



## NOVEDADES TERAPÉUTICAS 2007 (2)

### Cristina Roure Nuez

Centro de Información de Medicamentos de Cataluña  
(CedimCat)

### Introducción

En este boletín y en el anterior presentamos una revisión general de algunas de las novedades terapéuticas aparecidas al 2007. Nuestro objetivo no es hacer una relación completa de todos los nuevos medicamentos autorizados a lo largo del año, sino que hemos preferido centrarnos en aquellos que nos han parecido más interesantes y que ya están comercializados en el Estado español, independientemente de la su fecha de autorización. Cada monografía incorpora las características más importantes del medicamento, así como una breve evaluación de la aportación que supone. Queda fuera del alcance de este boletín hacer una revisión exhaustiva de cada uno de los medicamentos presentados, y por este motivo añadimos al final una lista de bibliografía recomendada donde se puede encontrar más información. Los medicamentos que se revisarán en este número 1 del 2008 son los siguientes:

Sitaxentan (Thelin<sup>®</sup>) - Antihipertensivo para la hipertensión pulmonar

Vacuna del papiloma humano (Gardasil<sup>®</sup>) - Prevención del cáncer de cérvix y otras enfermedades asociadas al virus del papiloma humano (VPH).

Vareniclina (Champix<sup>®</sup>) - Inhibidor de los receptores nicotínicos para la deshabituación tabáquica

Ziconotida (Prialt<sup>®</sup>) - Bloqueador de los canales del calcio para el tratamiento intratecal del dolor crónico grave

### Sitaxentan

**Marca comercial:** *Thelin<sup>®</sup>*

**Dosis:** 100 mg

**Presentación:** 28 comprimidos con cubierta pelicular

**Laboratorio:** *Encysive UK Limited*

**DH:** *Medicamento huérfano de uso hospitalario*

**Precio (P.V.P.+IVA):** 79,63 €

**Grupo terapéutico:** *C02KX. Otros antihipertensivos*

**Acción farmacológica:** *Inhibidor selectivo de los receptores de endotelina 1 tipo A*

**Indicaciones aprobadas:** *Tratamiento de la hipertensión pulmonar en enfermos con clase funcional III de la OMS, por mejorar su capacidad para hacer ejercicio físico.*

La hipertensión arterial pulmonar (HTP) se caracteriza por un incremento progresivo de la resistencia vascular pulmonar que conduce a insuficiencia ventricular derecha y a la muerte prematura o la necesidad de un trasplante pulmonar. La endotelina 1 (ET1) es un mediador clave en la patogénesis y progresión de la enfermedad y sus concentraciones están elevadas en los enfermos que sufren HTP. ET1 actúa sobre dos tipos de receptores A (ETA) y B (ETB). La activación de los receptores tipo A de las células musculares lisas vasculares es mayoritariamente la responsable de la vasoconstricción y el remodelado vascular pulmonar, mientras que la activación de ETB es responsable del aclaramiento de ET1, así como de los efectos vasodilatadores y antiproliferativos compensatorios. Sitaxentan (STX), a diferencia del bosentan, que actúa sobre los dos tipos de receptores presenta una afinidad 6.000 veces más elevada para los receptores ETA que para los ETB. La dosificación de STX es de 100 mg por vía oral, cada 24 horas, con o sin

alimentos y a cualquier hora del día.

La eficacia clínica y la seguridad de STX por vía oral ha sido estudiada en dos ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo, STRIDE-I y STRIDE-II. STRIDE-1 (Sitaxentan To Relieve Impaired Exercise) es un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo, en 178 enfermos con HTP con clase funcional II-IV de NYHA. Se comparaba el efecto del placebo con 100 mg o 300 mg al día de STX. A las 12 semanas, el consumo pico de oxígeno, la variable principal del estudio sólo mejoró significativamente con la dosis de 300 mg. En cambio, las variables secundarias, como cambios en la distancia recorrida en 6 minutos (6MWT), la clase funcional o las variables relacionadas con la hemodinamia cardiopulmonar, sí que mejoraron con las dos dosificaciones de STX. No se vieron diferencias en el tiempo hasta el empeoramiento clínico y este hecho se atribuyó a la inclusión en el estudio de enfermos con enfermedad menos grave que podían haber enmascarado el beneficio en enfermos graves. El análisis posterior de un subgrupo de 90 enfermos con clase funcional III y IV y un 6MWT inferior a 450 m del STRIDE-Y demostró un beneficio superior, así como la equivalencia entre las dosis de 100 y 300 mg. En cambio, el perfil de seguridad fue más favorable para la dosis de 100 mg que para la de 300 mg.

El ensayo STRIDE-II incluyó 245 enfermos con HTP idiopática o asociada a enfermedades del tejido conectivo con clase funcional II-IV de la OMS y un 6MWT máximo de 450 m. El estudio comparaba placebo con 50 mg de STX diarios, 100 mg diarios y un brazo abierto con bosentan en dosis estándar con finalidad observacional. A las 18 semanas, el 6MWT mejoró significativamente respecto al basal en el grupo de 100 mg de STX y el de bosentan (31,4 m p = 0,03 y 29,5 m p = 0,05, respectivamente). La clase funcional sólo mejoró significativamente en el grupo de 100 mg de STX respecto a la de base. Se observó una tendencia al aumento del tiempo hasta el empeoramiento clínico con STX 100 mg, pero esta no era significativa. Aun cuando STX 100 mg fue más eficaz que bosentan en el STRIDE-II, el diseño del estudio (abierto por el brazo del bosentan), no permitía sacar conclusiones sobre la superioridad o inferioridad del STX respecto al bosentan.

En dosis de 100 mg diarios, STX presenta efectos adversos a menudo relacionados con la vasodilatación sistémica, que produce: cefalea (45%) y edema periférico (16%), así como náuseas (23%). También puede producir anemia por hemodilución y, como en el caso del bosentan, produce alteraciones de la función hepática. En el STRIDE-II un 3% de los enfermos con STX 100 mg/día presentaron elevaciones de las enzimas hepáticas por encima de tres veces el límite de la normalidad, comparado con un 11% para el bosentan y un 6% para el placebo.

STX puede presentar interacciones con la warfarina lo cual resulta en una elevación del INR por como ejerce un efecto inhibidor sobre el citocromo CYP2C9 P450, responsable principal de la metabolización de la warfarina. Esto puede requerir reducciones del 20-80% de la dosis de warfarina para mantener niveles de anticoagulación adecuados. Esta interacción es relevante puesto que los enfermos con HTP tienen

un riesgo elevado de tromboembolismo pulmonar y a menudo están tratados con anticoagulantes de forma crónica. No se han hecho estudios con acenocumarol pero se espera un efecto similar.

Se recomienda reducir la dosis de anticoagulante al iniciar el tratamiento con STX, hacer un seguimiento estrecho del INR e ir aumentando lentamente la dosis del anticoagulante hasta llegar al INR deseado. El coste mensual del tratamiento con STX es de 2.389 € en PVL.

## Conclusión

STX ha demostrado que es más eficaz que el placebo en la mejora de la capacidad de ejercicio físico en enfermos con hipertensión pulmonar primaria o secundaria a enfermedades del tejido conectivo. Aunque STX presenta ventajas teóricas respecto al bosentan, no han sido adecuadamente comparados y serán necesarios nuevos estudios por confirmar la significación clínica de estas diferencias.

## Bibliografía recomendada

- Barst RJ, Rich S, Widlitz A et. al. Clinical efficacy of off sitaxsentan, an endothelin-A receptor antagonist, in patients with pulmonary arterial hypertension. Chest. 2002;121:1860-8.
- Barst RJ, Langleben D, Frost A et. al. Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. Am J Resp Crit Care Med. 2004;169:441-7.
- Barst RJ, Langleben D, Badesch D et. al. Treatment of off pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxsentan. J Am Coll Cardiol. 2006;47:2049-56.
- Benedict NJ. Sitaxsentan in the management of off pulmonary arterial hypertension. Am J Health Syst Pharm. 2007;64(4):363-8.
- Benza RL, Mehta S, Keogh A, Lawrence EC, Oudiz RJ, Barst RJ. Sitaxsentan treatment for patients with pulmonary arterial hypertension discontinuing bosentan. J Heart Lung Transplant. 2007;26(1):63-9.
- Wittbrodt E, Abukabar A. Sitaxsentan for treatment of off pulmonary hipertensión. Ann Pharmacother. 2007;41:100-5.

## Vacuna Cuatrivalente del virus del papiloma humano (VPH)

**Marca comercial:** Gardasil®

**Dosis:** 120 mcg

**Presentación:** vial 0,5 ml suspensión inyectable

Proteína L1 del VPH tipo 6: 20 mcg

Proteína L1 del VPH tipo 11: 40 mcg

Proteína L1 del VPH tipo 16: 40 mcg

Proteína L1 del VPH tipo 18: 20 mcg

**Laboratorio:** Sanofi Pasteur MSD

**Precio (P.V.P.+IVA):** 154.86 €

**J07BM:** Vacuna del papilomavirus

**Acción farmacológica:** Vacuna tetravalente recombinante a base de partículas de la proteína L1 de la cápside de los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH

**Indicaciones aprobadas:** Prevención del carcinoma cervical, de la displasia cervical de grado elevado, de las lesiones displásicas vulvares de grado elevado y de las verrugas genitales externas (condiloma acuminado), relacionados con el VPH de los tipos 6, 11, 16 y 18.

El VPH es un virus de transmisión sexual extraordinariamente frecuente. Se estima que el 80% de los adultos sexualmente activos a los 50 años han adquirido la infección por el VPH, que en la mayor parte de los casos cursa de manera asintomática y sin dejar secuelas. Sin embargo, en el 10-20%

de los casos la infección persiste y la persona se convierte en portadora crónica. La persistencia de la infección por el VPH aumenta las probabilidades de desarrollar con los años lesiones premalignas y cáncer cervical. Se considera que la infección por el VPH, presente en la práctica totalidad de los casos de carcinoma cervical, es una condición necesaria, aunque no suficiente, para su desarrollo. En las mujeres, el cáncer de cuello uterino es la segunda causa de muerte por cáncer en el mundo, aunque en los países desarrollados, y gracias a la prevención mediante los programas de detección precoz y tratamiento de las lesiones precancerosas, ha pasado al cuarto o quinto lugar. Aún así, todavía se diagnostican en España cerca de 2.000 casos nuevos cada año y más de 500 mujeres mueren anualmente por esta causa.

Existen más de 100 tipos de VPH y se clasifican según su capacidad de inducir cambios oncogénicos en las células, en genotipos de alto y de bajo riesgo. Los genotipos 16 y 18 son de alto riesgo y causan alrededor del 70% de los casos de carcinoma de cérvix. Los VPH tipos 6 y 11, en cambio, son de bajo riesgo oncogénico, pero causan un 90% de las verrugas genitales (condiloma acuminado).

La vacuna cuatrivalente del VPH es una vacuna recombinante no infecciosa preparada a partir de partículas de la proteína L1 de la cápside mayor de los tipos 6, 11, 16 y 18. Las partículas no contienen ADN viral y, por lo tanto, no pueden infectar las células ni causar enfermedad. Se administra por vía intramuscular en 3 dosis de 0,5 ml separadas. La segunda dosis se administra a los dos meses y la tercera, a los 6 meses de la primera.

Idealmente, la vacunación se tiene que administrar antes del inicio de la actividad sexual, a los 11-15 años, aun cuando se puede administrar desde los 9 años. También se recomienda una vacunación de rescate, en mujeres no vacunadas, entre los 16 y los 26 años porque, aun cuando pueden haber sufrido infección por el VPH, es posible que no hayan sido en contacto con los cuatro genotipos de la vacuna y, por lo tanto, todavía puedan obtener un beneficio.

Dado que entre la adquisición de la infección por el VPH y el desarrollo del cáncer pueden pasar más de 20 años, los estudios del impacto del VPH sobre el riesgo de cáncer tendrán que utilizar variables subrogadas como las neoplasias intraepiteliales cervicales de grado elevado (CIN 2,3) y el adenocarcinoma cervical in situ (AIS), precursores obligados de los cánceres cervicales invasores, las neoplasias intraepiteliales vaginales y vulvares de grado elevado, las verrugas genitales, o los porcentajes de infección persistente por el VPH.

La eficacia de la vacuna del VPH se ha estudiado en una población de más de 20.000 mujeres de entre 16 y 26 años en cuatro estudios pivotaes en fase II y III, aleatorizados y controlados con placebo. El análisis de los resultados combinados de estos estudios muestra lo siguiente:

La eficacia en la prevención de la infección persistente y de la enfermedad asociada al VPH (AIS, CIN 2,3, lesiones intraepiteliales vaginales y vulvares, así

como verrugas genitales) de la vacunación profiláctica fue del 96-100% a los tres años de seguimiento en el grupo de mujeres que al inicio del estudio no presentaban evidencia de infección previa o presente por el VPH tipo 6, 11, 16 o 18, representados en la vacuna. La eficacia se mantenía por encima del 90% también en el grupo de mujeres que recibieron vacunación incompleta (menos de tres dosis).

Con la intención de reflejar mejor la aplicación que se preveía para la vacuna en las condiciones reales de uso postautorización, en los ensayos clínicos se intentó reflejar la población general de mujeres jóvenes, que incluye mujeres con o sin infección o enfermedad previas por cualquier tipo de VPH. Con este objetivo, se hizo un análisis por intención de tratar con modificaciones, de todas las mujeres que habían recibido como mínimo una dosis de vacuna, con independencia de su estado basal respecto al VPH. En este análisis se incluía un 27% de mujeres que ya eran positivas al menos para uno de los VPH representados a la vacuna al inicio del estudio. Lógicamente, en este grupo, la eficacia fue menor, concretamente del 44% para las lesiones cervicales de grado elevado (CIN 2,3 y AIS), del 71% para las lesiones vaginales o vulvares de grado elevado, y del 77% para las verrugas genitales.

La vacuna del VPH se tolera bien pero puede producir fiebre y reacciones leves en su punto de inyección (dolor, enrojecimiento, inflamación y picor). Aún cuando no se ha hecho ningún estudio específico, se dispone de datos de 2.832 mujeres que quedaron embarazadas durante el curso del estudio. La proporción de embarazos con anomalías congénitas fue similar entre las mujeres que recibieron la vacuna y las que recibieron placebo.

Se desconoce la duración exacta de la protección de la vacuna pero los estudios efectuados hasta ahora demuestran una protección de cinco años como mínimo. Por el momento, se desconoce el beneficio adicional que ofrecería la vacunación en niños y hombres, o en mujeres de más de 26 años. Tampoco se conoce la eficacia de la administración de una dosis de recuerdo a los cinco años. Todas estas incógnitas están siendo evaluadas en estudios además largo plazo todavía en curso.

Las tres dosis necesarias para una vacunación completa tienen un coste de 465 € en P.V.P.+IVA. El pasado mes de octubre, el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud acordó incluir la vacuna del VPH para niñas de entre 11 y 14 años a los calendarios vacunales de todas las comunidades autónomas antes del 2010 .

## Conclusión

Los datos disponibles hasta este momento sobre la eficacia y la seguridad de la vacuna cuatrivalente del VPH en la prevención de la enfermedad asociada (verrugas genitales, cáncer de cuello de útero y lesiones precursoras, así como de otras enfermedades anogenitales) son muy positivas y han llevado a su inclusión en el calendario de vacunaciones para niñas de entre 11 y 14 años que no hayan tenido relaciones sexuales, en todas las comunidades autó

nomas antes del 2010. Es importante señalar que la protección de la vacuna no es absoluta puesto que existen otros genotipos del VPH de grado oncogénico elevado (no presentes a la vacuna), y por lo tanto hará falta seguir con los programas de detección y tratamiento precoz de lesiones premalignas. Hará falta ver también los resultados de los estudios actualmente en curso, que contribuirán a conocer los beneficios a largo plazo de la vacunación fuera de los ensayos clínicos y a establecer nuevas políticas de vacunación.

### Bibliografía recomendada

- Villa LL, Costa RL, Petta CAN et. al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol.* 2005;6:271.
- Villa LL, Costa RL, Petta CAN et. al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer.* 2006;95:1459.
- Joura EA, Leodolter S, Hernández-Avila M et. al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet.* 2007;369:1693.
- The Future II study group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med.* 2007;356:1915.
- Ault KA. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. *Lancet.* 2007;369:1861.
- Garland S, Hernández-Avila M, Wheeler C et. al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med.* 2007;356:1928.
- Barr E, Tamms G. Quadrivalent human papillomavirus vaccine. *Clin Infect Dis.* 2007;45:609.

## Vareniclina

**Marca comercial:** *Champix*<sup>®</sup>

**Dosis:**

**Inicio**

11 comprimidos de 0,5 mg y 14 de 1 mg

**Mantenimiento**

56 comprimidos de 0,5 mg 28 comprimidos de 1 mg 56 comprimidos de 1 mg

**Laboratorio:** Pfizer

**Precio (P.V.P.):** 54,64 €

122,39 €

61,19 €

122,39 €

**Grupo terapéutico N07BA:** *Fármacos utilizados en la dependencia de la nicotina*

**Acción farmacológica:** *Inhibidor de los receptores nicotínicos*

**Indicaciones aprobadas:** *Deshabitación tabáquica en adultos-*

La vareniclina (VRN) es un derivado del alcaloide natural citisina, ya conocida y empleada desde hace 40 años en el este de Europa. Es un agonista parcial de los receptores nicotínicos que reduce el deseo de fumar y el efecto gratificante de la nicotina. Presenta una afinidad elevada por los receptores colinérgicos nicotínicos  $\alpha 4\beta 2$  de las neuronas dopaminérgicas del cerebro, la activación de los cuales es responsable del poder adictivo de la nicotina. Actúa como agonista parcial, generando una respuesta dopaminérgica inferior a la generada por la nicotina, suficiente para reducir el deseo de fumar y, al mismo tiempo, al competir con la nicotina en su unión al receptor,

reduce sus efectos gratificantes, y por lo tanto la dependencia del tabaco.

El tratamiento se tiene que iniciar una o dos semanas antes de la fecha prevista por dejar de fumar. Durante la primera semana se aumenta la dosis progresivamente (primeros tres días, 0,5 mg cada 24 horas; cuatro días siguientes, 0,5 mg cada 12 horas) hasta llegar a la dosis de mantenimiento, 1 mg cada 12 horas, que se mantiene durante doce semanas. Al finalizar este periodo, las personas que han conseguido dejar el tabaco pueden mantener el tratamiento durante doce semanas más para evitar recaídas.

Se absorbe prácticamente la totalidad de la dosis, independientemente de la presencia de alimentos. Se une muy poco a proteínas plasmáticas. En un 90% se excreta inalterada con la orina, con una semivida de eliminación de 24 horas. Tarda seis días en alcanzar el estado de equilibrio estacionario y es por este motivo que se debe empezar a tomar con antelación.

Se ha comparado su eficacia con la del bupropión y el placebo, en tres ensayos clínicos comparativos, pero no directamente con la terapia sustitutiva con nicotina (parches, chicles). A los dos primeros ensayos, tras doce semanas de tratamiento la VRN fue superior a bupropión y placebo con una tasa de abandono del tabaco del 44,2% con VRN, 29,7% con bupropión y 17,7% con placebo. Una vez acabado el tratamiento, a las 52 semanas, las diferencias en las tasas de abstinencia entre los grupos se reducen (8,4%, 16,1% y 21,9% para placebo, bupropión y VRN, respectivamente). Se ha estudiado el beneficio de la prolongación del tratamiento sobre el mantenimiento de la abstinencia tabáquica durante las doce semanas posteriores a la deshabituación. La prolongación del tratamiento en las personas que habían conseguido dejar de fumar mantuvo una tasa de abandono del 70,5% con VRN frente a un 49,6% con placebo, a las 24 semanas, pero la diferencia era sólo de un 6,9% a las 52 semanas.

La tolerabilidad a los ensayos clínicos ha sido buena. Puede producir náuseas y vómitos en un 30% de los pacientes y presentar también cefaleas, somnolencia, insomnio y pesadillas, así como molestias gastrointestinales. En caso de que no se tolere bien o de insuficiencia renal grave se recomienda reducir la dosis. Recientemente, se han comunicado casos de ideación y ocasionalmente conducta suicida, así como comportamientos erráticos y agresivos en pacientes con o sin enfermedad psiquiátrica preexistente, que hacía pocos días o semanas que habían empezado a tomar VRN. Aun cuando no se pueden descartar otras causas, como la misma abstinencia tabáquica, tanto la FDA como la EMEA han publicado notas informativas sobre estos riesgos, y próximamente se incorporarán a la información del producto.

El coste de doce semanas de tratamiento, de 368 € en P.V.P., resulta superior al de alternativas como el bupropión (229 €) o los parches de nicotina (260- 270 €).



## Conclusión

VRN, agonista parcial de los receptores nicotínicos, que reduce el deseo de fumar y el efecto gratificante de la nicotina, puede ser útil en personas con intolerancia o contraindicación para el tratamiento con nicotina y/o con bupropión, y que necesitan ayuda farmacológica para dejar de fumar. Aun cuando resulta más caro que las alternativas existentes hasta ahora, la diferencia podría quedar compensada por la reducción del coste de las enfermedades asociadas al tabaco y convertirse en un fármaco de primera línea. Aun así, por el momento hace falta esperar la evaluación definitiva de su seguridad, así como ver qué será la tasa de abstinencia en la práctica, fuera de los ensayos clínicos, y la tasa de mantenimiento de abstinencia a largo plazo.

## Bibliografía recomendada

- Etter JF. Cytisine for Smoking Cessation. A Literature Review and a Meta-analysis Arch Interno Med. 2006;166:1553-9.
- Gonzales D, Rennard SI, Nides M et. al. Varenicline, an  $\alpha 4\beta 2$  nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: A randomized controlled trial. JAMA. 2006;296:47-55.
- Jorenby DE, Hays JT, Rogotti NA et. al. Efficacy of varenicline, an  $\alpha 4\beta 2$  nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: A randomized controlled trial. JAMA. 2006;296:56-63.
- Tonstad S, Tonnesen P, Hajek P et. al. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: A randomized controlled trial. JAMA. 2006;296:64-71.
- Potts L, Garwood C. Varenicline: The Newest Agent for Smoking Cessation. Am J Health-Syst Pharm. 2007;64(13):1381-4.
- Early Communication about an Ongoing Safety Review. Varenicline (marketed as Chantix) <http://www.fda.gov/cder/drug/earlycomm/varenicline.htm>. Noviembre 2007.
- Saltó E, Valverde A. Tratamiento farmacológico del tabaquismo. Boletín de Información Terapéutica del Departamento de Salud 2007;19(6):29-33.
- Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Agonistas parciales de los receptores de nicotina para el abandono del hábito de fumar; 2006 (Revisión Cochrane traducida). A: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 3. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- Varenicline Ficha técnica <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/champix/H-699-PINO-se.pdf>.

## Ziconotida

**Marca comercial:** *Prialt®*

**Dosis:** 100 mcg (vial d'1 ml)/500 mcg (vial de 5 ml)

**Presentación:** Solución por perfusión intratecal 100 mcg/ml

**Laboratorio:** Eisai Farmacéutica, S.A.

**H:** Medicamento huérfano de uso hospitalario

**Precio (P.V.P.+IVA):** 459,58 € / 2.100 €

**Grupo terapéutico:** N02BG. Otros analgésicos y antipiréticos

**Acción farmacológica:** Bloqueador de los canales de calcio de tipo N localizados en el asta dorsal de la médula espinal responsables de la transmisión de la señal dolorosa

**Indicaciones aprobadas:** Tratamiento del dolor crónico grave en enfermos adultos que necesitan analgesia intratecal.

La administración de analgésicos por vía espinal en el dolor crónico se reserva para situaciones en que los tratamientos alternativos menos invasivos han fracasado. El único analgésico aprobado para administración intratecal era hasta ahora la morfina. La ZCN, análogo sintético de un péptido

del veneno de la serpiente marina denominada *Conus magus*, es el primer fármaco no opiáceo aprobado para el tratamiento del dolor por vía intratecal.

La ziconotida (ZCN) bloquea los receptores del calcio de tipo N, responsables de la liberación del neurotransmisor desde las terminaciones nerviosas presinápticas aferentes nociceptivas que se encuentran en la médula espinal. Este bloqueo produce una interrupción de la transmisión de la señal dolorosa. No tiene efecto sobre los receptores opioides.

Se administra en perfusión continua mediante un catéter intratecal con bomba de infusión externa o preferiblemente implantable, en caso de tratamientos prolongados, para reducir el riesgo de infección del sistema nervioso central. La dosis inicial es de 2,4 mcg en 24 horas y se ajusta después según la respuesta analgésica y la tolerabilidad, con incrementos de 2,4 mcg diarios (0,1 mcg/h) como máximo cada 24-48 horas hasta llegar a la dosis máxima de 21,6 mcg/24 h. En caso de toxicidad se puede reducir la velocidad o incluso suspender la perfusión en cualquier momento. La exposición sistémica a ZCN por el paso desde el LCR a la circulación sistémica es baja y la ZCN se degrada por peptidasas y proteasas del hígado, el riñón o el pulmón. No se ha observado acumulación con la administración prolongada de ZCN.

Su eficacia y seguridad se ha evaluado en tres ensayos clínicos doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo, realizados en enfermos adultos con dolor crónico de base. La intensidad del dolor se evaluaba mediante la escala visual analógica (EVA). Los enfermos debían tener un dolor basal con un EVA de 50 mm o más y ser refractarios a otros tratamientos. Se consideraban respondedores los que experimentaban una reducción de como mínimo un 30% del EVA sin incrementar su consumo basal de opiáceos.

En los dos primeros estudios (enfermos oncológicos y VIH y pacientes con dolor mayoritariamente neuropático, respectivamente), una infusión continua de ZCN durante 5 o 6 días demostró una clara superioridad respecto al placebo en la reducción del EVA mediano respecto al basal (31% de reducción para ZCN y 6% para el placebo en el estudio hecho en enfermos no oncológicos), en el porcentaje de pacientes respondedores, así como en el consumo de opiáceos. A partir de estos dos estudios se estableció que el mejor perfil de seguridad y efectividad se obtenía con una velocidad de infusión inicial de 0,1 mcg/h y un intervalo de 24 horas para los incrementos durante el periodo de titulación.

El tercer estudio, denominado estudio 301, utilizó una velocidad de infusión inicial de 0,1 mcg/h con incrementos de 0,1 mcg/h, como máximo cada 24 horas en 220 pacientes con dolor crónico grave, mayoritariamente de origen neuropático, tratados con ZCN o placebo durante 21 días.

La reducció en el EVA mediano fue de un 14,7% en el grupo tratado con ZCN y de un 7,2% en el grupo placebo. Las diferencias en el porcentaje de enfermos respondedores no fueron significativas. El uso de opiáceos disminuyó un 24% con la ZCN y un 17% en el grupo placebo. Otras variables, relacionadas con la satisfacción global con el tratamiento, también fueron superiores para el grupo tratado con ZCN. Los resultados de eficacia de la ZCN del estudio 301 fueron más modestos que los de los dos estudios anteriores, probablemente porque las dosis utilizadas fueron más bajas.

La mayor parte de los pacientes tratados sufren efectos adversos, y su frecuencia está relacionada con el uso de dosis elevadas y la titulación excesivamente rápida. Los efectos más frecuentes son mareo, náuseas, astenia, somnolencia, diarrea, dolor de cabeza, confusión, afasia, pérdida de memoria, ataxia, visión borrosa y nistagmo. A los ensayos clínicos, un 40% de los enfermos presentaron elevaciones de la creatinina, con miopatía, e incluso se dieron dos casos de insuficiencia renal con rhabdomiólisis. El riesgo de meningitis asociado a la manipulación del acceso intratecal fue del 3%. La FDA emitió una alerta sobre la aparición de efectos adversos neurológicos y psiquiátricos graves en enfermos tratados con ZCN: alucinaciones, paranoia, delirio, hostilidad, psicosis y reacciones maníacas. La ZCN está contraindicada en personas con historia previa de psicosis, y en caso de aparición de síntomas psiquiátricos graves se recomienda suspender el tratamiento de forma inmediata.

El coste de una semana de tratamiento en P.V.P. es de 308,84 €, notablemente más caro que el tratamiento con morfina.

## Conclusión

Añadida a la terapia estándar, la ZCN en perfusión continua intratecal disminuye el dolor y el consumo de opiáceos en enfermos con dolor crónico grave refractario a otras terapias. Su eficacia se ha demostrado mayoritariamente en enfermos con dolor neuropático, y se desconoce su eficacia y seguridad a largo plazo. La elevada incidencia de efectos adversos, algunos de ellos muy graves, hacen que la ZCN sea un tratamiento de segunda línea para enfermos con dolor crónico grave refractarios o intolerantes a otros tratamientos alternativos más seguros, con más experiencia y más baratos.

## Bibliografía recomendada

- Prommer E. Ziconotide: a new option for refractory pain. *Drugs of Today*. 2006;42(6):369-78.
- Lynch S, Cheng C, Yee J. Intrathecal ziconotide for refractory chronic pain. *Ann Pharmacother*. 2006;40:1293-300.
- Staats P, Yearwood T, Charapata S, Presley RW, Wallace MS, Byas-Smith M et al. Intrathecal Ziconotide in the treatment of refractory pain in patients with cancer or AIDS. *JAMA*. 2004;291:63-70.
- Wallace MS, Charapata SG, Fisher R, Byas-Smith M, Staats P.S., Mayo M et al. Intrathecal ziconotide in the treatment of chronic nonmalignant pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Neuromodulation*. 2006;2:75-86.
- Rauck RL, Wallace MS, Leong MS, Minehart M, Webster LR, Charapata SG et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of intrathecal ziconotide in adults with severe chronic pain. *J Pain Symptom Manage*. 2006;31:393-406.
- Lyseng-Williamson KA, Perry C. Ziconotide. *CNS Drugs*. 2006;20:331-8.
- Thompson J.C., Dunbar E, Laye RR. Treatment challenges and complications with ziconotide monotherapy in established pump patients. *Pain Physician*. 2006;9:147-52.

Fecha de redacció: **Enero 2008**

En el próximo número: **Utilització de antiepilèptics en el dolor neuropàtic**

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

**Directora:** M<sup>a</sup> Assumpció Benito Vives. **Coordinadora general:** Neus Rams i Pla.

**Coordinador editorial:** Xavier Bonafont i Pujol

**Comitè científic:** Rafael Albertí, Joan Altimiras, Xavier Bonafont, Fina Camós, Arantxa Catalán, Joan Costa, Eduard Diogène, Begonia Eguileor, M<sup>a</sup> José Gaspar, Pilar López, Julio González, Carles Llor, Rosa Madrideojos, M<sup>a</sup> Antònia Mangues, Eduard Mariño, Rosa Monteserin, Neus Rams, Cristina Roure, Emília Sánchez, Francesc Vila.

**Avaluació fàrmaco-econòmica:** Lourdes Girona i Brumós

**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.net/salut/depsan/units/sanitat/html/ca/publicacions/spbit.htm>