



## NOVETATS TERAPÈUTIQUES 2009 (I)

### Laura Diego

Centre d'Informació de Medicaments de Catalunya  
(CedimCat)

**Paraules clau: dabigatran, rivaroxaban, metilnaltrexona, droperidol**

### Introducció

Aquest butlletí és el primer de dos números on es fa un repàs d'algunes de les novetats terapèutiques més rellevants de l'any 2009. Aquesta anàlisi s'ha fet a partir d'una selecció dels nous medicaments comercialitzats al nostre entorn durant aquest any. L'objectiu no és revisar totes les novetats comercialitzades, sinó que s'han escollit aquelles que poden resultar més rellevants pel seu impacte potencial en la pràctica clínica, pels avantatges que suposen o per l'interès general que susciten. Cada monografia incorpora les característiques principals de cada medicament, una breu avaluació de l'evidència disponible en les indicacions aprovades així com els avantatges que podrien aportar respecte a les alternatives disponibles. No obstant això, no es tracta d'una revisió exhaustiva i, per aquest motiu, al final del document podreu trobar a la llista de referències bibliogràfiques una selecció de fonts recomanades marcades amb una R. Els medicaments que es tractaran en aquests dos números del BIT són els que es mostren a continuació:

Medicament	Nom comercial	Acció farmacològica / ús farmacològic
<b>Dabigatran</b>	Pradaxa®	Anticoagulant oral inhibidor directe de la trombina
<b>Rivaroxaban</b>	Xarelto®	Anticoagulant oral inhibidor directe del factor Xa
<b>Metilnaltrexona</b>	Relistor®	Laxant antagonista opioide
<b>Droperidol</b>	Xomolix®	Antiemètic antagonista dopaminèrgic
<b>Cilostazol</b>	Ekistol® Pletal®	Antiagregant plaquetari i vasodilatador inhibidor reversible de la fosfodiesterasa III

<b>Doripenem</b>	Doribax®	Antibiòtic β-lactàmic d'ampli espectre
<b>Etravirina</b>	Intelence®	Antiretroviral inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH-1 no anàleg de nucleòsid
<b>Lacosamida</b>	Vimpat®	Anticòmicial antagonista del receptor NMDA
<b>Ustekinumab</b>	Stelara®	Anticòs monoclonal humà inhibidor de la interleucina per al tractament de la psoriasi en plaques

### 1. Nous anticoagulants orals

Els anticoagulants tradicionals utilitzats en la profilaxi de la malaltia tromboembòlica presenten algunes limitacions, com un marge terapèutic estret, un gran potencial d'interaccions i una alta variabilitat interindividual que fa necessari el control de la coagulació. En aquest context, la comercialització aquest any de dos anticoagulants orals nous, el dabigatran i el rivaroxaban, ha generat grans expectatives sobre el paper real d'aquests antitrombòtics així com sobre l'impacte potencial que tindria en el sistema sanitari el reemplaçament de les cumarines en el tractament anticoagulant crònic i la consegüent desaparició dels controls de la coagulació pel laboratori. No obstant això, de moment el dabigatran i el rivaroxaban **només s'han autoritzat en la profilaxi del tromboembolisme venós després de l'artroplàstia de maluc i de genoll.**

#### 1.1 Dabigatran

El dabigatran (Pradaxa®) és un potent inhibidor directe i reversible de la trombina que actua interferint el pas de fibrinogen a fibrina en la cascada de la coagulació. S'ha aprovat en la prevenció primària del tromboembolisme venós en pacients adults sotmesos a cirurgia programada de reemplaçament total de maluc o genoll.<sup>1</sup> S'administra per via oral amb una dosi inicial de 110 mg/dia (d'1 a 4 hores després de la intervenció) i es recomana continuar amb 220 mg/dia durant 10 dies en l'artroplàstia de genoll i durant 28-35 dies en l'artroplàstia de maluc. Es requereix ajustar la dosi a 150 mg (inici amb 75 mg) en els pacients amb insuficiència renal moderada (Cl creatinina 30-50 mL/

min), els majors de 75 anys i els pacients en teràpia concomitant amb amiodarona.<sup>1</sup>

Pel que fa a l'eficàcia i la seguretat en la profilaxi del tromboembolisme venós, el dabigatran s'ha comparat amb l'enoxaparina en tres assajos clínics aleatoritzats de no-inferioritat (RE-NOVATE,<sup>2</sup> RE-MODEL<sup>3</sup> i RE-MOBILIZE<sup>4</sup>) en més de 8.000 pacients sotmesos a artroplàstia de maluc i de genoll. La variable principal d'eficàcia va ser la incidència de tromboembolismes venosos totals definits com a trombosi venosa profunda detectada venogràficament, embòlia pulmonar no letal i mortalitat per totes les causes durant el tractament.

L'evidència del dabigatran en aquesta indicació es basa fonamentalment en els estudis RE-NOVATE i RE-MODEL en què els pacients van rebre dabigatran oral en dosis diàries de 220 mg o 150 mg (iniciades amb la meitat de la dosi entre 1 i 4 hores després de la cirurgia), o 40 mg d'enoxaparina subcutània cada dia (iniciada la nit abans de la cirurgia) durant 28 a 35 dies en l'artroplàstia de maluc<sup>2</sup> i durant 6 a 10 dies en l'artroplàstia de genoll.<sup>3</sup> A l'estudi RE-NOVATE en artroplàstia de maluc ambdues dosis de dabigatran es van mostrar no inferiors a enoxaparina, i la incidència de tromboembolismes venosos totals va ser del 6,0% amb 220 mg de dabigatran (DAR: -0,7%, IC: 95% [-2,9 a 1,6]), del 8,6% amb 150 mg de dabigatran (DAR: 1,9%; IC: 95% [-0,6 a 4,4]) contra el 6,7% amb l'enoxaparina.<sup>2</sup> Aquests resultats es van confirmar en l'estudi RE-MODEL en artroplàstia de genoll, on la incidència de tromboembolismes venosos totals va ser del 36,4% amb 220 mg de dabigatran (DAR: -1,3%; IC: 95% [-7,3 a 4,6]), del 40,5% amb 150 mg de dabigatran (DAR: 2,8%; IC: 95% [3,1 a 8,7]) contra el 37,7% amb l'enoxaparina<sup>3</sup>. Al contrari, a l'estudi RE-MOBILIZE no es va establir la no-inferioritat de cap de les dues dosis de dabigatran quan es va comparar amb la pauta d'enoxaparina (30 mg/12 h) habitualment utilitzada als Estats Units<sup>4</sup>. Els estudis van mostrar una clara relació dosi-resposta amb una eficàcia superior amb la dosi de 220 mg, però també un lleuger increment en el risc de sagnat; en qualsevol cas, aquestes diferències no van ser significatives davant l'enoxaparina.<sup>5</sup> D'altra banda, una metaanàlisi posterior d'aquests tres estudis suggereix que el dabigatran en dosis de 150 mg/dia va ser inferior a l'enoxaparina en la prevenció del tromboembolisme venós.<sup>6</sup>

En relació amb al risc de sagnat, els tres assajos clínics van mostrar que les taxes de sagnat superiors amb dabigatran se situaven per sota del 2%, de manera que eren comparables amb les de l'enoxaparina. L'anàlisi posterior dels dos estudis amb dosis diàries de 40 mg d'enoxaparina va estimar que el risc de sagnat superior amb dabigatran era d'1,24 (IC: 95% [0,75-2,05])<sup>6</sup>. Els efectes adversos més freqüents en els assajos clínics van ser anèmia, hemorràgia i hematomes. A diferència del seu predecessor, el xime-

lagatran, no es va observar un increment significatiu de les transaminases que indiqués una possible hepatotoxicitat amb el dabigatran. En qualsevol cas, el seu ús no està recomanat en els pacients amb valors de transaminases superiors al doble dels valors normals de referència.<sup>1</sup>

Tot i que no és l'objectiu d'aquesta revisió, recentment s'ha publicat l'estudi RE-LY, en el qual es comparava el dabigatran amb la warfarina en més de 18.000 pacients amb fibril·lació auricular crònica i un seguiment mitjà de dos anys.<sup>7,8</sup> Encara que els resultats han estat positius, l'estudi presenta algunes limitacions i encara queden pendents de resoldre alguns dubtes, motiu pel qual de moment no és possible extreure conclusions definitives sobre el paper que el dabigatran podria tenir en la prevenció de l'ictus i els embolismes sistèmics en els pacients amb fibril·lació auricular.

**Nom comercial:** Pradaxa®

**Laboratori:** Boehringer Ingelheim SA

**Acció farmacològica:** anticoagulant oral. Inhibidor directe de la trombina

**Presentacions:**

- |                        |                      |
|------------------------|----------------------|
| • 110 mg / 10 càpsules | <b>PVP:</b> 27,63 €  |
| • 110 mg / 30 càpsules | <b>PVP:</b> 82,89 €  |
| • 110 mg / 60 càpsules | <b>PVP:</b> 158,19 € |
| • 75 mg / 10 càpsules  | <b>PVP:</b> 27,63 €  |
| • 75 mg / 30 càpsules  | <b>PVP:</b> 82,89 €  |
| • 75 mg / 60 càpsules  | <b>PVP:</b> 158,19 € |

**Recepta mèdica**

**Grup terapèutic:** B01AE. Inhibidors directes de la trombina

**Indicacions aprovades:** prevenció primària d'episodis tromboembòlics venosos en pacients adults sotmesos a cirurgia programada de reemplaçament total de maluc o de genoll.

## 1.2 Rivaroxaban

El rivaroxaban (Xarelto®) és el primer inhibidor directe del factor Xa oral. La inhibició del factor Xa interromp les vies intrínseca i extrínseca de la cascada de la coagulació, de manera que inhibeix tant la formació de trombina com la formació de trombes. S'ha aprovat en la prevenció del tromboembolisme venós en adults sotmesos a cirurgia electiva de reemplaçament de maluc o genoll. La dosi recomanada és de 10 mg/dia (iniciada entre 6 i 10 hores després de la intervenció) administrada durant 2 setmanes en la cirurgia de genoll i durant 5 setmanes en la cirurgia de maluc.<sup>9</sup>

L'eficàcia i la seguretat del rivaroxaban es basa en els estudis RECORD, que inclouen quatre assajos clínics aleatoritzats en els quals es compara amb l'enoxaparina en més de 12.000 pacients sotmesos a cirurgia de reemplaçament de genoll o maluc.<sup>10-11</sup> En els estudis RECORD-1, 2 i 3, es va aleatoritzar una mostra de pacients amb un règim de rivaroxaban amb dosis de 10 mg/dia (iniciat entre les 6 i 8 hores posteriors a la cirurgia) o d'enoxaparina a 40 mg/dia (iniciat 12 hores abans de la cirurgia i reinstaurat entre 6 i 8 hores després de la intervenció).<sup>10</sup> En els quatre estudis la variable principal d'eficàcia va ser

la variable composta de tromboembolismes venosos totals definida com a trombosi venosa profunda simptomàtica o detectada per venografia bilateral, EP no letal, o mortalitat per totes les causes fins als 42 i 17 dies posteriors a l'artroplàstia de maluc i genoll, respectivament.

Als assajos RECORD-1 i 3 l'anàlisi de superioritat va mostrar que el rivaroxaban amb una dosi de 10 mg/dia era estadísticament superior a l'enoaparina amb 40 mg/dia en la prevenció d'episodis de tromboembolismes venosos totals en els pacients sotmesos a artroplàstia de maluc (l'1,1% contra el 3,7%; DAR: -2,6%; IC: 95% [-3,7 a -1,5];  $p < 0,001$ )<sup>10</sup> i també en els sotmesos a artroplàstia de genoll (el 9,6% del rivaroxaban contra el 18,9% de l'enoaparina; DAR: -9,2%, IC: 95% [-12,4 a -5,9];  $p < 0,001$ ). Tot i això, les diferències en les taxes d'esdeveniments clínicament rellevants (tromboembolismes venosos simptomàtics o mort per totes les causes) van ser similars en ambdós grups.<sup>12</sup> En relació amb la seguretat, no es van trobar diferències en la incidència de sagnat major.<sup>10</sup> També en el RECORD-4, el rivaroxaban es va mostrar superior a la pauta americana d'enoaparina de 30 mg/12 h en la prevenció del tromboembolisme venós en l'artroplàstia de genoll.<sup>11</sup> En el RECORD-2 una pauta perllongada (de 31 a 39 dies) de rivaroxaban de 10 mg/dia es va mostrar superior al règim d'enoaparina (40 mg/dia, de 10 a 14 dies) habitualment emprat en la pràctica clínica, amb una incidència de sagnat comparable. No obstant això, la diferència en la durada dels tractaments dificulta la comparació dels resultats.

En els assajos clínics, aproximadament un 14% dels pacients tractats van presentar reaccions adverses; les més freqüents van ser l'augment de transaminases, anèmia, nàusees i hemorràgia. L'anàlisi dels resultats de seguretat del tres estudis amb la pauta d'enoaparina de 40 mg/dia va mostrar que les taxes de sagnat durant l'estudi eren comparables entre el rivaroxaban i l'enoaparina.<sup>6</sup> Tot i això, s'han mostrat baixes en ambdós grups i aquest efecte podria estar relacionat amb la definició emprada de sagnat major.<sup>13</sup>

L'ús del rivaroxaban està contraindicat en algunes situacions clíniques (insuficiència renal greu i insuficiència hepàtica amb coagulopaties) i amb l'administració concomitant d'inhibidors potents del CYP3A4 o de la glicoproteïna P, ja que aquests incrementen els nivells de rivaroxaban i, per tant, el risc de sagnat.<sup>9</sup>

**Nom comercial:** Xarelto®

**Laboratori:** Bayer Schering Pharma AG

**Acció farmacològica:** anticoagulant oral. Inhibidor directe del factor Xa

**Presentacions:**

- |                                    |                      |
|------------------------------------|----------------------|
| • 10 mg / 10 comprimits recoberts  | <b>PVP:</b> 63,54 €  |
| • 10 mg / 30 comprimits recoberts  | <b>PVP:</b> 172,55 € |
| • 10 mg / 100 comprimits recoberts | <b>PVP:</b> 439,82 € |

## Recepta mèdica

**Grup terapèutic:** B01AX. Altres agents antitrombòtics

**Indicacions aprovades:** prevenció del tromboembolisme venós en pacients adults sotmesos a cirurgia electiva de recanvi de maluc o genoll.

## Conclusió

El dabigatran i el rivaroxaban s'han comparat amb l'enoaparina. No es disposa d'estudis comparatius amb altres heparines de baix pes molecular (HBPM), amb el fondaparinux o en els quals es comparin ambdós fàrmacs directament. El rivaroxaban ha demostrat ser superior i el dabigatran no inferior a l'enoaparina en la tromboprofilaxi després de l'artroplàstia de maluc i de genoll. No obstant això, una anàlisi posterior va mostrar que la dosi baixa de dabigatran podria ser inferior a l'enoaparina. Tot i que ambdós han mostrat una taxa de sagnat similar a l'enoaparina, resulta difícil comparar el perfil de seguretat entre l'un i l'altre, ja que la definició de sagnat major no ha estat exactament la mateixa. Amb aquesta informació, el NICE (National Institute for Clinical Excellence) ha considerat que el dabigatran i el rivaroxaban podrien ser alternatives a les altres teràpies disponibles en la prevenció primària del tromboembolisme venós després del reemplaçament total del maluc i del genoll amb una anàlisi cost-efectivitat de resultat equivalent.

En general, des del punt de vista de la conveniència, el nous anticoagulants orals presenten avantatges relacionats amb la seva administració (via oral i dosis fixes) a més d'una farmacocinètica més previsible que fa que no calgui monitorar els nivells de coagulació.<sup>6</sup> L'inconvenient respecte a les HBPM és que el seu efectes no es poden revertir de manera immediata ja que de moment no es disposa d'antídot.<sup>6</sup>

Tot i que la comercialització dels nous anticoagulants orals ha obert noves perspectives en el maneig de la malaltia tromboembòlica, de moment sembla raonable ser prudent i continuar fent servir aquelles teràpies amb les quals disposem de més experiència d'ús, i reservar els nous anticoagulants orals per a les indicacions aprovades com a alternativa en els pacients que presenten dificultats per a l'autoadministració d'una injecció subcutània en l'alta hospitalària.<sup>6</sup>

## 2. Metilnaltrexona

La metilnaltrexona (Relistor®) és el primer antagonista del receptor opioide  $\mu$  autoritzat en el tractament del restrenyiment induït pels analgèsics opiàtics en pacients amb malaltia avançada en tractament pal·liatiu, quan la seva resposta a la teràpia laxant habitual no sigui suficient.<sup>14</sup> La dosi recomanada és de 8 a 12 mg en funció del pes i s'administra per via subcutània cada 48 hores, si és necessari, sense excedir més d'una dosi cada 24 h. Cal reduir la

dosi en un 50% en els pacients amb insuficiència renal greu (Cl creatinina <30 mL/min) i el seu ús està contraindicat en cas d'obstrucció intestinal mecànica.

Estructuralment, la metilnaltrexona és un amina quaternària que no travessa la barrera hematoencefàlica i, per tant, no té efectes sobre el sistema nerviós central. D'aquesta manera, actua selectivament sobre els receptors opioides  $\mu$  perifèrics del tracte gastrointestinal i reverteix el restrenyiment sense comprometre l'analgèsia.

L'eficàcia i la seguretat de la metilnaltrexona s'ha estudiat en dos assajos clínics aleatoritzats i s'ha comparat amb placebo en un total de 287 pacients amb malaltia avançada i en tractament pal·liatiu amb règim estable d'opioides i laxants.<sup>15,16</sup> En el primer estudi es va aleatoritzar una mostra de pacients que van rebre 0,15 mg/kg de metilnaltrexona o placebo cada 48 hores i van millorar significativament les deposicions 4 hores després de l'administració de la primera dosi (el 48% de metilnaltrexona contra el 15% de placebo;  $p < 0,001$ )<sup>15</sup>. Aquest efecte es va mantenir amb l'administració de dosis repetides però sense que s'observés un increment substancial en el percentatge de pacients que van respondre al tractament després de l'administració de la segona a la quarta dosi (el 52% de metilnaltrexona contra el 8% de placebo;  $p < 0,001$  a les 4 h).<sup>15</sup> El segon estudi va mostrar una resposta similar amb l'administració d'una dosi superior que va ser, però, pitjor tolerada (el 62% amb 0,15 mg/kg de metilnaltrexona, el 58% amb 0,30 mg/kg de metilnaltrexona i el 14% amb placebo;  $p < 0,001$  a les 4 h).<sup>16</sup> En general, es va considerar que la resposta al tractament va ser ràpida i la majoria dels pacients van respondre en aproximadament una hora. Tot i que no hi ha dades de l'ús de metilnaltrexona a llarg termini i el nombre de pacients és molt limitat, en els assajos clínics la metilnaltrexona va ser ben tolerada. Els efectes adversos més freqüents van ser dolor abdominal, flatulència, nàusees, vòmits, i mareig<sup>14</sup> que podrien estar relacionats amb el mateix procés d'evacuació. En aquests assajos clínics no es van comunicar, però, crisis de dolor o síndrome de retirada.

## Conclusió

Tot i que disposem d'un gran nombre de laxants al mercat el fracàs és freqüent en els pacients que prenen opioides, ja que els agents tradicionals són inespecífics i no tracten la causa del problema. Aquesta situació provoca molèsties i incomoditat al pacient, i si no es tracta adequadament pot desenvolupar complicacions secundàries com ara impaccions.

La metilnaltrexona aporta un nou enfocament per al tractament del restrenyiment induït pels opioides basat en el seu mecanisme d'acció. Tot i que s'ha estudiat en un nombre molt limitat de pacients, quan s'afegeix al règim laxant estàndard s'ha demostrat que podria revertir el restrenyiment en aproximadament el 50-60% dels pacients que reben tractament pal·liatiu. De moment no es disposa d'informació suficient per recomanar la metilnaltrexona com a agent de primera línia, però podria ser d'utilitat com a tractament coadjuvant en aquells pacients amb restrenyiment greu induït pels opioides en què ha fracassat el tractament laxant habitual.<sup>17</sup> La metilnaltrexona ha estat aprovada en una població molt limitada i seria interessant disposar de dades en altres poblacions no oncològiques que prenen opioides de manera crònica. En aquest sentit, el desenvolupament d'una formulació oral milloraria l'ús d'aquest medicament de manera ambulatoria.

**Nom Comercial:** Relistor®

**Laboratori:** Wyeth Europa Ltd

**Acció farmacològica:** antagonista opioide amb efectes laxants

**Presentacions:**

- 1 vial 12 mg / 0,6 mL solució injectable **PVP:** 44,49 €
- 7 vials 12 mg / 0,6 mL solució injectable **PVP:** 255,23 €

**Recepta mèdica**

**Grup terapèutic:** A06AH. Antagonistes perifèrics del receptor opioide

**Indicacions aprovades:** tractament del restrenyiment induït per opioides en pacients amb malaltia avançada en tractament pal·liatiu quan la resposta a la teràpia laxant habitual no ha estat suficient.

## 3. Droperidol

El droperidol (Xomolix®) és un antagonista del receptor D2 de la dopamina amb marcats efectes antiemètics autoritzat en la prevenció i el tractament de les nàusees i els vòmits postoperatoris. La posologia recomanada en l'adult és de 0,625 mg a 1,25 mg (0,625 mg en pacients amb insuficiència renal, hepàtica i d'edat avançada) administrada per via intravenosa 30 minuts abans que finalitzi la cirurgia. El droperidol també s'ha aprovat en la prevenció de les nàusees i els vòmits durant l'analgèsia controlada pel pacient en el postoperatori amb una dosi de 15 a 50 micrograms per cada microgram de morfina, fins a una dosi màxima diària de 5 mg.<sup>18</sup>

El droperidol es va introduir en la pràctica anestèsica durant la dècada de 1960 i s'utilitzava associat a un analgèsic com a inductor de la neuroleptoanalgèsia, i a dosis baixes (<1,25 mg) com a antiemètic. De la mateixa manera que altres butirofenones, en psiquiatria s'administrava per via parenteral o oral com a sedant en situacions agudes i cròniques.<sup>19</sup> Durant la dècada de 1990 es van notificar a Europa 72 casos de prolongació



de l'interval QT, taquicàrdia ventricular del tipus *torsade de pointes* i mort sobtada associades a l'ús del droperidol a dosis altes. Finalment, el laboratori va suspendre la comercialització del droperidol oral per evitar-ne l'ús de manera crònica, i en conseqüència es va cessar la fabricació de la formulació injectable que s'utilitzava en l'emesi postoperatori.<sup>19</sup> Simultàniament, als Estats Units la Food and Drug Administration (FDA) incloïa un advertiment sobre els efectes cardiotòxics del droperidol també a dosis baixes. Aquesta afirmació va generar una gran controvèrsia i es va qüestionar l'evidència en la qual la FDA s'havia basat. Després de l'anàlisi de les notificacions rebudes per la FDA, alguns experts van considerar que l'ús del droperidol en les dosis emprades en les nàusees i els vòmits postoperatoris era raonablement segur.<sup>19-20</sup> Aquest any 2009 el droperidol es comercialitza de nou com a antiemètic per part d'un altre laboratori.

Els agents habitualment emprats en el maneig de les nàusees i vòmits postoperatoris són els antagonistes 5-HT<sub>3</sub>, els antidopaminèrgics i els corticoides, i són l'ondansetró i la dexametasona els que presenten evidències de millor qualitat. El droperidol disposa d'un gran nombre d'assajos clínics comparatius amb altres antiemètics i en diferents tipus d'intervencions quirúrgiques. Ha mostrat una eficàcia similar a l'ondansetró i la dexametasona, i s'estima que aquests agents podrien reduir individualment un 26% el risc relatiu de nàusees i vòmits postoperatoris.<sup>21</sup> En una metaanàlisi, el droperidol i l'ondansetró van mostrar ser més efectius que la metoclopramida en la prevenció de les nàusees i vòmits postoperatoris, i no es va observar una diferència en la incidència general d'efectes adversos.<sup>22</sup>

En l'analgèsia controlada pel pacient les dosis de 15 a 50 mcg/mg de droperidol de morfina han demostrat reduir les nàusees i els vòmits durant el postoperatori, però s'ha observat que dosis superiors podrien provocar una sedació no acceptable.<sup>23,24</sup> D'altra banda, en alguns estudis en un nombre limitat de pacients no s'han trobat diferències en l'efecte antiemètic quan s'ha comparat amb l'ondansetró.<sup>25,26</sup>

En relació amb la cardiotoxicitat, en un estudi es va mostrar que l'administració de 0,625 a 1,25 mg de droperidol en la prevenció de les nàusees i els vòmits durant el postoperatori no estava associada a una incidència superior de les arítmies ni a la prolongació de l'interval QTc.<sup>27</sup> Tot i que alguna anàlisi suggereix que el droperidol a dosis baixes podria perllongar l'interval QT, no sembla que aquest efecte sigui clínicament rellevant.<sup>28</sup>

D'altra banda, en alguns estudis, en un nombre reduït de pacients, la incidència de prolongació de l'interval QTc ha estat similar a l'observada amb l'ondansetró.<sup>29</sup> En qualsevol cas, l'ús del droperidol està contraindicat en aquelles situacions clíniques en les quals podria estar prolongat l'interval QT (hipokalèmia, hipomagnesèmia, bradicàrdia, malaltia de Parkinson, etc.) i no s'ha d'administrar de manera concomitant amb altres fàrmacs que podrien prolongar l'interval QTc (alguns antiarítmics, antibiòtics macròlids, antidepressius tricíclics, ISRS, etc.).<sup>18</sup> En la prevenció de les nàusees i els vòmits durant l'analgèsia controlada pel pacient s'ha de dur a terme una oximetria de pols contínua en els pacients amb sospita i o amb risc d'arítmia ventricular.

En general, els efectes adversos més freqüentment descrits són la sedació i la somnolència.<sup>18</sup> Tot i que les reaccions extrapiramidals són poc freqüents en les dosis utilitzades en les nàusees i els vòmits durant el postoperatori, s'hauria d'evitar l'ús concomitant amb altres fàrmacs que les indueixin.

## Conclusió

El droperidol ha estat un antiemètic àmpliament emprat en la pràctica clínica en la prevenció i el tractament de les nàusees i els vòmits durant el postoperatori durant més de trenta anys, i més recentment en la prevenció de nàusees i vòmits associats a l'analgèsia controlada pel pacient.<sup>30</sup> El droperidol mostra una eficàcia similar a l'ondansetró i la dexametasona, i possiblement superior a la metoclopramida, en el maneig de les nàusees i els vòmits durant el postoperatori. Ha demostrat també que redueix significativament les nàusees i el vòmits durant l'analgèsia controlada pel pacient. Pel que fa a la seva cardiotoxicitat, mentre que el risc de l'ús del droperidol està associat a la seva administració en dosis altes, no sembla produir una prolongació de l'interval QT en les dosis emprades com a antiemètic, i en general la incidència d'efectes adversos ha estat similar a l'observada amb els antagonistes 5-HT<sub>3</sub>.

La comercialització de nou del droperidol introdueix un fàrmac efectiu en el maneig de les nàusees i els vòmits durant el postoperatori amb un mecanisme d'acció diferent. Si se'n fa un ús prudent, tenint en compte els factors de risc i respectant estrictament les seves contraindicacions, el droperidol podria ser d'utilitat en combinació o com a alternativa en els pacients en què han fracassat altres teràpies o quan aquestes estan contraindicades.

**Nom Comercial:** Xomolix®

**Laboratori:** ProStrakan Farmacèutica, S.L.U.

**Acció farmacològica:** neurolèptic amb efectes antiemètics

**Presentacions:** 2,5 mg/mL solució injectable **PVP:** 64,63 €

**H. ús hospitalari**

**Grup terapèutic:** N05AD. Derivats de la butirofenona

**Indicacions aprovades:**

- prevenció i tractament de les nàusees i els vòmits postoperatoris en adults i de segona línia en nens i adolescents;
- prevenció de les nàusees i els vòmits induïts pels derivats de la morfina, durant l'analgèsia controlada pel pacient en adults.

## Referències bibliogràfiques

1. Fitxa tècnica de Pradaxa®. Disponible a: [www.agedmed.es](http://www.agedmed.es). Consultat el 26.10.2009.
2. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, Van Dijk CN, Frostick SP et al. for the RE-NOVATE Study Group. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomized, double blind, non inferiority trial. *Lancet*. 2007;370: 949-56.  
**(R)**
3. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, Van Dijk CN, Frostick SP et al. for the RE-MODEL Study Group. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Throm Haemost*. 2007;5: 2178-85.  
**(R)**
4. RE-MOBILIZE Writing Committee, Ginsberg JS, Davidson BL, Comp PC, Francis CW, Friedman RJ et al. Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J Arthroplasty*. 2009;24(1):1-9.
5. Comité de Evaluación de Medicamentos de uso hospitalario del País Vasco. Informe de evaluación del dabigatran. Disponible a: [http://www.osanet.euskadi.net/r8520361/eu/contenidos/informacion/comite\\_evaluacion/es\\_ce/adjuntos/Dabigatran\\_informe.pdf](http://www.osanet.euskadi.net/r8520361/eu/contenidos/informacion/comite_evaluacion/es_ce/adjuntos/Dabigatran_informe.pdf). Consultat el 24.11.2009.
6. Anticoagulation with dabigatran or rivaroxaban. *Drug Ther Bull*. 2009;47:116-120.  
**(R)**
7. Conolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51.  
**(R)**
8. Gage BF. Can we rely on RE-LY? *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51.
9. Fitxa tècnica de Xarelto®. Disponible a: [www.agedmed.es](http://www.agedmed.es). Consultat el 26.10.2009.
10. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med*. 2008;358(26):2765-75.  
**(R)**
11. Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, Bauer KA, Gent M, Kwong LM, Cushman FD et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet*. 2009;373 (9676):1673-80.
12. National Prescribing Service. Rational Assessment of Drugs and Research. Rivaroxaban (Xarelto) for preventing venous thromboembolism after hip or knee replacement surgery. Disponible a: [http://nps.org.au/health\\_professionals/publications/nps\\_radar/2009/august\\_2009/rivaroxaban](http://nps.org.au/health_professionals/publications/nps_radar/2009/august_2009/rivaroxaban). Consultat el 26.10.2009.

13. UKMi (United Kingdom Medicines Information). London New Drugs Group. APC/DTC Briefing Document. Rivaroxaban (Xarelto). Disponible a: [http://www.ukmi.nhs.uk/Med\\_info/NewProd.asp](http://www.ukmi.nhs.uk/Med_info/NewProd.asp). Consultat el 30.10.2009.
14. Fitxa tècnica de Relistor®. Disponible a: [www.agedmed.es](http://www.agedmed.es). Consultat el 26.10.2009.
15. Thomas J, Karver S, Cooney GA, Chamberlain BH, Watt CK, Slatkin NE et al. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. *N Engl J Med*. 2008;358(22):2332-43.  
**(R)**
16. Slatkin N, Thomas J, Lipman AG, Wilson G, Boatwright ML, Wellman C et al. Methylnaltrexone for treatment of opioid-induced constipation in advanced illness patients. *J Support Oncol*. 2009; 7:39-46.
17. Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos. Informe de evaluación de metilnaltrexona. Disponible a: [http://www.habe.euskadi.net/s234728/es/contenidos/informacion/innovaciones\\_terap/es\\_1221/adjuntos/metilnaltrexona\\_informe.pdf](http://www.habe.euskadi.net/s234728/es/contenidos/informacion/innovaciones_terap/es_1221/adjuntos/metilnaltrexona_informe.pdf). Consultat el 26.10.2009
18. Fitxa tècnica de Xomolix®. Disponible a: [www.agedmed.es](http://www.agedmed.es).
19. Gómez-Azu JL. Droperidol y arritmias cardiacas. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2003;50:221-4.  
**(R)**
20. Dershwitz M. Droperidol: should the black box be light gray? *J Clin Anesth*. 2002;14:598-603.
21. Apfel CC, Korttila K, Abdalla M, Kerger H, Turan A, Vedder et al. A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *N Engl J Med*. 2004;350(24):2441-51.  
**(R)**
22. Domino KB, Anderson EA, Polissar NL, Posner KL. Comparative efficacy and safety of ondansetron, droperidol and metoclopramide for preventing postoperative nausea and vomiting: A meta-analysis. *Anesth Analg*. 1999;88: 1370-9.  
**(R)**
23. Culebras X, Corpataux JB, Gaggero G, Tramèr MR. The antiemetic efficacy of droperidol added to morphine patient-controlled analgesia: a randomized, controlled, multicenter dose-finding study. *Anesth Analg*. 2003; 97(3):816-21.
24. Lo Y, Chia YY, Liu K, Ko NH. Morphine sparing with droperidol in patient-controlled analgesia. *J Clin Anesth*. 2005;17(4):271-5.
25. Alexander R, Lovell AT, Seingry D, Jones RM. Comparison of ondansetron and droperidol in reducing postoperative nausea and vomiting associated with patient-controlled analgesia. *Anaesthesia*. 1995;50(12):1086-8.
26. Dresner M, Dean S, Lumb A, Bellamy M. High-dose ondansetron regimen vs droperidol for morphine patient-controlled analgesia. *Br J Anaesth*. 1998;81 (3):384-6.
27. White PF, Song D, Abrao J, Klein KW, Navarette B. Effect of low-dose droperidol on the QT interval during and after general anesthesia: a placebo-controlled study. *Anesthesiology*. 2005;102 (6):1101-5.
28. White, PF. Prevention of postoperative nausea and vomiting a multimodal solution to a persistent problem. *N Engl J Med*. 2004;350 (24):2511-2.
29. Charbit B, Albaladejo P, Funck-Brentano C, Legrand M, Samain E, Marty J. Prolongation of QTc interval after postoperative nausea and vomiting treatment by droperidol or ondansetron. *Anesthesiology*. 2005;102 (6):1094-100.
30. McKeage K, Simpson D, Wagstaff AJ. Intravenous droperidol: a review of its use in the management of postoperative nausea and vomiting. *Drugs*. 2006;66 (16):2123-47.

**(R) Article recomanat**

Data de redacció: **Novembre 2009**

En el proper número: **Heparines de baix pes molecular.**

**Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.**

**Director:** David Elvira Martínez. **Coordinadora general:** Neus Rams i Pla.

**Coordinador editorial:** Xavier Bonafont i Pujol

**Comitè científic:** Rafael Albertí, Xavier Bonafont, Fina Camós, Arantxa Catalán, Isabel Castro, Joan Costa, Eduard Diogène, Begoña Eguileor, M<sup>a</sup> José Gaspar, Pilar López, Carles Llor, Rosa Madríguez, M<sup>a</sup> Antònia Mangués, Eduardo Mariño, Rosa Monteserín, Neus Rams, Cristina Roure, Emília Sánchez, Francesc Vila.

**Secretària tècnica:** Adela Perisé i Piquer

**CedimCat. Coordinador:** Josep Monterde i Junyent

**Composició i impressió:** Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

ISSN 0213-7801

**El Butlletí d'Informació Terapèutica és membre de la INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS**

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir2250/spbit.htm>