

Nuevos principios activos

Cuesta Terán MT *
Martínez de la Gándara M **

BARNIDIPINO

LIBRADIN 10	10 mg 28 comp	PVP: 2.850	Andrómaco, S.A.
LIBRADIN 20	20 mg 28 comp	PVP: 4.560	
VASEXTEN 10	10 mg 28 comp	PVP: 2.850	Yamanouchi Pharma, S.A
VASEXTEN 20	20 mg 28 comp	PVP: 4.560	

Con receta médica. Aportación reducida
Grupo terapéutico: C01D2.
Potencial terapéutico: C.

El *barnidipino* es el undécimo antagonista del calcio perteneciente al grupo de las dihidropiridinas autorizado en nuestro país, que se caracteriza por una alta potencia, lento comienzo de acción pero de una duración prolongada.

Se encuentra indicado en hipertensión esencial de leve a moderada.

Como todos los antagonistas del calcio, bloquea selectivamente los canales del calcio de las células del músculo liso de la pared vascular produciendo vasodilatación con lo que se reduce la resistencia vascular periférica dando lugar a una disminución de la presión arterial.

Se absorbe bien a través del tracto gastrointestinal sufriendo un extenso efecto de primer paso con una biodisponibilidad absoluta muy baja (1,1%) y alta unión a proteínas plasmáticas (92-98%), alcanzando la C_{max} a las 5-6 horas de su administración. Se cree que se metaboliza a través de isoenzimas del grupo CYP3A excretándose en heces y orina con una semivida de eliminación de 20 horas. Se ha detectado en leche materna.

La dosis inicial recomendada es de 10 mg/día pudiendo aumentar hasta 20 mg/día en caso necesario salvo en pacientes con insuficiencia renal leve-moderada. Este aumento sólo se debe realizar después de un mínimo de 3-6 semanas de tratamiento.

El *barnidipino* se estudió en dos ensayos clínicos doble-ciego y controlados con placebo:

- el primero fue un ensayo de búsqueda de dosis e incluyó un total de 190 pacientes con hiperten-

sión arterial (HTA) leve-moderada tratados con 10 y 20 mg/día de *barnidipino* que, después de 6 semanas alcanzaron reducciones de la presión arterial de hasta 8,5 mmHg (44% con 10 mg y 49% con 20 mg) que se mantuvieron a las 12 semanas y después de un seguimiento de tres años.

- el segundo estudio fue cruzado en 20 pacientes obteniéndose reducciones significativas de la presión arterial, tanto de día como de noche, en el grupo tratado con *barnidipino*.

En cuanto a estudios controlados el *barnidipino* se ha comparado con otros antagonistas del calcio y otros antihipertensivos:

- Con antagonistas del calcio.— se han realizado dos ensayos clínicos europeos multicéntricos, randomizados, doble-ciego, de 12 semanas de duración en pacientes con HTA leve-moderada. El primero se trataron 46 pacientes con nitrendipino (10-20 mg/día) vs 96 pacientes con *barnidipino* (10-20 mg/día) y el segundo incluyó 37 pacientes a los que se administró amlodipino (5-10 mg/día) y 79 pacientes con *barnidipino* (10-20 mg/día). En los dos estudios la eficacia de los fármacos, en términos de reducción de la presión arterial, fue similar aunque se obtuvo mejor tolerancia en los grupos tratados con *barnidipino* (menor incidencia de edemas, palpitaciones, rash y diarrea— éstas tres últimas en relación sólo con amlodipino).
- Frente a otros antihipertensivos.— se han realizado también dos estudios doble-ciego y randomizados. El primero también multicéntrico en 247 pacientes con HTA tratados con *barnidipino* (10-20 mg/día) frente a atenolol (50 mg/día) con una eficacia similar después de 6 semanas; el otro ensayo se realizó en 155 pacientes comparándose *barnidipino* (10-20 mg/día) vs enalapril (20 mg/día) con respuesta similar. En ambos ensayos se vio que cuando se asociaban los dos fármacos se obtenían mejores respuestas que en monoterapia.
- También hay un estudio comparativo doble-ciego, de 18 semanas de duración entre *barnidipino* (10-20 mg/día) vs hidroclorotiazida (12,5 mg-25 mg/día) en 315 ancianos con HTA leve-moderada con eficacia similar: 84% pacientes

(*) Dirección Gral. de Farmacia y PS.

(**) Agencia Española del Medicamento.
Mº de Sanidad y Consumo. Madrid.

con una reducción de la presión arterial diastólica de 14,5 mmHg en el grupo tratado con *barnidipino* vs 14,9 mmHg de los tratados con hidroclorotiazida, siendo la tolerancia similar.

Aunque hay varios estudios realizados con *barnidipino*, por el momento no se ha estudiado su impacto sobre la morbi-mortalidad cardiovascular aunque, estudios realizados con otras dihidropiridinas de acción prolongada presuponen efectos positivos similares.

En los ensayos *barnidipino* se ha mostrado un fármaco bien tolerado, siendo sus reacciones adversas más frecuentes (incidencia < 5%): dolor de cabeza, rubefacción, edema periférico, sedación y palpitaciones. Por el momento no ha aparecido taquicardia refleja, propia de los antagonistas del calcio.

Se encuentra contraindicado en casos de hipersensibilidad, insuficiencia hepática, angina de pecho inestable, infarto de miocardio agudo reciente (4 semanas), insuficiencia cardíaca no tratada o renal grave, niños menores de 18 años, uso concomitante con anti-proteasas, eritromicina, claritromicina, ketoconazol e itraconazol, y lactancia.

Se debe utilizar con precaución en insuficiencia renal leve-moderada, pacientes tratados con fármacos inotrópicos negativos y en insuficiencia ventricular izquierda; en el caso de embarazo sólo se utilizará si el beneficio justifica el posible riesgo.

En cuanto a interacciones se ha visto que aumentan su concentración la ciclosporina, cimetidina y alcohol y la disminuyen: fenitoina, carbamazepina y rifampicina.

COSTE TRATAMIENTO/DIA	Dosis (mg)	Pesetas
Barnidipino	10 - 20	102 - 163
Amlodipino	5 - 10	98 - 146
Nitrendipino	10 - 20	63 - 88
Enalapril	10 - 20	24 - 60
Atenolol	50 - 100	15 - 22

CONCLUSIONES

El *barnidipino* es otro antagonista del calcio con eficacia demostrada en el tratamiento de la hipertensión arterial y similar a los fármacos de su grupo. La ventaja es su lento comienzo de acción y efecto prolongado que permite una administración única diaria, como otras dihidropiridinas. Se le puede considerar un fármaco más dentro del ya amplio arsenal terapéutico para la hipertensión arterial.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Libradin[®] y Vasexten[®]. Ficha Técnica de la especialidad. AGEMED. M^o Sanidad y Consumo (2001).
- Malhotra HS, Plosker GL. Barnidipine. *Drugs* 2001; 61: 989-996.
- Korstanje C. Barnidipine, a long-acting slow onset calcium antagonist. *Int J Clin Pract Suppl* 2000; 114: 2-5.
- Spicker C. Efficacy and tolerability of once-dialy barnidipine in the clinical management of patients with mild to moderate essential hypertension. *Blood Press Suppl* 1998; 1: 15-21.
- Hart W, Holwerda NJ. Barnidipine, a novel calcium antagonist for once-dialy treatment of hypertension: a multicenter, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. Dutch Barnidipine Multicenter Study Group. *Cardiovasc Drugs Ther* 1997; 11: 637-643.

ETANERCEPT

ENBREL 25 mg 4 iny 1 ml PVL: 83.937 Wyeth Orfi, S.A.

Con receta médica. Uso Hospitalario.

Grupo terapéutico: V02A.

Potencial terapéutico: **B**.

El *etanercept* es un nuevo principio activo inmunomodulador inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF) que, junto al infliximab, representa una nueva vía farmacológica en el tratamiento de la artritis reumatoide. Se autoriza por procedimiento centralizado a través de la Agencia Europea del Medicamento en febrero del presente año.

Es el segundo inhibidor del factor de necrosis tumoral autorizado en reumatología perteneciente al grupo de «fármacos modificadores de la enfermedad». Este tipo de fármacos se caracterizan, a diferencia de los AINEs, de controlar los síntomas y retrasar la progresión de la enfermedad más que producir analgesia, entre ellos se citan: sulfasalazina, metotrexato, sales de oro y penicilamina, entre otros.

Es una proteína de fusión de 2 cadenas del receptor del TNF α p75 con la fracción Fc de la inmunoglobulina IgG₁ obtenida por técnicas de DNA recombinante.

Se encuentra indicado en el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) en adultos que no han respondido a otros tratamientos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, incluido el metotrexato o en aquellos en que éste último esté contraindicado. También está indicado en la artritis crónica juvenil poliarticular en niños de 4-17 años que no han respondido o esté contraindicado el metotrexato.

El TNF es una citoquina con múltiples efectos biológicos entre los que se cita su intervención en la patogénesis de la AR estimulando los fibroblastos sinoviales que producen colagenasa y otras metaloproteínas que destruyen la articulación. El *etanercept* se une de forma específica al TNF impidiendo su unión a los receptores de la membrana celular con lo que se inactiva biológicamente impidiéndose sus respuestas celulares.

A diferencia del infliximab que se administra por vía intravenosa, el *etanercept* se administra vía subcutánea absorbiéndose lentamente (C_{máx} a las 48h) con una biodisponibilidad del 76%; se desconoce donde se metaboliza excretándose en orina, presentando una semivida larga de 70 horas (5 días).

La dosis en adultos es de 25 mg dos veces por semana y en niños y adolescentes es de 0,4 mg/kg (hasta máximo de 25 mg) dos veces por semana con un intervalo de dosis de 3-4 días. La respuesta clínica se obtiene a las 1-2 semanas de iniciar el tratamiento y si éste se interrumpe los síntomas revierten durante el primer mes.

El desarrollo clínico de *etanercept* incluye 4 estudios en un total de 973 pacientes con AR activa que no han respondido a otros tratamientos con fármacos modificadores de la enfermedad, un estudio asociado a metotrexato (MTX) en 89 pacientes con la misma patología y otro ensayo en 69 niños con AR juvenil. Todos los estudios son en fase II o III con diseño multicéntrico, randomizado, doble-ciego y controlados con placebo. La principal variable de eficacia fue el criterio establecido por el «American College of Rheumatology» (ACR) que incluye diferentes parámetros tales como: número de articulaciones doloridas o inflamadas, valoración del dolor del propio paciente y discapacidad del mismo; este criterio se mide en tres niveles - 20,50 y 70- según el porcentaje de mejoría clínica y analítica medida en intervalos de 3 y 6 meses.

En el ensayo que incluyó 234 pacientes quedó demostrada la eficacia del *etanercept* (E) frente al placebo (P):

ACR 20.-	a los 3 meses: 62% (E) vs 23% (P) a los 6 meses: 59% (E) vs 11% (P)
ACR 50.-	a los 3 meses: 41% (E) vs 8% (P) a los 6 meses: 40% (E) vs 5% (P)
ACR 70.-	a los 3 meses: 15% (E) vs 4% (P) a los 6 meses: 15% (E) vs 1% (P)

así como en el estudio con MTX se obtuvieron mejores resultados cuando éste se asoció a *etanercept*. Los efectos se vieron a las 1-2 semanas de tratamiento alcanzando su máximo a los 1-3 meses, aunque revirtieron al interrumpir el tratamiento; se hizo un segui-

miento de hasta 2 años sin haber datos en tratamientos mas prolongados. También se obtuvieron buenos resultados en el estudio de la AR juvenil refractaria a MTX con rebrote del 28% en el grupo tratado con *etanercept* vs 81% en el grupo tratado con placebo.

Sólo hay un estudio comparativo con MTX, multicéntrico, randomizado y doble-ciego, en un total de 632 pacientes con AR en su fase inicial no tratados previamente con MTX; a los seis meses los pacientes tratados con *etanercept* experimentaron una mejoría clínica en la actividad de la enfermedad según ACR reduciéndose los signos y síntomas artríticos con una mayor protección sobre la erosión ósea que el grupo tratado sólo con MTX (incremento en la escala de erosión ósea de 0.3 en algunos de *etanercept* vs 0.68 en el grupo placebo).

En un principio en los ensayos clínicos realizados el *etanercept* demostró ser un fármaco bien tolerado con reacciones adversas leves en el lugar de inyección e infecciones en el tracto respiratorio superior; sin embargo en el periodo de postcomercialización han aparecido infrecuentes pero graves reacciones adversas: alteraciones hematológicas (anemia aplásica y pancitopenia) y alteraciones de desmielinización (neurológicas) que le hace ser un fármaco que requiere unas medidas especiales de uso. Por el momento no han aparecido efectos importantes en el sistema inmune, que son esperables por su mecanismo de acción (aparición de infecciones y tumores).

Se encuentra contraindicado en caso de hipersensibilidad, sepsis o riesgo de sepsis y en infecciones activas (incluyendo las crónicas y las localizadas). Se debe tener precaución en caso de antecedentes de discrasias sanguíneas o enfermedades desmielinizantes (esclerosis múltiple o neuritis óptica); en embarazo y lactancia se aconseja no utilizarlo debido a la ausencia de datos.

Aunque no hay estudios sobre interacciones se ha observado que no interacciona con glucocorticoides ni con salicilatos, AINEs, analgésicos o metotrexato. Por otro lado, aunque no hay datos disponibles, no se recomienda su utilización con vacunas vivas ya que se puede alterar la respuesta inmune celular.

COSTE TRATAMIENTO/ 8 SEMANAS (*)	Dosis	Pesetas
Etanercept	50 mg /semana	335.748
Infliximab	3 mg/kg/8semanas (***)	190.082
Metotrexato (**)	7,5 - 15 mg/semana	297 - 593

(*)= Intervalo de comparación de costes.

(**)= a PVP por ser de prescripción normal; los otros dos son a PVL por ser de uso hospitalario.

(***)= Dosis de mantenimiento.

CONCLUSIONES

El *etanercept*, junto al infliximab al inhibir el TNF (que es un mediador de los procesos inflamatorios articulares) suponen una nueva vía farmacológica en el tratamiento de la artritis reumatoide activa, y por ello se le puede considerar una innovación importante.

Las graves, aunque infrecuentes, reacciones adversas aparecidas en la experiencia postcomercialización además de limitar su uso sólo en casos resistentes a otros antirreumáticos modificadores de la enfermedad, plantean dudas del definitivo papel de este tipo de fármacos en el tratamiento de la artritis reumatoide. Sin embargo se espera que su utilización a largo plazo despejará estas dudas.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

— Enbrel[®]. Ficha Técnica de la especialidad . The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products

(EMA). Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). European Public Assessment Report (EPAR): Enbrel[®]. <http://www.eudra.org/emea.html>.

- *Drugdex Drug Evaluations*: Etanercept. Micromedex[®] Healthcare Series. Vol. 109 (2001).
- Jarvis B, Faulds D. Etanercept.: a review of its use in rheumatoid arthritis. *Drugs* 1999; 57: 945-966.
- Bathon JM, Martin R, Fleischmann RM et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *New Engl J Med* 2000; 343: 1586-1593.
- Anon. Drugs for rheumatoid arthritis. *Med Lett Drugs Ther* 2000; 42: 57-64.
- Luong BT, Chong BS, Lowder DM. Treatment options for rheumatoid arthritis: celecoxib, leflunomide, etanercept and infliximab. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 743-760.