

Nuevos principios activos

Cuesta Terán MT¹
Martínez de la Gándara M²

DIACEREINA

| | | | | |
|----------|-------|----------|--------------|--------------|
| ARTRIZAN | 50 mg | 30 cáps. | PVP: 11,81 € | Lesvi, S.A. |
| GALAXDAR | 50 mg | 30 cáps. | PVP: 11,81 € | Lacer, S.A. |
| GLIZOLAN | 50 mg | 30 cáps. | PVP: 11,81 € | Madaus, S.A. |

Con receta médica. Aportación: 40%.
Grupo terapéutico: M01A1.
Potencial terapéutico: C.

La *diacereina* es un nuevo antiinflamatorio-anti-reumático (AINE) inhibidor de la interleukina-1 (IL-1) que ha sido autorizado por procedimiento nacional. Es la forma acetilada del compuesto natural "reína" la cual es de tipo antraquinónico.

Se encuentra indicada en el tratamiento sintomático de la artrosis.

Actúa inhibiendo la producción de IL-1 (citoquina pro-inflamatoria clave que interviene en determinadas respuestas celulares tipo inflamatorio, con un importante papel en la degradación del cartílago articular), sobre todo la tipo β ; también inhibe la producción y liberación de enzimas que degradan el cartílago (colagenasa y estromelisin).

La dosis habitual es de 50 mg 2 veces al día, no requiriéndose ajuste de dosis en mayores de 65 años ni en caso de insuficiencia hepática leve-moderada, aunque si debe reducirse a la mitad (50%) en caso de insuficiencia renal.

Tras la administración oral se desacetila convirtiéndose en su forma activa "reína" antes de penetrar en circulación sistémica, alcanzando posteriormente la $C_{máx}$ a las 1.8-2 horas de su administración. Presenta alta unión a proteínas plasmáticas (99%) y excreción vía renal, con una semivida de eliminación de 5-7 horas. Se caracteriza por presentar un lento inicio de acción aunque duradero (hasta 2 meses después de interrumpir el tratamiento).

El dossier clínico de eficacia incluye tres estudios, multicéntricos, aleatorizados, doble-ciego y controlados con placebo, con una duración y variable de eficacia principal diferente según el estudio:

- El primer estudio incluyó 484 pacientes con artrosis de rodilla tratados con diferentes dosificaciones (50, 100 y 150 mg/día) durante 16 semanas, siendo la principal variable de eficacia el AUC de la puntuación de dolor en movimiento por la EVA. Los mejores resultados, en términos de control del dolor, se obtuvieron con la dosis de 50 mg 2 veces al día.
- Otro estudio incluyó 183 pacientes con artrosis de rodilla o cadera tratados con *diacereina* (100 mg) o placebo asociados, los dos primeros meses a diclofenaco (100 mg), con una duración total de 8 meses, siendo la principal variable de eficacia la diferencia en la puntuación de dolor en movimiento por EVA con respecto a la basal. Se obtuvo mejor respuesta con el grupo tratado con *diacereina*; aunque la diferencia frente a placebo fue estadísticamente significativa parece no ser relevante desde el punto de vista clínico.
- El tercer estudio se realizó en 507 pacientes con osteoartritis de cadera tratados con *diacereina* (500 mg 2 veces día) o placebo durante tres años; la principal variable de eficacia fue la disminución del espacio articular (en porcentaje de pacientes que llegaron a una reducción de al menos 0.5 mm) con lo que se mide la progresión de la enfermedad. Los resultados obtenidos fueron superiores en el grupo tratado con *diacereina* 50.7% pacientes vs placebo 60.4%. Se retiraron mas pacientes del ensayo por reacciones adversas (25% *diacereina* vs 12% placebo).

También se ha realizado un ensayo clínico randomizado, doble-ciego y controlado con placebo en el que se ha comparado la *diacereina* (50 mg, 2 veces/día) con tenoxicam (20 mg/día) en 288 pacientes con osteoartritis de cadera durante un periodo de 8 semanas; el estudio se diseñó con cuatro brazos: *diacereina*, tenoxicam, *diacereina*+tenoxicam y placebo siendo las variables de eficacia la reducción del dolor severo y la mejoría funcional. Los resultados obtenidos mostraron que no había interacción entre

¹ Dirección General Farmacia y PS.

² Agencia Española Medicamento y PS (AGEMED).
M.º Sanidad y Consumo.

ambos fármacos y que la eficacia de ambos fue superior a placebo tanto en monoterapia o asociados entre sí; sin embargo el comienzo de efecto fue rápido en los tratados con tenoxicam (2 semanas) comparado con la *diacereina* (6 semanas) con una incidencia diarrea superior en el caso de la *diacereina* (37% vs 3.5%).

Se encuentra contraindicada en caso de hipersensibilidad, insuficiencia renal o hepática graves, enfermedad inflamatoria intestinal, obstrucción/pseudoobstrucción intestinal, niños, embarazo y lactancia, debiendo utilizarse con precaución en caso de insuficiencia renal moderada.

Los estudios de interacciones sólo han mostrado un descenso de la absorción de la *diacereina* en caso de administración simultánea de antiácidos derivados de magnesio, aluminio y calcio, por lo que deben espaciarse, por lo menos, 2 horas entre ambos fármacos.

| COSTE TRATAMIENTO/DÍA | Dosis | Euros |
|-----------------------|------------------|-------------|
| Diacereina | 50 mg / 12 h | 0,79 |
| Diflunisal | 500 mg / 12 h | 0,45 |
| Fosfosal | 1.200 - 3.600 mg | 0,25 - 0,74 |

CONCLUSIONES

La *diacereina* es un nuevo principio activo que ha demostrado una eficacia frente a placebo en el tratamiento de la artrosis, aunque en los ensayos clínicos hubo una tasa elevada de abandonos debido principalmente a la diarrea. Su experiencia clínica es limitada y la ausencia de estudios comparativos impide conocer su lugar en el tratamiento de la artrosis.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- Artrizan®, Galaxdar®, Glizolan®. Ficha Técnica de la especialidad e Informe de Evaluación. AGE-MED. Mº Sanidad y Consumo. 2003.
- *Drugdex® Drug Evaluations*:. Diacerein. Micromedex® Healthcare Series. Vol. 117 (2003).
- Pelletier JP, Yaron M, Haraoui B et al. Efficacy and safety of diacerein in osteoarthritis of the knee: a double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2339-2348.

- Marcolongo R, Fioravanti A, Adami S et al. Efficacy and tolerability of diacerein in the treatment of osteoarthritis. *Curr Ther Res* 1998; 43: 878 - 887.

MANIDIPINO

ARTEDIL 10 mg 28 comp. PVP: 16,08 € Chiesi España, S.A.
20 mg 28 comp. PVP: 25,74 €

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

El *manidipino* es un nuevo antagonista del calcio de "segunda generación" que ha sido autorizado por procedimiento europeo de reconocimiento mutuo, siendo Italia el país de referencia. Pertenece al grupo de dihidropiridinas estando muy relacionada químicamente con el nifedipino.

Se encuentra aprobado para el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) esencial leve a moderada.

Su mecanismo de acción como antihipertensivo es similar al resto de los antagonistas del calcio (bloqueo de los canales del calcio voltaje-dependientes), con la peculiaridad de presentar una selectividad vascular sobre la zona renal que le hace tener una actividad farmacodinámica beneficiosa sobre la función renal (aumento flujo sanguíneo renal, reducción de la resistencia vascular de las arteriolas glomerulares aferentes y eferentes y, como consecuencia disminución de la presión intraglomerular); asimismo también presenta propiedades diuréticas ya que inhibe la reabsorción de sodio y agua a nivel tubular.

Las principales características del *manidipino* son su larga duración de acción y su mayor potencia comparadas con otros antagonistas del calcio (nifedipino, nicardipino, entre otros) debido tanto a sus características farmacocinéticas como a su elevada afinidad por el lugar de unión al receptor.

Después de la administración oral alcanza la C_{máx} a las 2-3.5 horas con alta unión a proteínas plasmáticas (99%) y efecto de primer paso. Se distribuye ampliamente por los tejidos siendo metabolizado a nivel hepático con eliminación biliar (63%) y

algo renal (31%), siendo su semivida de eliminación de 5-8 horas.

La dosis inicial es de 10 mg/día pudiendo incrementarse a las 2-4 semanas hasta 20 mg/día; en ancianos, insuficiencia renal leve o disfunción hepática moderada se reducirá la dosis a la mitad (10 mg/día).

El dossier clínico de eficacia del *manidipino* incluye un total de 24 ensayos clínicos realizados en 2982 pacientes con HTA leve-moderada siendo la variable principal de eficacia la reducción en la presión arterial (PAS) a valores de 90 mmHg o una reducción de al menos 10 mmHg. De estos estudios cabe destacar 2 controlados con placebo (duración 4 y 8 semanas) y 8 controlados con fármaco activo (comparativos con amlodipino, enalapril, nifedipino, nicardipino o delapril) con una duración que osciló entre 4-8 semanas; la mayoría de estos estudios fueron diseñados doble-ciego, randomizados y en grupo paralelo. Los resultados mostraron una eficacia similar del *manidipino* frente al control, en relación a la reducción, de la HTA:

- *Manidipino* 15/11 mmHg vs amlodipino 17/12 mmHg (a las 8 semanas)
- *Manidipino* 15/11 mmHg vs enalapril 15/10 mmHg (a las 24 horas)
- *Manidipino* 24/12 mmHg vs nifedipino 29/13 mmHg (a las 8 semanas).

En un estudio (randomizado, doble-ciego) en el que analizó el efecto sobre los niveles plasmáticos de noradrenalina de 4 dihidropiridinas (amlodipino, felodipino, lacidipino y *manidipino*) en 60 pacientes hipertensos tratados durante 24 semanas; con todos se obtuvieron niveles similares en cuanto a reducción de la presión arterial, solamente hubo incremento del ritmo cardíaco en los pacientes tratados con felodipino (3.1 latidos/minuto).

El perfil de tolerancia es similar a los fármacos del grupo, siendo sus reacciones adversas más frecuentes las dependientes de dosis, citándose los trastornos cardiovasculares (sofocos, edema, palpitaciones) y los trastornos del sistema nervioso (dolor de cabeza, vértigo y mareo).

Se encuentra contraindicado en hipersensibilidad a dihidropiridinas, insuficiencia renal grave, insuficiencia hepática moderada-grave y administración simultánea de inhibidores del CYP 3A4 (antiprotea-

sas, cimetidina, ketoconazol, etc.) o inductores de CYP 3A4 (fenitoina, carbamazepina, fenobarbital, etc.).

En relación a las interacciones, al igual que otras dihidropiridinas, su efecto se potencia si se administra junto a otros antihipertensivos (diuréticos, beta-bloqueantes, etc.) y el alcohol. Se potencian sus niveles plasmáticos en caso de administración simultánea con inhibidores o inductores del CYP 3A4.

| COSTE TRATAMIENTO/DÍA | Dosis (mg) | Euros |
|-----------------------|------------|-------------|
| Manidipino | 10 - 20 | 0,57 - 0,92 |
| Amlodipino | 5 - 10 | 0,59 - 0,88 |
| Nifedipino | 40 - 120 | 0,14 - 1,45 |
| Enalapril | 10 - 20 | 0,22 - 0,33 |
| Atenolol | 50 - 100 | 0,09 - 0,13 |

CONCLUSIONES

El *manidipino* es el duodécimo antagonista del calcio derivado de dihidropiridina que se autoriza en nuestro país. Ha demostrado ampliamente su eficacia en el tratamiento de la HTA; sin embargo los estudios realizados hasta el momento y comparativos con fármacos de su grupo han demostrado una eficacia similar sin evidenciarse clínicamente las ventajas teóricas que presenta (mayor duración de acción y potencia y efecto renal). Por ello, hasta que no se disponga de mas experiencia clínica que pudiera evidenciar estas ventajas, sólo se le puede considerar un fármaco mas en el tratamiento de esta patología.

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- Artedil®. Ficha Técnica de la especialidad e Informe de Evaluación. AGEMED. Mº Sanidad y Consumo. 2003.
- *Drugdex® Drug Evaluations*:. Manidipine. Micro-medex® Healthcare Series. Vol. 118 (2003).
- Nishikawa T, Omura M, Iizuka T, Chiba S. Effect of manidipine chloride on various aspects of endocrine function, including plasma levels of endothe-

lin-1 human atrial natriuretic peptide, in patients with essential hypertension. *Clin Ther* 1996; 18: 680-686.

- Takabatake T, Ohta H, Sasaki et al. Renal effects of manidipine hydrochloride. A new calcium antagonist in hypertensive patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 45: 321-325.