



NOVEDADES TERAPÉUTICAS 2010 (I)

Laura Diego

Centro de Información de Medicamentos de Cataluña
(CedimCat)

Introducción

Este *Boletín* es el primero de dos números en que se revisa brevemente el posicionamiento en terapéutica de algunos de los nuevos medicamentos comercializados a nuestro entorno durante en el año 2010. Tradicionalmente, estos dos números se publicaban a finales de año. Sin embargo, este año se ha considerado que dado que las necesidades de información de los profesionales sobre los nuevos medicamentos son mayores en el momento de su comercialización, los dos números de este año se publicarán separadamente después del primero y segundo semestre. Como en las ocasiones anteriores, el objetivo no es revisar todas las novedades comercializadas, sino que se han escogido aquellas que pueden resultar más relevantes porque el producto es el primero de una nueva clase de medicamentos, por su impacto potencial en la práctica clínica o en el gasto farmacéutico, por las ventajas que ofrece frente a las alternativas disponibles o bien por el interés que su comercialización suscita. Las monografías seguirán la estructura empleada en ediciones anteriores y en la cual se recogen las características principales de cada medicamento, una breve evaluación de la evidencia disponible en las indicaciones aprobadas y las ventajas que presentan frente a las alternativas disponibles, además del coste comparado. Sin embargo, no se trata de una revisión exhaustiva y, por este motivo, al final del documento podréis encontrar la lista de referencias bibliográficas y una selección de los artículos más relevantes que se marcan con una **(R)**.

Certolizumab pegol

Nombre comercial:  Cimzia®

Laboratorio: UCB PHARMA SA

Acción farmacológica: inmunosupresor, anticuerpo monoclonal anti-TNF

Presentaciones:

- 200 mg solución inyectable (2 jeringas precargadas)


PVP: 1.044,07 €

Receta médica

***DH.** Diagnóstico hospitalario

Grupo terapéutico: L04AB05. Inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α)

Indicaciones aprobadas: coadministrado con metotrexate (MTX) para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) activa, moderada o grave, en pacientes adultos, cuando la respuesta a los medicamentos antireumáticos modificadores de la enfermedad, incluyendo lo MTX, ha sido inadecuada. Se puede administrar en monoterapia cuando el tratamiento continuado con MTX no es adecuado o no se tolera.

El certolizumab pegol (CZP) ( Cimzia®) es un anticuerpo monoclonal anti-TNF pegilado. Recientemente ha sido autorizado, en combinación con el metotrexate (MTX), para el tratamiento de los pacientes adultos con artritis reumatoide (AR) activa, moderada o grave, cuando los medicamentos antireumáticos modificadores de la enfermedad (MARMM), incluyendo lo MTX, han fracasado.¹ El CZP también se ha autorizado en monoterapia en aquellos casos en que el tratamiento con MTX no es adecuado o no se tolera.

La dosis inicial recomendada es de 400 mg en las semanas 0, 2 y 4, seguida de una dosis de mantenimiento de 200 mg cada dos semanas.¹ El CZP se administra en forma de inyección subcutánea, pero con una formación adecuada de la técnica de administración, los pacientes se pueden autoadministrar la inyección.^{1,2}

La eficacia y la seguridad del CZP en combinación con MTX se ha estudiado en dos ensayos clínicos (RAPID 1 y RAPID 2), aleatorizados, con cegado doble y comparativos con un placebo, con un diseño similar y en pacientes con AR activa, durante un total de 52 y 24 semanas, respectivamente.^{3,4} Los pacientes reclutados (n = 982 y n = 619) continuaron el tratamiento con MTX y, además, recibieron CZP (400 mg en las semanas 0, 2 y 4 y, posteriormente, 200 mg o 400 mg cada dos semanas) o un placebo. En ambos estudios, la respuesta a la semana 24, medida como una mejora del 20% según los criterios del American College of Rheumatology (ACR20), fue significativamente superior en el grupo de CZP 200 mg y 400 mg que en el grupo del placebo (en el estudio RAPID 1, 58,8%, 60,8% y 13,6%, respectivamente, con una p < 0,001; y en el

estudio RAPID 2, 57,3%, 57,6% y 8,7%, respectivamente, con una $p < 0,001$). Estos resultados positivos se mantuvieron significativamente hasta la semana 52 en el estudio RAPID 1. Sin embargo, en ambos estudios, la dosis de 400 mg no mostró beneficios clínicos claros sobre la dosis de 200 mg y las tasas de abandono de los estudios por carencia de eficacia a las semanas 12 y 14 fueron de 21%, 17% y 63%, con CZP 200 mg, CZP 400 mg y placebo, respectivamente.^{2,5}

El CZP ha demostrado que también es eficaz cuando se administra en monoterapia. En un estudio aleatorizado ($n = 220$), con cegado doble y de 24 semanas de duración, el tratamiento con CZP 400 mg cada cuatro semanas (pauta no autorizada) mostró una respuesta ACR20 superior a la del placebo (45,5% en comparación con el 9,3% con el placebo; $p < 0,001$) en el tratamiento de pacientes para los cuales uno o más MARMM habían fracasado previamente.⁶

En cuanto a la seguridad, el análisis conjunto de los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados y abiertos muestran que, igual que con el resto de anti-TNF, los efectos adversos más frecuentes (61,2%) con el CZP fueron las infecciones,⁸ de las cuales las infecciones del trato respiratorio y la tuberculosis fueron las más frecuentemente comunicadas. Por este motivo se recomienda seguir estrechamente los pacientes con AR antes, durando y después del tratamiento, para detectar los signos y los síntomas de infecciones graves, puesto que, debido a la enfermedad y la medicación concomitante, podrían no manifestar los síntomas típicos de infecciones como la fiebre.^{1,2} El CZP está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, moderada o grave, y no se tiene que administrar en combinación con anakinra y abatacept.⁷

A pesar de que no es el objeto de esta revisión, hay que señalar que el CZP se estudió previamente en el tratamiento de la enfermedad de Crohn. Sin embargo,

la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) consideró que los estudios en esta indicación mostraban una eficacia marginal y, por este motivo, le denegó la autorización de comercialización.¹

Conclusión

Actualmente disponemos en nuestro entorno de **cinco medicamentos anti-TNF autorizados para el tratamiento del AR. A pesar de que no se dispone de estudios que los comparen directamente, no parece que haya ninguna diferencia significativa de eficacia o seguridad entre ellos.**⁸ El CZP ha demostrado que es eficaz en la mejora de los síntomas de los pacientes con AR para los cuales los MARMM habían fracasado previamente, cuando se administra en monoterapia y en combinación con MTX. También ha demostrado que es eficaz en monoterapia, a pesar de que con esta pauta se podrían esperar reducciones de un 10% 20% de la eficacia, motivo por el cual se recomienda reservarla para los pacientes con contraindicación a MTX o que no lo toleran. La utilización de dosis más altas que la autorizada no ha mostrado más eficacia. **Los beneficios clínicos del tratamiento con CZP tendrían que estar muy establecidos en las primeras 12 semanas de tratamiento. Por lo tanto, ante la carencia de una eficacia clara, se recomienda valorar la interrupción del tratamiento.** En cuanto a la seguridad, las infecciones son el efecto adverso más frecuente y por este motivo se recomienda monitorizar estrechamente a estos pacientes.

El CZP se presenta como una alternativa más entre los agentes biológicos disponibles para el tratamiento del AR, que podría ser de utilidad en los pacientes para los cuales han fracasado otros anti-TNF. En ausencia de estudios comparativos que permitan establecer la superioridad de un anti-TNF sobre otro, en términos de eficacia y seguridad, parece que **la selección de**

Principio activo Nombre comercial (Fecha de autorización)	Presentaciones	PVP	Pauta recomendada	Precio tratamiento
Adalimumab Humira® (08/09/2003)	40 mg (2 jeringuillas precarregadas) 40 mg (2 plumas precargadas)	1.127,57 1.127,57 €	€ 40 mg s. c., cada dos semanas	1.127,57 €/mes
Certolizumab ▲ Cimzia® (01/10/2009)	200 mg (2 jeringuillas precargadas)	1.044,07 €	Inicio: 400 mg s. c., en las semanas 0, 2 y 4 Mantenimiento: 200 mg s. c., cada dos semanas	3.132,21 €/mes inicialmente 1.044,07 €/mes
Etanercept Enbrel® (03/02/2000)	25 mg (4 jeringuillas precargadas o 4 viales o 4 viales pediátricos) 50 mg (4 jeringuillas precargadas)	545,50 € 1.043,26 €	25 mg s. c., dos golpes a la semana 50 mg s. c., semanalmente	1.091 €/mes 1.043,26 €/mes
Golimumab ▲ Simponi® (20/10/2009)	50 mg (1 pluma precargada)	1219,83 €	50 mg s. c. un golpe al mes, siempre el mismo día del mes	1.219,83 €/mes
Infliximab Remicade® (13/08/1999)	100 mg (1 vial, 20 ml)	615,88 €	Inicio: 3 mg/kg (en perfusión intravenosa durante 2h) en las semanas 0, 2 y 6. Mantenimiento: 3 mg/kg cada ocho semanas	(*) 3.880,04 €/inicio (*) 646,67 €/mes

Fuente de datos: Bot Plus web, con fecha 12/10/2010.
(*) Datos calculados a partir de un peso de 70 kg.

estos se tendría que basar en su experiencia de uso, pero también en cuestiones prácticas relativas a la administración (forma y frecuencia), las preferencias del paciente y el coste.

Referencias bibliográficas

1. European Public Assessment Report (EPAR). Cimzia. [Disponible en: HYPERLINK "http://www.emea.europa.eu" www.emea.europa.eu. Accedido 17/8/2010]
2. Anónimo. Certolizumab pegol 200 mg/ml solution for injection (prefilled syringe) (Cimzia®). Scottish Medicines Consortium 2010; 590. [Disponible en: HYPERLINK "http://www.nelm.nhs.uk" www.nelm.nhs.uk. Accedido 2/9/2010]
3. Keystone E, van der Heijde D, Mason D Jr, Landewé R, van Vollenhoven R, Combe B, et al. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 3319-29. (R)
4. Smolen J, Landewé RB, Mease P, Brzezicki J, Mason D, Lijtens K, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 797-804. (R)
5. Anónimo. Certolizumab. *Aust Prescr* 2010; 33: 129-131.
6. Fleischmann R, Vencovsky J, van Vollenhoven RF, Boronstein D, Box J, Coteur G, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAST-4WARD study. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 805-11. (R)
7. Anónimo. Which anti TNF inhibitor for rheumatoid arthritis? *The Med Let* 2010; 52 (1339).
8. Fleischmann R. The clinical efficacy and safety of certolizumab pegol in rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther* 2010; 10(5): 773-86. (R)

Prasugrel

Nombre comercial: ▲ EfiEnt®

Laboratorio: Lilly

Acción farmacológica: antiagregante plaquetario

Presentaciones:

- 10 mg, 28 comprimidos recubiertos **PVP:** 63,38 €
- 5 mg, 28 comprimidos recubiertos **PVP:** 57,68 €

Receta médica

Grupo terapéutico: B01AC. Inhibidores de l'agregación plaquetaria (excluida la heparina)

Indicaciones aprobadas: coadministrado con el ácido acetilsalicílico, está indicado para la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes con síndrome coronario agudo (angina inestable, infarto de miocardio sin elevación del segmento ST) o infarto de miocardio con elevación del segmento ST, sometidos a una intervención coronaria percutánea primaria o aplazada.

El prasugrel (PSG) (▲ EfiEnt®) es un nuevo antiagregante plaquetario, de la familia de las tienopiridinas, que presenta una estructura y un mecanismo de acción similar al del clopidogrel (CPG). Parece que tiene un inicio de acción más rápido y un efecto antiplaquetario más consistente.^{1,2}

En Europa, su uso se ha autorizado, asociado al ácido acetilsalicílico (AAS), para la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes con el síndrome coronario agudo (SCA) o infarto de miocardio (IM) con elevación del segmento ST (IMEST), sometidos a una intervención coronaria percutánea (ICP) primaria o aplazada. En estas indicaciones se recomienda empezar el tratamiento con una dosis inicial de carga de 60 mg/día y continuar con una dosis de mantenimiento de 10 mg/día.¹ De momento, pero, no hay recomendaciones específicas sobre el momento óptimo para administrar la dosis de carga.

Las indicaciones actuales del PSG se basan fundamentalmente en los resultados del estudio TRITON-TIMI 38, un ensayo clínico aleatorizado y con cegado

doble, y en el cual el PSG se ha comparado con el CPG durante 15 meses, en 13.608 pacientes con el SCA con una ICP programada.³ Los pacientes (10.074 con angina inestable o infarto de miocardio sin elevación del segmento ST [IMSEST] y 3.534 con IMEST) se aleatorizaron a recibir PSG 10 mg/día (60 mg de dosis de carga) o CPG 75 mg/día (iniciado con una dosis de carga de 300 mg/día), ambos fármacos administrados conjuntamente con AAS (75 162 mg/día). La variable principal de eficacia compuesta de mortalidad cardiovascular, IM no mortal o ictus no mortal se presentó en un número significativamente menor de pacientes en el grupo de PSG que en el grupo de CPG (9,9% y 12,1%, respectivamente, $p < 0,001\%$; HR = 0,81 [IC95%: 0,73 0,90], NNT = 46), independientemente de si se iban a someter a una ICP con implantación de stent o no. Esta diferencia entre ambos grupos se atribuyó fundamentalmente a una incidencia de IM no mortal significativamente más baja en el grupo de PSG que en el grupo de CPG (7,3% y 9,5%, respectivamente, $p < 0,001$; HR = 0,76 [IC95%: 0,67 0,85]), mientras que entre ambos grupos no hubo diferencias en la mortalidad por todas las causas. La trombosis del stent, una complicación frecuente de la ICP, también fue menos frecuente en los pacientes tratados con PSG.^{3,4}

Los beneficios del PSG en la reducción de los acontecimientos isquémicos estuvieron acompañados de una incidencia más alta de hemorragia mayor respecto del grupo de CPG (2,4% y 1,8%, respectivamente; $p = 0,03$; HR = 1,32 [IC95%: 1,03 1,68]), pero también de hemorragia potencialmente mortal y, a pesar de que el aumento fue pequeño, de una incidencia más alta de hemorragia mortal. Además de los efectos adversos de carácter hemorrágico, los más frecuentes han sido la trombocitopenia y la neutropenia. Adicionalmente, se observó una incidencia más alta de neoplasias colorectales en el grupo de PSG. De momento, pero, no está claro que haya una relación de causa-efecto y hay que esperar la publicación de nuevos estudios.⁵

En el subgrupo de pacientes con diabetes mellitus se observó una eficacia más alta, sin un incremento relativo de las hemorragias graves, y parece que el balance entre beneficio y riesgo absoluto es más claro en estos pacientes.⁶ Por otro lado, un estudio post hoc identificó tres grupos de pacientes con menos beneficios clínicos netos y un incremento absoluto del riesgo de hemorragia respecto a la cohorte general. Por este motivo, el uso del PSG está contraindicado en los pacientes con historia previa de ictus o ataque isquémico transitorio.³ Parece que el riesgo de hemorragia es más alto en los pacientes con un peso inferior a los 60 kg y más de 75 años de edad y, por lo tanto, no se recomienda el uso. En caso de que se considere necesario tratar el paciente con PSG, se recomienda usar la dosis de mantenimiento de 5 mg, a pesar de que hay que destacar que no se ha estudiado la eficacia ni la seguridad de esta pauta.^{1,3}

La coadministración de PSG con medicamentos que afecten la coagulación se tiene que hacer con pre-

Principio activo Nombre comercial	Presentaciones	PVP	Pauta recomendada	Precio tratamiento 28 días
Prasugrel ▲ Efient®	5 mg, 28 comprimidos recubiertos 10 mg, 28 comprimidos recubiertos	57,68 € 63,38 €	Dosis de carga 60 mg, seguimiento 10 mg/día	57,68 € 63,38 €
Clopidogrel EFG, Plavix®, Iscover®	75 mg, 28 comprimidos recubiertos	(*) 27,30 €	75 mg/día	27,30 €

Fuente de datos: Bot Plus web, con fecha 12/10/2010.

(*) Datos calculados a partir del medicamento genérico con menor precio.

caución, puesto que esta combinación puede incrementar el riesgo de hemorragias. De momento no hay ninguna prueba que el PSG presenta interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes con otros fármacos, incluyendo los inhibidores de la bomba de protones (IBP).² Sin embargo, dado que su experiencia de uso es limitada, se recomienda cautela al prescribir el PSG con los IBP, hasta que se publiquen nuevos datos.

Conclusión

El PSG se presenta como alternativa al CPG para el tratamiento del SCA o la IMEST en los pacientes sometidos a una ICP. Aun así, no se ha aprobado la indicación en la prevención de los acontecimientos isquémicos en pacientes con aterotrombosis, ictus isquémico o enfermedad arterial periférica establecida. Este fármaco se introduce en el mercado de manera casi simultánea a la comercialización del CPG genérico, motivo por el cual es importante la diferencia de precio entre ambos medicamentos. El PSG presenta algunas ventajas adicionales sobre el CPG, como un inicio de acción más rápido, una respuesta menos variable y un efecto antiplaquetario más potente, cosa que implica una reducción más grande del riesgo de acontecimientos aterotrombóticos, pero también un riesgo más alto de hemorragias.

El PSG, administrado junto con el AAS, ha demostrado que previene el IM y la trombosis del stent en pacientes con el SCA sometidos a una ICP, con el coste, pero, de aumentar el riesgo de hemorragia mayor. A pesar de que el perfil de riesgo y beneficio resultó favorable en la población general del estudio, de momento **los pacientes con diabetes mellitus son los que parece que obtienen más beneficio absoluto del tratamiento.**

El PSG se tiene que prescribir con el ASS (75 325 mg), puesto que no se ha estudiado en monoterapia. En todo caso, el perfil de beneficio y riesgo del tratamiento con el PSG se tiene que evaluar individualmente y especialmente en los pacientes con un riesgo más alto de hemorragias.

De momento, y según las pruebas disponibles, el Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido ha considerado que el uso del PSG sólo estaría justificado en los pacientes con IMEST que necesitan una ICP primaria inmediatamente, los que han sufrido una trombosis del stent mientras recibían tratamiento con CPG y los pacientes con diabetes mellitus.

Referencias bibliográficas

1. European Medicines Agency. European Public Assessment Report. [Disponible en: HYPERLINK "http://www.ema.europa.eu" www.ema.europa.eu. Accedido 18/8/2010]
2. National Institute for Health and Clinical Excellence. Prasugrel for the treatment of acute coronary syndromes with percutaneous coronary intervention – Final appraisal determination. [Disponible en: HYPERLINK "http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12028/45321/45321.pdf" http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12028/45321/45321.pdf. Accedido 9/9/2010]
3. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb , et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2007; 357(20): 2001-15. (F)
4. The Midlands Therapeutics Review Advisory Committee. Prasugrel (Efient®) Verdict & Summary. [Disponible en: HYPERLINK "http://www.mtrac.co.uk" http://www.mtrac.co.uk/. Accedido 18/8/2010]
5. Unger EF. Weighing benefits and risks--the FDA's review of prasugrel. N Engl J Med 2009; 361(10): 942-5.
6. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FW, et al. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel - Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. Circulation 2008; 118(16): 1626-36.

Ranolazina

Nombre comercial: ▲ Ranexa®

Laboratorio: Menarini International Operations Luxembourg SA

Acción farmacológica: antianginoso, el mecanismo de acción del cual no es del todo conocido, pero podría ejercer su acción por la inhibición del flujo tardío de sodio en las células cardíacas.

Presentaciones:

- 375 mg, 60 comprimidos de liberación prolongada
PVP: 77,27 €
- 500 mg, 60 comprimidos de liberación prolongada
PVP: 77,27 €
- 750 mg, 60 comprimidos de liberación prolongada
PVP: 77,27 €

Receta médica

Grupo terapéutico: C01EB18. Otros preparados para el corazón.

Indicaciones aprobadas: terapia complementaria para el tratamiento sintomático de pacientes con angina de pecho estable que sean intolerantes o que no se controlen adecuadamente con las terapias antianginosas de primera línea (como por ejemplo los bloqueantes β o los antagonistas del calcio).

La ranolazina (RNZ) (▲ Ranexa®), un derivado de la piperazina, es el primero de una nueva clase de agentes antianginosos. Se ha autorizado como terapia complementaria en el tratamiento sintomático de pacientes con angina de pecho estable que sean intolerantes o que no se controlen adecuadamente con las terapias antianginosas de primera línea (como por ejemplo los bloqueantes β o los antagonistas del calcio).¹

Su mecanismo de acción no es del todo conocido, pero parece que podría inhibir el flujo tardío de sodio y atenuar las anomalías en la repolarización ventricular y la contractilidad que se asocia con la isquemia, para ejercer unos efectos mínimos sobre la presión arterial, la frecuencia cardíaca y la vasodilatación.^{1,2}

La RNZ se presenta en comprimidos de liberación prolongada y la dosis inicial recomendada es de 375

Principi actiu	Presentacions	PVP	Pauta recomanada	Preu tractament 30 dies
Amlodipina	5 mg, 30 comprimidos	3,40 €	5-10 mg/día	3,40 €
	EFG 10 mg, 30 comprimidos	6,80 €		6,80 €
Atenolol	50 mg, 30 comprimidos	2,53 €	50-100 mg/día	2,53 €
	EFG 100 mg, 30 comprimidos	3,12 €		3,12 €
Ranolazina ▲ Ranexa®	375 mg, 500mg o 750 mg (60 comprimidos liberación prolongada)	77,27 €	375 mg/12h durante 2-4 semanas Aumentar a 500 mg/12 h Dosis máxima: 750 mg/12h	77,27 €

Fuente de datos: BOT Plus web, con fecha 12/10/2010.

(*) Precio calculado a partir del medicamento con menor precio.

mg, dos veces al día, con posterior aumento de la dosis durante 2-4 semanas hasta los 500 mg, dos veces al día. En función de la respuesta se puede ajustar la dosis hasta un máximo autorizado en Europa de 750 mg, dos veces al día.¹ La eficacia de la RNZ, en monoterapia o en combinación, se ha estudiado en los ensayos MARISA, CARISA y ERICA en pacientes con angina estable crónica que no habían conseguido resultados óptimos con otros agentes antianginosos.^{3,4,5} Sin embargo, sólo el estudio CARISA ha estudiado la RNZ en las condiciones autorizadas en nuestro entorno.^{4,6} En este ensayo clínico aleatorizado y con cegado doble, la RNZ 750 mg o 1.000 mg, dos veces al día, se comparó con un placebo en 825 pacientes con angina crónica estable que estaban en tratamiento concomitante con atenolol 50 mg, diltiazem 180 mg o amlodipina 5 mg al día. La variable primaria de eficacia se definió como la prolongación, respecto del valor basal, en la duración de la prueba de esfuerzo (medida aproximadamente 12 h después de la administración de la última dosis, en la concentración valle). A las 12 semanas, los pacientes en el grupo de RNZ mostraron un incremento de tiempo significativamente superior respecto al placebo (23,7 s [EE ± 10,9 s] en el grupo de RNZ 750 mg y 24,0 s [EE ± 11,0 s] en el grupo de RNZ 1.000 mg; $p = 0,03$ en ambos grupos). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en el efecto entre las dosis de RNZ de 750 mg y 1.000 mg, ni en función del agente antianginoso que los pacientes traían de base. El tratamiento con RNZ también dio como resultado una reducción estadísticamente significativa respecto al placebo de un episodio semanal de angina y en el número de comprimidos de nitroglicerina empleados.

Los efectos adversos observados más frecuentemente en los ensayos clínicos fueron mareo, cefaleas, náuseas y estreñimiento.¹ Así mismo, un estudio de seguridad a largo plazo ha estimado que aproximadamente un 10% de los pacientes abandonan el tratamiento con RNZ debido a los efectos adversos.⁷ Además, los estudios MARISA y CARISA mostraron alteraciones en el ECG y una prolongación del intervalo QTc dependiente de la dosis (estimado en 2,4 ms), aunque no se ha descrito torsade de *pointes*.^{7,8} Por este motivo, la administración de RNZ está contraindicada en los pacientes con prolongación del intervalo QTc preexistente, en los pacientes tratados con otros medicamentos que prolongan el intervalo QTc (p. ej., amitriptilina) y en enfermedad hepática.⁸

El CYP3A4 metaboliza RNZ, y por eso este fármaco presenta un gran potencial de interacciones y no se tiene que administrar con inhibidores potentes del CYP3A4 (p. ej., itraconazole, los inhibidores de la proteasa del VIH, claritromicina, etc.) o antiarítmicos de la clase IA (quinidina) o de la clase III (sotalol).¹

Conclusión

La RNZ no ha sido comparada directamente con los antianginosos de primera línea. **Este fármaco ha demostrado un efecto modesto en la reducción de los síntomas de la angina y en la mejora de la capacidad de ejercicio en los pacientes con angina crónica estable cuando se añade a la terapia antianginosa estándar.** Aún así, la relevancia clínica de estos resultados es cuestionable. En cuanto a la seguridad, **su uso se ha asociado con una prolongación del intervalo QTc y síncope.**

Por estos motivos, la RNZ se presenta como un nuevo antianginoso con un mecanismo de acción innovador, del cual todavía falta aclarar algunas incertidumbres. Se recomienda, por lo tanto, **continuar usando los agentes considerados de primera línea, como los bloqueantes β y los antagonistas del calcio, para los cuales la eficacia y la seguridad está muy establecida**, y reservar la RNZ para los pacientes en los cuales hayan fracasado otros antianginosos o en los cuales se considere apropiado un tratamiento más agresivo.

Referencias bibliográficas

1. Anónimo. Nuevos Principios Activos. Ranolazina. Inf Ter SNS 2010; 34(1): 16.
2. Nash DT, Nash SD. Ranolazine for chronic stable angina. Lancet. 2008; 372(9646): 1335-41.
3. Chaitman BR, Skettino SL, Parker JO, Hanley P, Meluzin J, Kuch J, et al. Antischematic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 1375-82.
4. Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO, Skopal J, Chumakova G, Kuch J, et al. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 291: 309-16. (R)
5. Stone PH, Gratsiansky NA, Blokhin A, Huang IZ, Meng L; ERICA Investigators. Antianginal efficacy of ranolazine when added to treatment with amlodipine: The ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) trial. J Am Coll Cardiol 2006; 48: 566-75.
6. The Midlands Therapeutics Review Advisory Committee (MTRAC). Ranolazine Veredict & Summary. [Disponible en: www.mtrac.co.uk. Accedido 2/8/2010]
7. Koren MJ, Crager MR, Sweeney M. Long-term safety of a novel antianginal agent in patients with severe chronic stable angina: the Ranolazine Open Label Experience (ROLE). J Am Coll Cardiol 2007; 49(10): 1027-34. (R)
8. Simons M, Laham RJ. New therapies for angina pectoris. Waltham: UpToDate, 2010.

Tolvaptan

Nombre comercial: ▲ Samsca®

Laboratorio: Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.

Acción farmacológica: antagonista del receptor V2 de la vasopresina

Presentaciones:

- 15 mg, 10 comprimidos
- 30 mg, 10 comprimidos

PVP: 869,35 €

PVP: 869,35 €

Receta médica

Grupo terapéutico: C03XA01. Antagonistas de la vasopresina.

Indicaciones aprobadas: tratamiento de pacientes adultos con hiponatremia secundaria al síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIHAD).

La hiponatremia es una alteración electrolítica que es la manifestación bioquímica de un gran número de enfermedades, se estima que se puede presentar en el 15% 30% de los pacientes hospitalizados. La causa más frecuente de hiponatremia es el síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIHAD), que está asociada a varios trastornos como neoplasias malignas, enfermedades del sistema nervioso central, además de algunos medicamentos que estimulan la secreción de vasopresina.¹

El tolvaptan (TVT) (▲ Samsca®) es un nuevo antagonista del receptor V2 de la vasopresina que provoca una diuresis acuosa selectiva (acuaresis) sin afectar la excreción de potasio y sodio. En Europa se ha autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con hiponatremia secundaria a la SIHAD. Se administra por vía oral y la dosis recomendada es de 15 mg/día, la cual se puede incrementar hasta un máximo de 60 mg/día, según las concentraciones de sodio.²

La eficacia y la seguridad del TVT en la hiponatremia secundaria a la SIHAD se ha estudiado en dos ensayos clínicos aleatorizados con cegado doble (SALT1 y SALT2), de diseño idéntico, en los cuales el TVT se comparó con un placebo en pacientes ambulatorios con hiponatremia euvolémica o hipervolémica provocada por la SIHAD y otras causas subyacentes.³ Los pacientes (n = 448) se van aleatorizar para recibir TVT 15 60 mg/día o un placebo durante 30 días, además del tratamiento estándar de base, pero la restricción hídrica no fue obligatoria. La variable principal de eficacia fue el cambio, respecto de la vista basal, en la media diaria del área bajo la curva (AUC) de la concentración de sodio en los días 4 y 30 del estudio. En ambos estudios, el incremento en la media de la AUC de la concentración de sodio en el día 4 fue significativamente superior en el grupo del TVT que en el grupo del placebo (3,62 mmol/l y 0,25 mmol/l, respectivamente, en el SALT 1; y 4,33 mmol/l y 0,42

mmol/l, respectivamente, en el SALT 2; p < 0,001 en ambos estudios). Estos resultados positivos se confirmaron también para el día 30 en ambos estudios (6,22 mmol/l y 1,66 mmol/l en el SALT 1; y 6,20 mmol/l y 1,84 mmol/l en el SALT 2; p < 0,001). Sin embargo, la EMEA, después del análisis de los subgrupos según la enfermedad, consideró que los beneficios clínicos sólo eran claros en la población con hiponatremia secundaria a la SIHAD.² Por otro lado, un pequeño estudio abierto de ajustamiento de la dosis en 28 pacientes ha mostrado que el TVT podría aumentar más las concentraciones de sodio, y más rápidamente, que la restricción hídrica (5,7 ± 3,2 mmol/l y 1,0 ± 4,7 mmol/l, respectivamente; p = 0,0065).^{4,5}

En general, el TVT ha sido muy tolerado en los ensayos clínicos. Los efectos adversos más frecuentes fueron la siepe (18%), la sequedad de boca (9%) y el incremento de la frecuencia urinaria (6%), que son compatibles con su mecanismo de acción.² De momento no se ha comunicado ningún caso del síndrome de desmielinización osmótica, que puede resultar de una corrección demasiado rápida de las concentraciones de sodio y que, a veces, puede provocar daños neurológicos irreversibles.^{6,7} Sin embargo, el tratamiento se tiene que empezar en el hospital, puesto que se requiere una monitorización estrechada de las concentraciones de sodio sérico y del estado volémico para garantizar que la tasa de corrección del sodio sea la adecuada.^{2,6}

Dado que el CYP3A4 metaboliza el TVT, se recomienda precaución en caso de administrarlo con otros medicamentos inductores (p. ej., rifampicina o barbitúricos) o inhibidores (p. ej., ketoconazol o los antibióticos macrólidos) del CYP3A4.²

Conclusión

El TVT ha demostrado en los estudios SALT que incrementa las concentraciones de sodio en los pacientes con hiponatremia inducida por la SIHAD. Sin embargo, **el efecto desaparece al retirar la medicación, en caso de que no se haya resuelto la causa subyacente de la hiponatremia.** Con la excepción de un pequeño estudio de ajustate de la dosis, no hay ningún estudio que compare directamente el TVT con las alternativas actualmente empleadas en el tratamiento de la hiponatremia, como por ejemplo la restricción hídrica, los suplementos de sodio o la demeclociclina. Además, la corta duración de los estudios no permite obtener resultados de la prognosis de la enfermedad o la mortalidad.

Principio activo	Presentaciones	PVP	Pauta recomendada	Precio del tratamiento (30 días)
Tolvaptan ▲ Samsca®	15 mg, 10 comprimidos 30 mg, 10 comprimidos	869,35 € 869,35 €	15 mg/día y aumentar hasta una dosis máxima de 60 mg/día, según los niveles de sodio.	2.608,05 €* N/A
Demeclociclina	Medicamento extranjero	N/A	300-600 mg dos veces al día	N/A

Fuente de datos: Bot Plus web, con fecha 12/10/2010.

(*) Precio calculado para una dosis de 15-30 mg/día.

El TVT presenta un mecanisme de acció innovador i **es el primer medicament que se autoriza, con un precio considerablemente alto, para el tratamiento de la hiponatremia secundaria a la SIHAD.** Con las pruebas disponibles, **se recomienda continuar utilizando los suplementos de sodio y la restricción hídrica como tratamientos de primera línea, además de investigar y tratar la enfermedad subyacente.** El TVT se podría reservar para los pacientes con hiponatremia grave, síntomas neurológicos persistentes atribuibles a la hiponatremia y resistentes al tratamiento convencional.

Referencias bibliográficas

1. Thompson CJ. Hyponatraemia: new associations and new treatments. Eur J Endocrinol 2010; 162 suppl. 1: S1-3.
2. European Medicines Agency (EMA). Samsca. European Public Assessment Report. [Disponible en: HYPERLINK "http://www.ema.europa.eu" www.ema.europa.eu. Accedido 13/8/2010]
3. Schrier RW, Gross P, Gheorghide M, Berl J, Verbalis JG, Czerwiec FS, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatraemia. N Engl J Med 2006; 355(20): 2099-112. **(R)**
4. Gheorghide M, Gottlieb SS, Udelson JE, Konstam MA, Czerwiec F, Ouyang J, et al. Vasopressin V2 receptor blockade with tolvaptan versus fluid restriction in the treatment of hyponatraemia. Am J Cardiol 2006; 97: 1064-7. **(R)**
5. London New Drugs Group (LNDG). Tolvaptan. LNDG 2009. [Disponible en: HYPERLINK "http://www.nelm.nhs.uk" www.nelm.nhs.uk. Accedido 2/8/2010]
6. Sterns R. Treatment of hyponatraemia: syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) and reset osmostat. Waltham: UpToDate 2010.
7. Anónimo. Tolvaptan for hyponatraemia. The Med Let 2009; 1326.

Visiteu el web:

www.cedimcat.info



CedimCat ■
Centre d'informació de
medicaments de Catalunya

Feu la vostra subscripció al BIT en format electrònic

- **CIM virtual.** Servei "on line" de consultes sobre medicaments per a professionals
- **Cercador de medicaments** amb més de 7.500 medicaments, i eina per a construir un pla de medicació personalitzat per al pacient

Fecha de redacción: **Setiembre 2010**

En el próximo número: **Interacciones farmacológicas con los antibacterianos,**

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: Maite Alay, Rafael Albertí, Xavier Bonafont, Fina Camós, Arantxa Catalán, Isabel Castro, Joan Costa, Laura Diego, Eduard Diogène, Begoña Eguileor, M^{re} José Gaspar, Pilar López, Carles Llor, Rosa Madridejos, M^{re} Antònia Mangues, Eduardo Mariño, Rosa Monteserin, Neus Rams, Cristina Roure, Emília Sánchez, Francesc Vila.

Secretària tècnica: Adela Perisé i Piquer

CedimCat. Coordinador: Josep Monerterde 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>



www.gencat.net/salut

