

TERAPÉUTICA INTERNACIONAL

Información elaborada por CINIME. Servicio de Información de Medicamentos.
Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid

Infliximab (Remicade®) **Laboratorio Centocor**

Comercializado en Estados Unidos.
Presentación: vial inyectable con 100 mg.

El infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico hombre-ratón de subclase IgG1 contra el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) (1-4). El desarrollo de técnicas de DNA recombinante ha hecho posible combinar la región variable de anticuerpos monoclonales de ratón con las regiones constantes de anticuerpos monoclonales humanos para generar moléculas quiméricas. Los genes reconstruidos son después transfectados en líneas celulares de mieloma de ratón u otros cultivos celulares, donde codifican la síntesis y secreción de grandes cantidades de anticuerpos que pueden ser menos inmunogénicos en humanos que el anticuerpo monoclonal de ratón intacto (5, 6). El infliximab está compuesto de la región variable de un anticuerpo monoclonal de ratón de elevada afinidad contra el TNF α humano, combinada con regiones constantes κ de las cadenas ligeras y pesadas de la IgG1 humana (2, 3).

El TNF α es una citocina proinflamatoria e inmunoreguladora que cuando se sobreexpresa media la inflamación crónica en enfermedades como enfermedad de Crohn y artritis reumatoide. El mecanismo de acción del infliximab no se conoce por completo; neutraliza la actividad biológica del TNF α al unirse con elevada afinidad y especificidad al TNF α en la membrana celular y en el suero e inhibir la unión a sus receptores (1, 3, 4). Además, las células que expresan el TNF α unido a la membrana pueden ser lisadas «in vitro» por el complejo o por células efectoras cuando se une el infliximab e «in vivo» forma complejos estables con el TNF α humano, un proceso que ocurre paralelamente a la pérdida de bioactividad del TNF α (4).

Está indicado en el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave para la reducción de los signos y síntomas en pacientes con una respuesta inadecuada a la terapia convencional y en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante para reducir el número de fistulas enterocutáneas abiertas (7-9). Se está investigando para el tratamiento de la ar-

tritis reumatoide, donde presumiblemente será aprobado en Estados Unidos a finales de este año para la enfermedad refractoria (9-11) y también se está investigando en pacientes con infección por VIH en combinación con IL-2 para evaluar si puede contrarrestar los efectos secundarios de ésta (12).

El comienzo de la acción del fármaco en la enfermedad de Crohn y en la artritis reumatoide se ha producido en una a dos semanas y en tres a siete días, respectivamente, tras una infusión intravenosa. La duración de la acción ha sido de doce a cuarenta y ocho semanas tras una infusión en la enfermedad de Crohn y de seis a doce semanas para dosis múltiples en la artritis reumatoide. Después de una infusión única de 5 mg/kg el infliximab presenta una semivida de eliminación de alrededor de diez días. Se desconoce cómo se metaboliza y excreta (4, 9, 13).

Para investigar la seguridad y eficacia del fármaco en pacientes con enfermedad de Crohn activa se han realizado algunos estudios no controlados, en los cuales la mayoría de los pacientes (refractarios a prednisona) mostraron respuesta clínica, definida como una reducción significativa del índice de actividad de enfermedad de Crohn (CDAI) en las cuatro semanas posteriores a una única infusión y también se produjeron reuniones clínicas (2, 3) y un ensayo clínico en fase III aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo en 108 pacientes con enfermedad de moderada a grave (CDAI entre 220 y 400), resistentes a la terapia convencional (que hubieran recibido cualquiera de los siguientes medicamentos: mesalazina, corticosteroides y mercaptopurina o azatioprina), administrando una infusión i.v. única de placebo o infliximab a dosis de 5, 10 ó 20 mg/kg. De los pacientes que recibieron 5 mg/kg, el 81% mostró respuesta clínica a las cuatro semanas, comparado con el 17% en el grupo que recibió placebo. La respuesta clínica (variable principal del ensayo) se definió como una reducción de 70 puntos o más en el CDAI. Además, el 48% de los pacientes que recibió esa dosis entró en remisión, comparado con el 4% en el grupo que recibió placebo. Se definió remisión clínica como un CDAI menor de 150. Después de doce semanas el 48% de los pacientes todavía mostraría respuesta clínica. La mayoría de los pacientes de este ensayo continuaron recibiendo la medicación previa (1).

También se ha evaluado la eficacia y seguridad del fármaco en pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante en un ensayo en fase III aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, realizado en 94 pacientes, comparando tres dosis de placebo o infliximab (5 ó 10 mg/kg) en las semanas cero, dos y seis. Con la dosis de 5 mg/kg el 68% de los pacientes mostró una reducción $\geq 50\%$ del número de fístulas abiertas, comparado con el 26% en el grupo tratado con placebo (13).

En varios ensayos clínicos controlados, una única infusión de infliximab ha mostrado que mejora la artritis reumatoide refractaria y que repetidas infusiones son eficaces como terapia de mantenimiento (14-16), pero para evaluar la eficacia del fármaco a largo plazo se necesitan los resultados de ensayos clínicos más amplios como el ATTRACT (*anti-TNF Trial in Rheumatoide Arthritis with Concomitant Therapy*), ensayo en fase III de treinta meses de duración que evalúa la eficacia a lo largo de treinta semanas tras tratamiento con una combinación de infliximab y metotrexato o metotrexato y placebo. En este ensayo, que se está realizando actualmente, se han observado consistentes beneficios con infliximab (9, 10).

Respecto a otros posibles usos terapéuticos, existen algunos estudios publicados: en leucemia de células peludas, estudio realizado con anticuerpo monoclonal de ratón y que sugiere realizar estudios con infliximab (17); en sepsis grave donde no se ha demostrado beneficio (18) y en esclerosis múltiple, donde ha demostrado efectos desfavorables y no se recomienda (19).

El infliximab generalmente es bien tolerado. Las reacciones adversas más frecuentes han sido el dolor de cabeza y las náuseas. Las causas más comunes para interrumpir el tratamiento son las infecciones y las reacciones relacionadas con la infusión. Estas últimas se han descrito con fiebre o escalofríos, urticaria, dolor en el pecho, distrés e hipotensión. No está claro si el uso a largo plazo puede incrementar la incidencia de otras enfermedades autoinmunes, de infecciones o de procesos malignos. Con infliximab se ha descrito desarrollo de anticuerpos humanos antiquméricos (HACA), anticuerpos antinucleares, síndrome que se asemeja al lupus y trastornos linfoproliferativos. Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al producto o a cualquier otra proteína de origen murino (4, 13).

La dosis recomendada de infliximab en la enfermedad de Crohn es de 5 mg/kg de peso corporal administrados en infusión intravenosa. En pacientes con enfermedad fistulizante una dosis inicial de 5 mg/kg debe ir seguida de otra dosis de 5 mg/kg a las dos y seis semanas tras la primera infusión. No se ha establecido eficacia y seguridad en niños de cero a diecisiete años (4, 9). En artritis reumatoide no está claro cual es la dosis óptima; en los estudios disponibles dosis de 10 mg/kg han sido eficaces (9).

Aunque no se han realizado estudios específicos de interacciones con otros medicamentos, no se han descrito interacciones con medicamentos utilizados en la enfermedad de Crohn, incluyendo antibióticos, antivira-

les, corticosteroides, 6-mercaptopurina/azatioprina y aminosalicilatos, si bien en los ensayos clínicos los pacientes que recibieron inmunosupresores experimentaron menos reacciones adversas relacionadas con la infusión (4).

La dosis de infliximab se diluye en 250 mg de cloruro de sodio al 0,9% para infusión; el fabricante recomienda que la concentración de la infusión esté entre 0,4 y 4 mg/ml. La infusión debe comenzar dentro de las tres horas siguientes a la preparación y debe tener una duración no inferior a las dos horas. No se recomienda utilizar bolsas ni sistemas de PVC (4).

El infliximab constituye una nueva opción terapéutica y es el primero de una nueva clase de bloqueantes del TNF α . Aunque ha mostrado mejorar de forma evidente la sintomatología de la enfermedad de Crohn, es necesario evaluar su seguridad y eficacia a lo largo plazo y dilucidar aspectos como mecanismo de acción e identificación de respondedores y no respondedores. Su papel en la terapia vendrá también determinado por la comparación con otros fármacos que neutralizan la actividad del TNF α , como el CDP-571 o el etanercept, que en teoría pueden ser menos inmunogénicos y con otras estrategias de intervención, a nivel de transcripción, síntesis y liberación del TNF α .

BIBLIOGRAFÍA

1. Targan SR, Hanauer SB, Van Deventer SIH, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor α for Crohn's disease. *N Engl J Med* 1997;337:1029-35.
2. Van Dullemen HM, Van Deventer SJH, Hommes DW, et al. Treatment of Crohn's disease with anti-tumor necrosis factor chimeric monoclonal antibody (cA2). *Gastroenterology* 1995;109:129-35.
3. Van Hogezaand RA, Verspaget HW. The future role of anti-tumor necrosis factor α products in the treatment of Crohn's disease. *Drugs* 1998;56:299-305.
4. Remicade (Summary of product characteristics). Malvern PA. Centocor Inc; 1998.
5. Zuckier LS, Rodríguez LD, Sharff MD. Immunologic and pharmacologic concepts of monoclonal antibodies. *Semin Nucl Med* 1989;19:166-86.
6. Khazacli MB, Corry RM, LoBuglio AF. Human immune response to monoclonal antibodies. *J Immunother* 1994;15:42-52.
7. Copia de la autorización de la especialidad por las autoridades sanitarias. Office of therapeutics research and review. Center for Biologics Evaluation and Research. Department of Health & Human Services. FDA, August 24; 1998.
8. Anónimo. *Scrip*; 1998;2378:20.
9. Drugdex® Editorial Staff. Drugdex® information system. En: Drug evaluation monograph of infliximab. Colorado: Micromedex Inc; 1999.
10. Anónimo. *Scrip*; 1998;2389:24.
11. Anónimo. *Med Lett Drugs Ther*; 1998;40.
12. Anónimo. *Scrip*; 1995;2065:22.

13. Anónimo. *Med Lett Drugs Ther*; 1999;41:19-20.
14. Elliot MJ, Maini RN, Feldmann M, et al. Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor α (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994;344:1105-10.
15. Elliot MJ, Maini RN, Feldmann M, et al. Repeated therapy with monoclonal antibody to tumour necrosis factor α (cA2) in patients with rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994;344:1125-7.
16. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:1552-63.
17. Huang D, Reittie JE, Stephens S, et al. Effects of anti-TNF monoclonal antibody infusion in patients with hairy cell leukaemia (abst). *Br J Haematol* 1992;81:231-4.
18. Clark MA, Plank LD, Connolly AB, et al. Effect of a chimeric antibody to tumor necrosis factor α on cytokine and physiologic responses in patients with severe sepsis: a randomized, clinical trial. *Crit Care Med* 1998;26:1650-9.
19. Van Oosten BW, Barkhof F, Truyen L, et al. Increased MRI activity and immune activation in two multiple sclerosis patients treated with the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody cA2 (abst). *Neurology* 1996;47:1531-4.

Sevelamer (Renagel®) Laboratorio Genzyme

Comercializado en Estados Unidos.

Presentación: envases con 200 cápsulas de 403 mg de clorhidrato.

El sevelamer es un captador de fosfato de tipo polimérico (1, 2). No contiene ni calcio ni aluminio. El polímero está constituido por grupos de aminas primarias derivadas también del hidrocloreuro de alilamina y por grupos entrecruzados que consisten en dos aminas secundarias derivadas también del hidrocloreuro de alilamina y una molécula de epíclorhidrina. Es hidrofílico, aunque, según el fabricante, insoluble en agua.

Las aminas se protonan en el intestino o interaccionan con las moléculas de fosfato mediante enlace iónico y enlace hidrógeno (1, 4). El fosfato dietético se une al sevelamer y es excretado en las heces. Aunque se une de manera preferencial a aniones trivalentes, como fosfato y citrato, también puede unirse a los ácidos biliares (4). Está indicado para la reducción del fósforo sérico en pacientes con insuficiencia renal avanzada. No se ha investigado seguridad y eficacia en pacientes que no están en hemodiálisis (2, 3).

Algunos estudios demuestran que no se absorbe sistémicamente, ya que se excreta casi totalmente por las heces, detectándose sólo cantidades traza en orina (1, 4, 5). En ratas y en voluntarios sanos se ha observado que produce una disminución dependiente de la dosis en la excreción urinaria de fósforo (4, 5) y un aumento en la

excreción fecal de fósforo (4), lo cual es indicativo de que capta el fósforo que se ingiere en la dieta e impide su absorción. La reducción del fósforo urinario se ha observado a los cinco días tras la administración oral. La reducción significativa del fósforo sérico se ha observado a las dos semanas de tratamiento (6).

La capacidad del sevelamer para disminuir el fósforo sérico en pacientes con insuficiencia renal avanzada sometidos a hemodiálisis se ha demostrado en tres estudios fase II y dos estudios fase III. En uno de los estudios fase II se muestra tan eficaz como los quelantes a base de calcio (6) y en el otro se observa que no incrementa el calcio sérico (7). Respecto a los estudios fase III, en uno no controlado realizado en 172 pacientes reduce el fósforo sérico sin incrementar el calcio sérico (8); el otro constituye el único estudio comparativo con la terapia estándar realizado hasta la fecha; se trata de un estudio cruzado con acetato de calcio realizado en 83 pacientes y muestra que la reducción del fósforo sérico es significativa y similar con ambos fármacos, pero la incidencia de hipercalcemia fue menor con sevelamer (5 vs 22%) (1, 2, 9).

También se ha investigado su capacidad para disminuir los niveles de colesterol total y de colesterol LDL sin afectar al colesterol HDL, pero para establecer sus posibles efectos hipolipemiantes se necesitan estudios prospectivos adecuados (3, 10).

Los efectos adversos del fármaco han sido similares a los descritos con placebo y acetato de calcio en los estudios clínicos. En otro estudio de cuarenta y cuatro semanas de duración realizado en 192 pacientes, efectos adversos posiblemente relacionados con el fármaco y no relacionados con la dosis, han sido náuseas, dispepsia, dolor abdominal, flatulencia, diarrea y estreñimiento (1, 2, 9).

Se encuentra contraindicado en hipofosfatemia, obstrucción intestinal e hipersensibilidad al medicamento (1, 2, 9).

La dosis inicial recomendada es de dos a cuatro cápsulas con cada comida, dependiendo de la gravedad de la hipofosfatemia. La dosis debe ajustarse de forma gradual con el objetivo de reducir el fósforo sérico hasta un nivel de 6 mg/dl o menor. Puede incrementarse o disminuirse en una cápsula por comida según sea necesario. La dosis media en los ensayos clínicos ha sido de tres a cuatro cápsulas por comida. La dosis diaria máxima estudiada es de 30 cápsulas (1, 2, 9).

En cuanto a interacciones con otros medicamentos, no se han realizado estudios en humanos. Existe la posibilidad de que por su unión al sevelamer pueda verse disminuida la biodisponibilidad de fármacos que se administren simultáneamente. Cualquier fármaco para el cual una alteración en el nivel plasmático pueda implicar un efecto clínico significativo debe administrarse al menos una hora antes o tres horas después del sevelamer. Se recomienda precaución en pacientes que estén en tratamiento con fármacos antiarrítmicos o anticonvulsivantes (1, 2).

El papel del sevelamer en la terapéutica por el momento no puede ser determinado, ya que los datos de

que se dispone son insuficientes. Al no contener ni calcio ni aluminio puede ser una alternativa racional a los quelantes del fosfato a base de calcio o aluminio para controlar la hiperfosfatemia en pacientes con insuficiencia renal avanzada, es decir, puede ser ventajoso en un grupo de pacientes intolerantes a la terapia convencional. No obstante, se necesitan estudios a largo plazo en pacientes que representen adecuadamente a la población diana de pacientes con insuficiencia renal avanzada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Drugdex® Editorial Staff. Drugdex® information system. En: Drug evaluation monograph of sevelamer. Colorado: Micromedex Inc; 1999.
2. Prod Info Renagel®. Gel Tex Pharmaceuticals Inc. Genzyme Corporation. USA; 1998.
3. Anónimo. *Scrip*; 1998;2299:16.
4. Burke SK, Slatopolsky EA, Goldberg DI, Renagel®, a novel calcium and aluminium-free phosphate binder, inhibits phosphate absorption in normal volunteers. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:1640-4.
5. Rosenbaum DP, Holmes-Farley SR, Mandeville WH, et al. Effect of Renagel®, a non-absorbable, cross-linked, polymeric phosphate binder, on urinary phosphorus excretion in rats. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:961-4.
6. Chertow GM, Burke SK, Lazarus JM, et al. Poly (allylamine hydrochloride) (RenaGel): a noncalcemic phosphate binder for the treatment of hyperphosphatemia in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997;29:66-71.
7. Goldberg DI, Dillon MA, Slatopolsky EA, et al. Effect of Renagel®, a non-absorbed, calcium-and aluminium-free phosphate binder, on serum phosphorus, calcium and intact parathyroid hormone in end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2303-10.
8. Slatopolsky EA, Burke SK, Dillon MA. Renagel®, a nonabsorbed calcium and aluminium-free phosphate binder, lowers serum phosphorus and parathyroid hormone. *Kidney Int* 1999;55:299-307.
9. Anónimo. *Scrip*; 1998;2244:13.
10. Wilkes BM, Reiner D, Kern M, et al. Simultaneous lowering of serum phosphorus and LDL-cholesterol by sevelamer hydrochloride (Renagel) in dialysis patients. *Clin Nephrol* 1998;50:381-6.

Etanercept (Enbrel®) Laboratorio Immunex

Comercializado en Estados Unidos.

Presentación: envases viales inyectables de 25 mg.

El etanercept es una proteína preparada mediante técnicas de ingeniería genética por fusión de dos cadenas del receptor recombinante humano del factor de necrosis tumoral α p75 con la fracción Fc de la inmunoglobulina humana IgG₁ (1, 2).

Está indicado en la reducción de los síntomas y signos de la artritis reumatoide activa, de moderada a grave, en pacientes que no responden adecuadamente a uno o más antirreumáticos modificadores de la enfermedad, puede usarse solo o en asociación con otros antirreumáticos (3-5). El etanercept se une específicamente al factor de necrosis tumoral, por lo que impide la unión de éste con los receptores de la membrana celular (1-5). El factor de necrosis tumoral es una citoquina que, entre otras acciones, interviene en la patogénesis de la artritis reumatoide estimulando los fibroblastos sinoviales (7-9) que producen colagenasa y otras metaloproteinasas que destruyen la articulación (1).

Debido a la diversidad de acciones del factor de necrosis tumoral, otras posibles indicaciones del etanercept, que se encuentran actualmente en investigación, son: artritis, reumatoide juvenil, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad inflamatoria intestinal, caquexia y enfermedad de Crohn. La investigación en shock séptico se abandonó por falta de eficacia (6).

El etanercept se utiliza en dosis de 25 mg dos veces por semana en inyección subcutánea (3-5, 8). Con una dosis única subcutánea de 25 mg se obtienen los niveles máximos en plasma a los tres días (4). La biodisponibilidad por vía subcutánea es del 58% (4). La vida media de eliminación del etanercept en plasma es de aproximadamente tres-cinco días (4, 5, 8).

El aclaramiento renal es de 89 ml/h. No se conoce el lugar donde se metaboliza. En inyección i.v. la concentración plasmática máxima se obtiene a las 0,8 horas (4).

El tiempo para la aparición de la respuesta clínica es de una-cuatro semanas (4). Los síntomas, por lo general, reaparecen en el mes siguiente a la suspensión del medicamento (8).

En un ensayo clínico de tres meses de duración de etanercept frente a placebo (9) el medicamento resultó seguro, bien tolerado y más eficaz que el placebo en la reducción de los síntomas inflamatorios de la artritis reumatoide. En otro ensayo clínico (2) de seis meses de duración se añadió etanercept o placebo al tratamiento con metotrexato en pacientes refractorios al tratamiento con éste; la asociación etanercept-metotrexato resultó bien tolerada y fue más eficaz que el metotrexato solo en cuanto a la mejoría de la actividad de la enfermedad según los criterios del American College of Rheumatology. Hasta la fecha no hay ensayos clínicos comparativos del etanercept con los tratamientos habituales.

El etanercept está contraindicado en caso de sepsis o riesgo de sepsis. Debe utilizarse con precaución en caso de antecedentes de asma, alergias en insuficiencia renal y en embarazo.

Los efectos adversos son generalmente poco importantes. En la tercera parte de los pacientes se han presentado reacciones cutáneas en el punto de inyección (2-4, 8).

Los pacientes tratados con etanercept han desarrollado marcadores de autoanticuerpos, pero no han desarrollado enfermedad autoinmune ni se han detectado anticuerpos neutralizadores de etanercept (1, 4, 8).

Aunque no hay datos disponibles, no se recomienda la utilización del etanercept con vacunas vivas, ya que puede alterar la respuesta inmune celular (3, 4).

Por el momento, el etanercept es una opción de tratamiento para pacientes con mala respuesta a uno o más modalidades de la enfermedad (5); para poder definir mejor su lugar en la terapéutica son necesarios estudios encaminados a comprobar si el etanercept puede retrasar la progresión de la enfermedad (8). Por otra parte deben continuarse los estudios de seguridad a largo plazo para comprobar si el etanercept puede tener influencias en el desarrollo de tumores o en la susceptibilidad a las infecciones (3).

BIBLIOGRAFÍA

1. O'Dell JR. Anticytokine therapy a new era in the treatment of rheumatoid arthritis? *N Engl J Med* 1999; 340:310-2.
2. Weinblatt ME, et al. A trial of etanercept a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999;340:253-9.
3. Anónimo. Etanercept marketed for moderate severe rheumatoid arthritis. *Am J Health-Syst Pharm* 1998;55:2593.
4. Anónimo. Etanercept (drug evaluation): Drugdex® information system. Denver, Colorado: Micromedex Inc. (la edición caduca el 30/6/99).
5. Anónimo. Etanercept. P&T Quick® information system. Denver, Colorado: Micromedex Inc. (la edición caduca el 30/6/99).
6. Anon. Etanercept. Pharmaproject CD. PBJ Publications Ltd, Richmond, Surrey UK; 1998.
7. Felson A, et al. Biological agents-is the promise realised? *Lancet* 1998;352(suppl IV):25.
8. Anónimo. Etanercept. *Med Lett Drugs Ther* 1999; 40:110-2.
9. Moreland LW. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N Engl J Med* 1997;337:141-7.