46 89 00
C/. Floridablanca, 1
30800 LORCA

Unidad de Farmacia: MURCIA

Secretaría de la Comisión de Uso Racional del Medicamento
Gerencia de Atención Primaria - MURCIA
Telf. 968 39 48 06
C/. Escultor Sánchez Lozano, s/n.
30005 MURCIA