



NOVEDADES TERAPÉUTICAS 2009 (I)

Laura Diego

Centro de Información de Medicamentos de Catalunya (CedimCat)

Palabras clave: dabigatran, rivaroxaban, metilnaltrexona, droperidol

Introducción

Este boletín es el primero de dos números donde se hace un repaso de algunas de las novedades terapéuticas más relevantes del año 2009. Este análisis se ha hecho a partir de una selección de los nuevos medicamentos comercializados en nuestro entorno durante este año. El objetivo no es revisar todas las novedades comercializadas, sino que se han elegido aquellas que pueden resultar más relevantes por su impacto potencial en la práctica clínica, por las ventajas que suponen o por el interés general que suscitan. Cada monografía incorpora las características principales de cada medicamento, una breve evaluación de la evidencia disponible en las indicaciones aprobadas así como las ventajas que podrían aportar respecto a las alternativas disponibles. Sin embargo, no se trata de una revisión exhaustiva y, por este motivo, al final del documento podréis encontrar en la lista de referencias bibliográficas una selección de fuentes recomendadas marcadas con una R. Los medicamentos que se tratarán en estos dos números del BIT son los que se muestran a continuación:

Medicamento	Nombre comercial	Acción farmacológica / uso farmacológico
Dabigatrán	Pradaxa®	Anticoagulante oral inhibidor directo de la trombina
Rivaroxabán	Xarelto®	Anticoagulante oral inhibidor directo del factor Xa
Metilnaltrexona	Relistor®	Laxante antagonista opioide
Droperidol	Xomolix®	Antiemético antagonista dopaminérgico
Cilostazol	Ekistol® Pletal®	Antiagregante plaquetario y vasodilatador inhibidor reversible de la fosfodiesterasa III
Doripenem	Doribax®	Antibiótico β-lactámico de amplio espectro

Etravirina	Intelence®	Antirretroviral inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH-1 no análogo de nucleósido
Lacosamida	Vimpat®	Anticomitial antagonista del receptor NMDA
Ustekinumab	Stelara®	Anticuerpo monoclonal humano inhibidor de la interleukina para el tratamiento de la psoriasis en placas

1. Nuevos anticoagulantes orales

Los anticoagulantes tradicionales utilizados en la profilaxis de la enfermedad tromboembólica presentan algunas limitaciones, como un margen terapéutico estrecho, un gran potencial de interacciones y una alta variabilidad interindividual que hace necesario el control de la coagulación. En este contexto, la comercialización este año de dos anticoagulantes orales nuevos, el dabigatrán y el rivaroxabán, ha generado grandes expectativas sobre el papel real de estos antitrombóticos así como sobre el impacto potencial que tendría en el sistema sanitario el reemplazo de las cumarinas en el tratamiento anticoagulante crónico y la consiguiente desaparición de los controles de la coagulación por el laboratorio. Sin embargo, de momento el dabigatrán y el rivaroxabán **sólo se han autorizado en la profilaxis del tromboembolismo venoso después de la artroplastia de cadera y de rodilla.**

1.1 Dabigatran

El dabigatrán (Pradaxa®) es un potente inhibidor directo y reversible de la trombina que actúa interfiriendo el paso de fibrinógeno a fibrina en la cascada de la coagulación. Se ha aprobado en la prevención primaria del tromboembolismo venoso en pacientes adultos sometidos a cirugía programada de reemplazo total de cadera o rodilla.¹ Se administra por vía oral con una dosis inicial de 110 mg/día (de 1 a 4 horas después de la intervención) y se recomienda continuar con 220 mg/día durante 10 días en la artroplastia de rodilla y durante 28-35 días en la artroplastia de cadera. Se requiere ajustar la dosis en 150 mg (inicio con 75 mg) en los pacientes con insu-

ficiencia renal moderada (Cl creatinina 30-50 ml/min), los mayores de 75 años y los pacientes en terapia concomitante con amiodarona.¹

En cuanto a la eficacia y la seguridad en la profilaxis del tromboembolismo venoso, el dabigatrán se ha comparado con la enoxaparina en tres ensayos clínicos aleatorizados de no inferioridad (RE-NOVATE,² RE-MODEL³ y RE-MOBILIZE⁴) en más de 8.000 pacientes sometidos a artroplastia de cadera y de rodilla. La variable principal de eficacia fue la incidencia de tromboembolismos venosos totales definidos como trombosis venosa profunda detectada venográficamente, embolia pulmonar no letal y mortalidad por todas las causas durante el tratamiento.

La evidencia del dabigatrán en esta indicación se basa fundamentalmente en los estudios RE-NOVATE y RE-MODEL en que los pacientes recibieron dabigatrán oral a dosis diarias de 220 mg ó 150 mg (iniciadas con la mitad de la dosis entre 1 y 4 horas después de la cirugía), o 40 mg de enoxaparina subcutánea cada día (iniciada la noche antes de la cirugía) durante 28 a 35 días en la artroplastia de cadera² y durante 6 a 10 días en la artroplastia de rodilla.³ En el estudio RE-NOVATE en artroplastia de cadera ambas dosis de dabigatrán se mostraron no inferiores a enoxaparina, y la incidencia de tromboembolismos venosos totales fue del 6,0% con 220 mg de dabigatrán (DAR: -0,7%, IC: 95% [-2,9 a 1,6]), del 8,6% con 150 mg de dabigatrán (DAR: 1,9%; IC: 95% [-0,6 a 4,4]) contra el 6,7% con la enoxaparina.² Estos resultados se confirmaron en el estudio RE-MODEL en artroplastia de rodilla, donde la incidencia de tromboembolismos venosos totales fue del 36,4% con 220 mg de dabigatrán (DAR: -1,3%; IC: 95% [-7,3 a 4,6]), del 40,5% con 150 mg de dabigatrán (DAR: 2,8%; IC: 95% [3,1 a 8,7]) contra el 37,7% con la enoxaparina.³ Al contrario, el estudio RE-MOBILIZE no se estableció la no-inferioridad de ninguna de las dos dosis de dabigatrán cuando se comparó con la pauta de enoxaparina (30 mg/12 h) habitualmente utilizada en Estados Unidos⁴. Los estudios mostraron una clara relación dosis-respuesta con una eficacia superior con la dosis de 220 mg, pero también un ligero incremento en el riesgo de sangrado, en cualquier caso, estas diferencias no fueron significativas ante la enoxaparina.⁵ Por otra parte, un metaanálisis posterior de estos tres estudios sugiere que el dabigatrán a dosis de 150 mg/día fue inferior a la enoxaparina en la prevención del tromboembolismo venoso.⁶

En relación con el riesgo de sangrado, los tres ensayos clínicos mostraron que las tasas de sangrado superiores con dabigatrán se situaban por debajo del 2%, con lo que eran comparables con las de la enoxaparina. El análisis posterior de los dos estudios con dosis diarias de 40 mg de enoxaparina estimó que el riesgo de sangrado superior con dabigatrán era de 1,24 (IC: 95% [0,75-2,05])⁶. Los efectos adversos más frecuentes en los ensayos clínicos fueron anemia, hemorragia y hematomas. A diferencia de su predecesor, el ximelagatrán, no se observó un incremento significativo de las transaminasas que indicara

una posible hepatotoxicidad con el dabigatrán. En cualquier caso, su uso no está recomendado en los pacientes con valores de transaminasas superiores al doble de los valores normales de referencia.¹

Aunque no es el objetivo de esta revisión, recientemente se ha publicado el estudio RE-LY, en el que se comparaba el dabigatrán con la warfarina en más de 18.000 pacientes con fibrilación auricular crónica y un seguimiento medio de dos años.^{7,8} Aunque los resultados han sido positivos, el estudio presenta algunas limitaciones y aún quedan pendientes de resolver algunas dudas, por lo que de momento no es posible extraer conclusiones definitivas sobre el papel que el dabigatrán podría tener en la prevención del ictus y los embolismos sistémicos en los pacientes con fibrilación auricular.

Nombre comercial: Pradaxa®

Laboratorio: Boehringer Ingelheim SA

Acción farmacológica: anticoagulante oral. Inhibidor directo de la trombina

Presentaciones:

• 110 mg / 10 cápsulas	PVP: 27,63 €
• 110 mg / 30 cápsulas	PVP: 82,89 €
• 110 mg / 60 cápsulas	PVP: 158,19 €
• 75 mg / 10 cápsulas	PVP: 27,63 €
• 75 mg / 30 cápsulas	PVP: 82,89 €
• 75 mg / 60 cápsulas	PVP: 158,19 €

Receta médica

Grupo terapéutico: B01AE. Inhibidores directos de la trombina

Indicaciones aprobadas: prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía programada de reemplazo total de cadera o de rodilla.

1.2 Rivaroxabán

El rivaroxabán (Xarelto®) es el primer inhibidor directo del factor Xa oral. La inhibición del factor Xa interrumpe las vías intrínseca y extrínseca de la cascada de la coagulación, por lo que inhibe tanto la formación de trombina como la formación de trombos. Se ha aprobado en la prevención del tromboembolismo venoso en adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla. La dosis recomendada es de 10 mg/día (iniciada entre 6 y 10 horas después de la intervención) administrada durante 2 semanas en la cirugía de rodilla y durante 5 semanas en la cirugía de cadera.⁹

La eficacia y la seguridad del rivaroxabán se basa en los estudios RECORD, que incluyen cuatro ensayos clínicos aleatorizados en los que se compara con la enoxaparina en más de 12.000 pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de rodilla o cadera.¹⁰⁻¹¹ En los estudios RECORD-1, 2 y 3, se aleatorizaron una muestra de pacientes con un régimen de rivaroxabán con dosis de 10 mg/día (iniciado entre las 6 y 8 horas posteriores a la cirugía) o de enoxaparina a 40 mg/día (iniciado 12 horas antes de la cirugía y reinstaurado entre 6 y 8 horas después de la intervención).¹⁰ En los cuatro estudios la variable principal de eficacia fue la variable compuesta de tromboembolismos venosos totales definida como trombosis venosa profunda sintomática o detectada por venografía bilateral, EP no letal, o mortalidad por todas las causas

hasta los 42 y 17 días posteriores a la artroplastia de cadera y rodilla, respectivamente.

En los ensayos RECORD-1 y 3 el análisis de superioridad fue mostrar que el rivaroxaban con una dosis de 10 mg/día era estadísticamente superior a la enoxaparina con 40 mg/día en la prevención de episodios de tromboembolismos venosos totales en los pacientes sometidos a artroplastia de cadera (el 1,1% contra el 3,7%; DAR: -2,6%; IC: 95% [-3,7 a -1,5], $p < 0,001$)¹⁰ y también en los sometidos a artroplastia de rodilla (el 9,6% del rivaroxaban contra el 18,9% de la enoxaparina; DAR: -9,2%, IC: 95% [-12,4 a -5,9], $p < 0,001$). Sin embargo, las diferencias en las tasas de eventos clínicamente relevantes (tromboembolismos venosos sintomáticos o muerte por todas las causas) fueron similares en ambos grupos.¹² En relación con la seguridad, no se encontraron diferencias en la incidencia de sangrado mayor.¹⁰ También en el RECORD-4, el rivaroxaban se mostró superior a la pauta americana de enoxaparina de 30 mg/12 h en la prevención del tromboembolismo venoso en la artroplastia de rodilla.¹¹ En el RECORD-2 una pauta prolongada (de 31 a 39 días) de rivaroxaban de 10 mg/día se mostró superior al régimen de enoxaparina (40 mg/día, de 10 a 14 días) habitualmente empleado en la práctica clínica, con una incidencia de sangrado comparable. Sin embargo, la diferencia en la duración de los tratamientos dificulta la comparación de los resultados.

En los ensayos clínicos, aproximadamente un 14% de los pacientes tratados presentaron reacciones adversas; las más frecuentes fueron el aumento de transaminasas, anemia, náuseas y hemorragia. El análisis de los resultados de seguridad de tres estudios con la pauta de enoxaparina de 40 mg/día mostró que las tasas de sangrado durante el estudio eran comparables entre el rivaroxaban y la enoxaparina.⁶ Sin embargo, se han mostrado bajas en ambos grupos y este efecto podría estar relacionado con la definición empleada de sangrado mayor.¹³

El uso del rivaroxaban está contraindicado en algunas situaciones clínicas (insuficiencia renal grave y insuficiencia hepática con coagulopatías) y con la administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 o de la glicoproteína P, ya que éstos incrementan los niveles de rivaroxaban y, por tanto, el riesgo de sangrado.⁹

Nombre comercial: Xarelto®

Laboratorio: Bayer Schering Pharma AG

Acción farmacológica: anticoagulante oral. Inhibidor directo del factor Xa

Presentaciones:

- 10 mg / 10 comprimidos recubiertos **PVP:** 63,54 €
- 10 mg / 30 comprimidos recubiertos **PVP:** 172,55 €
- 10 mg / 100 comprimidos recubiertos **PVP:** 439,82 €

Receta médica

Grupo terapéutico: B01AX. Otros agentes antitrombóticos

Indicaciones aprobadas: prevención del tromboembolismo venoso en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de recambio de cadera o rodilla.

Conclusión

El dabigatran y el rivaroxaban se han comparado con la enoxaparina. No se disponen de estudios comparativos con otras heparinas de bajo peso molecular (HBPM), como el fondaparinux o en los que se comparen ambos fármacos directamente. El rivaroxaban ha demostrado ser superior y el dabigatran no inferior a la enoxaparina en la trombopprofilaxis después de la artroplastia de cadera y de rodilla. Sin embargo, un análisis posterior mostró que la baja dosis de dabigatran podría ser inferior a la enoxaparina. Aunque ambos han mostrado una tasa de sangrado similar a la enoxaparina, resulta difícil comparar el perfil de seguridad entre uno y otro, ya que la definición de sangrado mayor no ha sido exactamente la misma. Con esta información, NICE (National Institute for Clinical Excellence) ha considerado que el dabigatran y el rivaroxaban podrían ser alternativas a las otras terapias disponibles en la prevención primaria del tromboembolismo venoso después del reemplazo total de cadera y de rodilla con un análisis coste-efectividad de resultado equivalente.

En general, desde el punto de vista de la conveniencia, los nuevos anticoagulantes orales presentan ventajas relacionadas con su administración (vía oral y dosis fijas) además de una farmacocinética más predecible que hace que no sea necesario monitorizar los niveles de coagulación.⁶ El inconveniente respecto a las HBPM es que sus efectos no se pueden revertir de manera inmediata ya que de momento no se dispone de antídoto.⁶

Aunque la comercialización de los nuevos anticoagulantes orales ha abierto nuevas perspectivas en el manejo de la enfermedad tromboembólica, de momento parece razonable ser prudente y continuar usando aquellas terapias con las que disponemos de más experiencia de uso, y reservar los nuevos anticoagulantes orales para las indicaciones aprobadas como alternativa en los pacientes que presentan dificultades para la autoadministración de una inyección subcutánea en la alta hospitalaria.⁶

2. Metilnaltrexona

La metilnaltrexona (Relistor®) es el primer antagonista del receptor opioide μ autorizado en el tratamiento del estreñimiento inducido por los analgésicos opiáceos en pacientes con enfermedad avanzada en tratamiento paliativo, cuando su respuesta a la terapia laxante habitual no sea suficiente.¹⁴ La dosis recomendada es de 8 a 12 mg en función del peso y se administra por vía subcutánea cada 48 horas, si es necesario, sin exceder más de una dosis cada 24 h. Hay que reducir la dosis en un 50% en los pacientes con insuficiencia renal grave (Cl creatinina < 30 mL / min) y su uso está contraindicado en caso de obstrucción intestinal mecánica.

Estructuralmente, la metilnaltrexona es una amina cuaternaria que no atraviesa la barrera hematoencefálica y, por tanto, no tiene efectos sobre el sistema nervioso central. De esta manera, actúa selectivamente sobre los receptores opioides μ periféricos del tracto gastrointestinal y revierte el estreñimiento sin comprometer la analgesia.

La eficacia y la seguridad de la metilnaltrexona se ha estudiado en dos ensayos clínicos aleatorizados y se ha comparado con placebo en un total de 287 pacientes con enfermedad avanzada y en tratamiento paliativo con régimen estable de opioides y laxantes.^{15,16} En el primer estudio se aleatorizaron una muestra de pacientes que recibieron 0,15 mg/kg de metilnaltrexona o placebo cada 48 horas y mejoraron significativamente las deposiciones 4 horas después de la administración de la primera dosis (el 48% de metilnaltrexona contra el 15% de placebo, $p < 0,001$)¹⁵. Este efecto se mantuvo con la administración de dosis repetidas pero sin que se observara un incremento sustancial en el porcentaje de pacientes que respondieron al tratamiento después de la administración de la segunda a la cuarta dosis (el 52% de metilnaltrexona contra el 8% de placebo, $p < 0,001$ a las 4 h).¹⁵ El segundo estudio mostró una respuesta similar con la administración de una dosis superior, pero que fue peor tolerada (el 62% con 0,15 mg/kg de metilnaltrexona, el 58% con 0,30 mg/kg de metilnaltrexona y el 14% con placebo, $p < 0,001$ a las 4 h).¹⁶ En general, se consideró que la respuesta al tratamiento fue rápida y la mayoría de los pacientes respondieron en aproximadamente una hora. Aunque no hay datos del uso de metilnaltrexona a largo plazo y el número de pacientes es muy limitado, en ensayos clínicos la metilnaltrexona fue bien tolerada. Los efectos adversos más frecuentes fueron dolor abdominal, flatulencia, náuseas, vómitos y mareo¹⁴ que podrían estar relacionados con el mismo proceso de evacuación. En estos ensayos clínicos no se comunicaron, sin embargo, crisis de dolor o síndrome de retirada.

Conclusión

Aunque disponemos de un gran número de laxantes en el mercado el fracaso es frecuente en los pacientes que toman opioides, ya que los agentes tradicionales son inespecíficos y no tratan la causa del problema. Esta situación provoca molestias e incomodidad en el paciente, y si no se trata adecuadamente puede desarrollar complicaciones secundarias como impacciones.

La metilnaltrexona aporta un nuevo enfoque para el tratamiento del estreñimiento inducido por los opioides basado en su mecanismo de

acción. Aunque se ha estudiado en un número muy limitado de pacientes, cuando se añade al régimen laxante estándar se ha demostrado que podría revertir el estreñimiento en aproximadamente el 50-60% los pacientes que reciben tratamiento paliativo. De momento no se dispone de información suficiente para recomendar la metilnaltrexona como agente de primera línea, pero podría ser de utilidad como tratamiento coadyuvante en aquellos pacientes con estreñimiento grave inducido por los opioides en que ha fracasado el tratamiento laxante habitual.¹⁷ La metilnaltrexona ha sido aprobada en una población muy limitada y sería interesante disponer de datos en otras poblaciones no oncológicas que toman opioides de manera crónica. En este sentido, el desarrollo de una formulación oral mejoraría el uso de este medicamento de forma ambulatoria.

Nombre Comercial: Relistor®

Laboratorio: Wyeth Europa Ltd.

Acción farmacológica: antagonista opioide con efectos laxantes

Presentaciones:

- 1 vial 12 mg / 0,6 ml solución inyectable **PVP:** € 44,49
- 7 viales 12 mg / 0,6 ml solución inyectable **PVP:** € 255,23

Receta médica

Grupo terapéutico: A06AH. Antagonistas periféricos del receptor opioide

Indicaciones aprobadas: tratamiento del estreñimiento inducido por opioides en pacientes con enfermedad avanzada en tratamiento paliativo cuando la respuesta a la terapia laxante habitual no ha sido suficiente.

3. Droperidol

El droperidol (Xomolix ®) es un antagonista del receptor D2 de la dopamina con marcados efectos antieméticos autorizado en la prevención y el tratamiento de las náuseas y los vómitos postoperatorios. La posología recomendada en el adulto es de 0,625 mg a 1,25 mg (0,625 mg en pacientes con insuficiencia renal, hepática y de edad avanzada) administrada por vía intravenosa 30 minutos antes que finalice la cirugía. El droperidol también se ha aprobado en la prevención de las náuseas y los vómitos durante la analgesia controlada por el paciente en el postoperatorio con una dosis de 15 a 50 microgramos por cada microgramo de morfina, hasta una dosis máxima diaria de 5 mg.¹⁸

El droperidol se introdujo en la práctica anestésica durante la década de 1960 y se utilizaba asociado a un analgésico como inductor de la neuroleptoanalgesia, y a dosis bajas (<1,25 mg) como antiemético. De la misma manera que otras butirofenonas, en psiquiatría se administraba por vía parenteral u oral como sedante en situaciones agudas y crónicas.¹⁹ Durante la década de 1990 se notificaron en Europa 72 casos de prolongación del intervalo QT, taquicardia

ventricular del tipo *torsade de pointes* y muerte súbita asociadas al uso del droperidol a dosis altas. Finalmente, el laboratorio suspendió la comercialización del droperidol oral para evitar su uso de manera crónica, y en consecuencia se cesó la fabricación de la formulación inyectable que se utilizaba en la emesis postoperatoria.¹⁹ Simultáneamente, en Estados Unidos la Food and Drug Administration (FDA) incluía una advertencia sobre los efectos cardiotoxicos del droperidol también a dosis bajas. Esta afirmación generó una gran controversia y se cuestionó la evidencia en la que la FDA se había basado. Tras el análisis de las notificaciones recibidas por la FDA, algunos expertos consideraron que el uso del droperidol a las dosis empleadas en las náuseas y los vómitos postoperatorios era razonablemente seguro.¹⁹⁻²⁰ Este año 2009 el droperidol se comercializa de nuevo como antiemético por parte de otro laboratorio.

Los agentes habitualmente utilizados en el manejo de las náuseas y vómitos postoperatorios son los antagonistas 5-HT₃, los antidopaminérgicos y los corticoides, siendo el ondansetrón y dexametasona los que presentan evidencias de mejor calidad. El droperidol dispone de un gran número de ensayos clínicos comparativos con otros antieméticos y en diferentes tipos de intervenciones quirúrgicas. Ha mostrado una eficacia similar al ondansetrón y la dexametasona, y se estima que estos agentes podrían reducir individualmente un 26% el riesgo relativo de náuseas y vómitos postoperatorios.²¹ En un metaanálisis, el droperidol y el ondansetrón mostraron ser más efectivos que la metoclopramida en la prevención de las náuseas y vómitos postoperatorios, y no se observó una diferencia en la incidencia general de efectos adversos.²²

En la analgesia controlada por el paciente las dosis de 15 a 50 mcg de droperidol/mg de morfina han demostrado reducir las náuseas y los vómitos durante el postoperatorio, pero se ha observado que dosis superiores podrían provocar una sedación no aceptable.^{23,24} Por otra parte, en algunos estudios en un número limitado de pacientes no se han encontrado diferencias en el efecto antiemético cuando se ha comparado con el ondansetrón.^{25,26}

En relación con la cardiotoxicidad, en un estudio se mostró que la administración de 0,625 a 1,25 mg de droperidol en la prevención de las náuseas y los vómitos durante el postoperatorio no estaba asociada a una incidencia superior de las arritmias ni a la prolongación del intervalo QTc.²⁷ Aunque algún análisis sugiere que el droperidol a dosis bajas podría prolongar el intervalo QT, no parece que este efecto sea clínicamente relevante.²⁸

Por otra parte, en algunos estudios, en un número reducido de pacientes, la incidencia de prolongación del intervalo QTc ha sido similar a la observada con el ondansetrón.²⁹ En cualquier caso, el uso del droperidol está contraindicado en aquellas situaciones clínicas en las que podría estar prolongado el intervalo QT (hipokalemia, hipomagnesèmia, bradicardia, enfermedad de Parkinson, etc.) y no se tiene que administrar de forma concomitante con otros fármacos que podrían prolongar el intervalo QTc (algunos antiarrítmicos, antibióticos macrólidos, antidepresivos tricíclicos, ISRS, etc.).¹⁸ En la prevención de las náuseas y los vómitos durante la analgesia controlada por el paciente debe llevarse a cabo una oximetría de pulso continua en los pacientes con sospecha y/o con riesgo de arritmia ventricular.

En general, los efectos adversos más frecuentemente descritos son la sedación y la somnolencia.¹⁸ Aunque las reacciones extrapiramidales son poco frecuentes a las dosis utilizadas en las náuseas y los vómitos durante el postoperatorio, se debería evitar el uso concomitante con otros fármacos que las induzcan.

Conclusión

El droperidol ha sido un antiemético ampliamente empleado en la práctica clínica en la prevención y el tratamiento de las náuseas y los vómitos durante el postoperatorio durante más de treinta años, y más recientemente en la prevención de náuseas y vómitos asociados a la analgesia controlada por el paciente.³⁰ El droperidol muestra una eficacia similar al ondansetrón y dexametasona, y posiblemente superior a la metoclopramida, en el manejo de las náuseas y los vómitos durante el postoperatorio. Ha demostrado también que reduce significativamente las náuseas y los vómitos durante la analgesia controlada por el paciente. En cuanto a su cardiotoxicidad, mientras que el riesgo del uso del droperidol está asociado con su administración a dosis altas, no parece producir una prolongación del intervalo QT a las dosis empleadas como antiemético, y en general la incidencia de efectos adversos ha sido similar a la observada con los antagonistas 5-HT₃.

La comercialización de nuevo de droperidol introduce un fármaco efectivo en el manejo de las náuseas y los vómitos durante el postoperatorio con un mecanismo de acción diferente. Si se hace un uso prudente, teniendo en cuenta los factores de riesgo y respetando estrictamente sus contraindicaciones, el droperidol podría ser de utilidad en combinación o como alternativa en los pacientes en que han fracasado otras terapias o cuando estas están contraindicadas.

Nombre Comercial: Xomolix®

Laboratorio: ProStrakan Farmacéutica, S.L.U.

Acción farmacológica: neuroléptico con efectos antieméticos

Presentaciones: 2,5 mg/ml solución inyectable **PVP:** € 64,63

H. uso hospitalario

Grupo terapéutico: N05AD. Derivados de la butirofenona

Indicaciones aprobadas:

- prevención y tratamiento de las náuseas y los vómitos postoperatorios en adultos y de segunda línea en niños y adolescentes;
- prevención de las náuseas y los vómitos inducidos por los derivados de la morfina, durante la analgesia controlada por el paciente en adultos.

Referencias bibliográficas

1. Ficha técnica de Pradaxa®. Disponible en: www.agemed.es. Consultado 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 en: http://www.osanet.euskadi.net/r8520361/eu/contenidos/informacion/comite_evaluacion/es_ce/adjuntos/Dabigatran_informe.pdf. Consultado 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. Ficha técnica de Xarelto®. Disponible en: www.agemed.es. Consultado 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, Cushner 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. Riva-

roxaban (Xarelto) for preventing venous thromboembolism after hip or knee replacement surgery. Disponible en: http://nps.org.au/health_professionals/publications/nps_radar/2009/august_2009/rivaroxaban. Consultado 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. Consultado el 30.10.2009.

14. Ficha técnica de Relistor®. Disponible en: www.agemed.es. Consultado el 26.10.2009.

15. Thomas J, Karver S, Cooney GA, Chamberlain BH, Watt CK, Slatkin NE et al. Methylaltraxona 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. Methylaltraxona 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 metilaltraxona. Disponible en: http://www.habe.euskadi.net/s234728/es/contenidos/informacion/innovaciones_terap/es_1221/adjuntos/metilaltraxona_informe.pdf. Consultado el 26.10.2009

18. Ficha técnica de Xomolix®. Disponible en: www.agemed.es.

19. Gómez-Azu JL. Droperidol y arritmias cardíacas. *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, multi-center 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) Artículo recomendado

Fecha de redacción: **Noviembre 2009**

En el próximo número: **Heparinas de bajo peso 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^a José Gaspar, Pilar López, Carles Llor, Rosa Madrideojos, M^a Antònia Mangués, Eduardo Mariño, Rosa Monteserin, Neus Rams, Cristina Roure, Emília Sánchez, Francesc Vila.

Secretària tècnica: Adela Perisé i Piquer

CedimCat. Coordinador: Josep Monerde 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/depssalut/html/ca/dir2250/spbit.htm>

