

Ficha de Evaluación Terapéutica

Nº 5 - 2004

BRIVUDINA

La Brivudina es un análogo nucleósido de la timidina con acción frente al virus varicela-zóster¹.

Indicaciones Terapéuticas

Tratamiento precoz del herpes zoster agudo en adultos inmunocompetentes².

Mecanismo de acción y farmacocinética

La brivudina inhibe la ADN polimerasa viral y con ello la replicación del virus varicela-zóster. Para ello, debe sufrir una fosforilación intracelular por las enzimas virales, principalmente la timidina kinasa, para convertirse en brivudina-trifosfato, que es la molécula activa.

Se absorbe rápidamente por vía oral con una biodisponibilidad del 30% presentando un importante metabolismo de primer paso. La toma de alimentos no afecta significativamente a la absorción de la brivudina. Se une en más del 95% a proteínas plasmáticas y presenta una vida media de 16 horas. La eliminación es mediada principalmente por la pirimidina fosforilasa y la brivudina no metabolizada excretada por orina representa menos del 1% de la dosis².

Eficacia Clínica

Tan sólo se han publicado dos ensayos clínicos que evaluaron la seguridad y eficacia de la brivudina en el tratamiento del zóster. En el primero de ellos, 1.227 pacientes inmunocompetentes mayores de 18 años recibieron 125 mg de brivudina al día o aciclovir 800 mg cinco veces al día durante una semana. La brivudina fue superior al aciclovir en el parámetro principal, que fue, el tiempo transcurrido hasta la última erupción vesicular, reduciendo cuatro horas y media la duración (13,5 vs 18,0). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el resto de los parámetros secundarios que evaluaron la curación de la enfermedad (tiempo hasta la formación de la primera costra, tiempo hasta la eliminación de las mismas), ni en las que evaluaron el dolor asociado al zóster (cese del dolor agudo o requerimientos de analgésicos), ni en la incidencia o gravedad de los efectos adversos³. En el segundo ensayo, se realizó un seguimiento de 608 pacientes de los 755 mayores de 55 años, parte enrolados en el anterior estudio y otra parte en uno de titulación de dosis, para evaluar la eficacia en la prevención de la neuralgia postherpética. Para ello se procedió a realizar llamadas telefónicas entre los meses 8 y 17 y se definió la neuralgia postherpética como la notificación de dolor de cualquier intensidad después de la desaparición del rash. Se observó una menor incidencia de neuralgia

en el grupo tratado con brivudina, según la anterior definición, estadísticamente significativa (32,7% frente al 43,5%). No se encontraron diferencias significativas en la duración del dolor, 173 días en los tratados con brivudina frente a 164 días en los del grupo del aciclovir, ni en el porcentaje de pacientes que refirieron episodios de dolor irregular (80,6% frente a 80,4%)⁴. Este ensayo presenta claros defectos metodológicos tanto por la definición de la neuralgia postherpética como por la forma y los intervalos de tiempo en que se evaluó la misma.

En un ensayo no publicado, citado en una revisión sobre el tratamiento del herpes zóster por los autores de los anteriores ensayos, se comparó la brivudina 125 mg al día frente al famciclovir 250 mg tres veces al día durante 7 días en 2.027 pacientes inmunocompetentes mayores de 50 años. En el mismo, se afirma que no se encontraron diferencias significativas entre ambos tratamientos en el tiempo transcurrido hasta la última erupción vesicular, hasta la formación de la última costra o hasta la eliminación de las mismas. La incidencia de neuralgia postherpética, definida como dolor de intensidad al menos moderada a los tres meses de haber realizado el tratamiento fue, del 11,1% en los pacientes tratados con brivudina y del 9,2% de los tratados con famciclovir (OR=1,23, IC 95% 0,92-1,65)⁵. Es destacable que según algunos autores, la dosis usada del famciclovir es dudoso que sea tan adecuada como la de 500 mg / 8 horas⁶.

Posología y forma de administración

Debe administrarse un comprimido de 125 mg una vez al día durante 7 días. El tratamiento debe iniciarse lo antes posible, preferentemente dentro de las 72 horas siguientes a la aparición de las primeras manifestaciones cutáneas (inicio del rash) o 48 horas desde la aparición de la primera vesícula.

Después de un primer ciclo de tratamiento (7 días) no debe seguirse un nuevo ciclo.

No se debe utilizar en pacientes inmunodeprimidos².

Reacciones Adversas

La reacción adversa más frecuente son las náuseas (2,1%).

Otras reacciones adversas poco frecuentes (0,1-1%) fueron: alteraciones hematológicas (granulopenia, anemia, linfocitosis, monocitosis y eosinofilia), anorexia, insomnio, cefaleas, mareos, vértigos, prurito, rash eritematoso, astenia y fatiga, hígado graso y aumento de las enzimas hepáticas².

Contraindicaciones y precauciones²

La brivudina está contraindicada en caso de hipersensibilidad a éste fármaco o alguno de sus excipientes.

No se disponen de datos sobre su uso en niños, lactantes o embarazadas, por lo que no se deben utilizar en estas poblaciones.

No se debe administrar concomitantemente con 5-fluorouracilo (u otras 5-fluoropirimidinas como tegafur o floxuridina) por el aumento de la toxicidad debida a la inhibición enzimática. Se debe respetar un intervalo de al menos 4 semanas.

No debe administrarse si las manifestaciones cutáneas están ya totalmente desarrolladas y se debe tener precaución en pacientes con enfermedades hepáticas proliferativas como la hepatitis.

Conclusiones

El tratamiento antiviral en la fase inicial del herpes zóster, 72 primeras horas desde las primeras manifestaciones cutáneas, ha demostrado ser eficaz en la disminución de las complicaciones asociadas especialmente en adultos inmunodeprimidos y mayores de 50 años^{6,7}.

La brivudina es un antiviral que presenta muy pocos estudios de evaluación de su eficacia y seguridad. Los escasos

datos aportados, la dudosa significación clínica de alguna de las variables medidas y la poca calidad metodológica de los ensayos, no permiten concluir que se obtenga un mayor beneficio frente a otros antivirales en variables relevantes como la disminución de la duración del dolor postherpético, evitar la aparición de la neuralgia postherpética o las complicaciones oftálmicas. Presenta una frecuencia y gravedad de efectos adversos similar a los tratamientos con los que se comparó.

ESPECIALIDADES COMERCIALIZADAS CON BRIVUDINA

Nombre Registrado	Presentación	Precio (€)
Nervinex®	125 mg 7 comp	126,43
Nervol®	125 mg 7 comp	126,43
Zostydol®	125 mg 7 comp	126,43

Principio Activo	Dosis Diaria Definida (DDD*)	Coste Tratamiento Día de la DDD (€)
Brivudina	125 mg	18,06
Aciclovir	4.000 mg	15,43
Famciclovir	750 mg	20,59
Valaciclovir	3.000 mg	17,63-18,06

TIPO	CLASIFICACIÓN DEL POTENCIAL TERAPÉUTICO
C	NULA O MUY PEQUEÑA MEJORA TERAPÉUTICA

BIBLIOGRAFÍA

1. Andrei G et al. Comparative activity of selected antiviral compounds against clinical isolates of varicella-zoster virus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995;14: 318-29.
2. Ficha técnica de Nervol, Laboratorios Berlin Chemie AG.
3. Wassilew SW et al. Oral brivudin in comparison with acyclovir for improved therapy of herpes zoster in immunocompetent patients: results of a randomized, double blind, multicentered study. *Antiviral Research* 2003; 59 (Suppl 1): 49-56.
4. Wassilew SW et al. Oral brivudin in comparison with acyclovir for herpes zoster survey study on postherpetic neuralgia. *Antiviral Research* 2003; 59 (Suppl 1): 57-60.
5. Lillie HM and Wassilew SW. The role of antivirals in the management of neuropathic pain in the older patient with herpes zoster. *Drug Aging* 2003; 20 (8): 561-70.
6. Vicente D, Cilla G y Pérez-Trallero E. Tratamiento del Herpes Zoster. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2003; 27: 81-89.
7. Johnson RW. Consequences and management of pain in herpes zoster. *J Infect Dis* 2002; 186 (Suppl 1): 83-90

Información:

Servicio de Prestaciones Farmacéuticas
Pza. de la Paz, s/n, 4ª planta
31002 PAMPLONA
Tel.: 848 429 047
Fax: 848 429 010
<http://www.navarra.es/salud/publicaciones>



Servicio Navarro de Salud
Osasunbidea

Servicio de Prestaciones Farmacéuticas