

NOVEDADES TERAPÉUTICAS 2019

Laura Diego¹ y Laia Robert¹

¹Centre d'Informació de Medicaments de Catalunya (CedimCat)

Introducción

Durante los últimos años se ha producido un incremento del número de nuevos medicamentos autorizados. Concretamente, durante el año 2018 la Agencia Europea del Medicamento (EMA) emitió 84 opiniones positivas de las cuales 42 correspondían a nuevas moléculas comercializadas por primera vez. A pesar de que esta cifra es inferior a las 59 moléculas aprobadas por la *Food and Drug Administration* durante el año 2018, es superior a las aprobaciones realizadas durante el año 2017³⁵, 2016²⁷ y 2015³⁹. Estas novedades se han centrado principalmente en el tratamiento del cáncer y las enfermedades infecciosas y en el campo de la neurología y la hematología.

Una vez aprobados, los medicamentos tardan unos meses en ser comercializados. Este Boletín revisa distintos medicamentos autorizados antes de 2018: el brodalumab, un nuevo agente biológico para la psoriasis; el lesinurad, el primero de una nueva familia de uricosúricos para el tratamiento de la gota; el ozenoxacino, una quinolona tópica para el tratamiento del impétigo, y la propiverina, un antiespasmódico urinario.

A pesar de que la EMA garantiza la comercialización de aquellos medicamentos que se consideran eficaces y seguros, hay que tener en cuenta que las autorizaciones se realizan de acuerdo con la información disponible de los ensayos clínicos y que el perfil de seguridad de un medicamento se acaba de definir con la exposición poblacional. Para garantizar el balance beneficio-riesgo de los medicamentos comercializados, la EMA realiza un seguimiento continuo que se intensifica durante los cinco primeros años de vida del medicamento. Por este motivo, es esencial notificar todas las sospechas de reacciones adversas a través del sistema de *tarjeta amarilla* y así contribuir a la mejora del conocimiento sobre la seguridad de los medicamentos.

Bibliografía

Mullard A. EMA recommended 35 new drugs in 2017. *Nat Rev Drug Discov.* 2018 Feb 1;17(2):86.
EMA. Human Medicines Highlights 2018. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/report/human-medicines-highlights-2018_en.pdf.

Brodalumab

Nombre comercial: Kyntheum®.

Laboratorio: Leo Pharma.

Acción farmacológica: anticuerpo monoclonal recombinante que se une y bloquea el receptor A de la interleucina-17.

Presentaciones: Kyntheum® 210 mg, 2 jeringuillas precargadas 0,5 mL.

PVP notificado: 1150,31 €.

Indicaciones aprobadas: tratamiento de la psoriasis en placa de moderada a grave en adultos candidatos a tratamiento sistémico.

Condiciones de dispensación: diagnóstico hospitalario (DH) de dispensación a través de los servicios de farmacia hospitalaria en el ámbito del SNS.

Condiciones de financiación: incluido en la oferta del SNS. Clasificación terapéutica: L04A. Inmunosupresores.

Fuentes consultadas:

Catálogo de la prestación farmacéutica electrónica (PFC) del Servei Català de la Salut.

La psoriasis es una enfermedad cutánea de naturaleza inflamatoria, crónica y recidivante y tiene una prevalencia 1,5-3% de la población general en Europa. La forma clínica más frecuente es la psoriasis en placas, que tiene una prevalencia del 80% y se caracteriza por la aparición de pápulas y placas eritematodescamativas a menudo pruriginosas que pueden afectar a cabeza, tronco y extremidades.^{1,2} El tratamiento se basa en terapias tópicas (corticoesteroides, emolientes, derivados de la vitamina D, retinoides, etc.), fototerapia y terapia sistémica con agentes convencionales (por ejemplo, metotrexato y ciclosporina) o más recientemente con agentes biológicos. Estos agentes biológicos se han convertido en una importante opción de tratamiento y actualmente en nuestro entorno hay diversos disponibles como etanercept, infliximab, adalimumab, ustekinumab, secukinumab, ixekizumab, certolizumab, guselkumab y tildrakizumab.³ El brodalumab es un nuevo anticuerpo monoclonal que actúa sobre la interleucina-17 (IL-17). Este medicamento se une y bloquea el receptor A del IL-17 y esto comporta una inhibición de las respuestas inducidas por esta citoquina que resulta en una normalización de la inflamación de la piel.⁴

Los estudios pivotaes del brodalumab son tres ensayos clínicos doble ciego en los que se ha comparado con placebo (AMAGINE-1, AMAGINE-2 y AMAGINE-3).^{5,6} Estos estudios incluyeron un periodo de tratamiento comparado con placebo de 12 semanas (inducción); un periodo de doble ciego de mantenimiento hasta la semana 52 con diferentes pautas de tratamiento activo, incluyendo el control activo con ustekinumab en el AMAGINE-2 y AMAGINE-3, y una fase de extensión a largo plazo. Los pacientes incluidos presentaban un índice de gravedad del área psoriásica (PASI, por sus siglas en inglés) inicial de entre 9,4 y 72 (media de 20) y una puntuación de la *Static Physicians Global Assessment* (sPGA de 3 [moderada] a 5 [muy grave]). Las variables principales de eficacia fueron el porcentaje de pacientes que conseguían un PASI 75 (reducción del 75% del valor de PASI respecto al inicial); el porcentaje de pacientes con un valor del sPGA de éxito entre 0 y 1, y el porcentaje de pacientes que conseguían un PASI 100 (reducción del 100% del valor del PASI respecto al basal). Todas ellas evaluadas después de 12 semanas de tratamiento.

En el AMAGINE-1 (n = 661) los pacientes se aleatorizaron en una ratio 1:1:1 a recibir brodalumab 210 mg, brodalumab 140 mg o placebo a la semana 0, 1 y 2, y posteriormente, cada 2 semanas.

El AMAGINE-2 (n = 1.831) y la AMAGINE-3 (n = 1.881) tienen un diseño idéntico y los pacientes se asignaron (ratio 2:2:1:1) a recibir brodalumab 210 mg cada 2 semanas, brodalumab 140 mg cada 2 semanas, dosis estándar de ustekinumab al día 1, la semana 4 y después cada 12 semanas o placebo.

En la tabla 1 se adjuntan los resultados de las variables principales de eficacia de los tres estudios a las 12 semanas de tratamiento para la dosis de brodalumab 210 mg (la única aprobada), la ustekinumab (AMAGINE-2 y AMAGINE-3) y placebo:

Los efectos adversos que se han notificado con más frecuencia entre los pacientes que recibieron brodalumab fueron artralgia

(4,6%), cefalea (4,3%), fatiga (2,6%), diarrea (2,2%) y dolor orofaríngeo (2,1%).⁷ También se ha observado que las infecciones fueron más frecuentes en los grupos de tratamiento con brodalumab y que la neutropenia se produjo más frecuentemente en los tratamientos con brodalumab y ustekinumab que con placebo. Las infecciones más frecuentes fueron respiratorias, urinarias, gripe y candidiasis.⁷ Por otro lado, a pesar de que no se ha confirmado una relación causal entre brodalumab y la ideación suicida o el suicidio, la notificación de algunos casos en los ensayos clínicos ha hecho que se monitorice dentro del plan de riesgos del medicamento.^{4,8}

El brodalumab 210 mg administrado por vía subcutánea en las semanas 0, 1 y 2, y posteriormente, cada 2 semanas, ha mostrado de forma convincente una reducción de los signos de la psoriasis en placa moderada-grave y presenta un perfil similar a los otros agentes biológicos antagonistas del IL-17. Sin embargo, a pesar de ser el tercer fármaco disponible que actúa sobre el IL-17 y con un mecanismo de acción ligeramente diferente, se desconocen sus efectos adversos a largo plazo. Aunque el brodalumab en comparación con el ustekinumab ha mostrado una superioridad en los pacientes que conseguían un PASI 100 a las 12 semanas de tratamiento, son necesarias más comparaciones directas para establecer una superioridad de este medicamento respecto a los otros antagonistas del IL-17 (secukinumab y ixekizumab). Así pues, el brodalumab se considera actualmente una alternativa terapéutica más a los otros agentes biológicos en segunda línea de tratamiento en pacientes con psoriasis moderada-grave que no responden, están contraindicados o tienen intolerancia a los tratamientos convencionales.^{7,9} A pesar de ello, en casos de psoriasis extensa, grave e incapacitante que inicialmente requiere un abordaje con medicamentos biológicos, el brodalumab podría ser una opción terapéutica adecuada desde el inicio.⁷ Próximamente el Programa de armonización farmacoterapéutica del Servei Català de la Salut publicará las recomendaciones de uso.

Tabla 1. Principales resultados de eficacia del brodalumab

Variables principales	AMAGINE-1		AMAGINE-2			AMAGINE-3		
	Brodalumab	Placebo	Brodalumab	Ustekinumab	Placebo	Brodalumab	Ustekinumab	Placebo
PASI 75	83% (185/222) (IC 95%: 78-88)	2,7% (6/220) (IC 95%: 1-6)	86% (528/612)	70% (210/300) p = 0,08	8,1% (25/309) p < 0,001	85% (531/624)	69% (217/313) p = 0,007	6% (19/315) p
sPGA 0/1	76% (168/222) (IC 95%: 70-81)	1,4% (3/220) (IC 95%: 0-4)	79% (481/612)	61% (183/300) p < 0,001	3,9% (12/309) p < 0,001	80% (497/624)	57% (179/313) p < 0,001	4,1% (13/315) p < 0,001
PASI 100	42%	0,5% p < 0,001	44% (272/612)	22% (65/300) p < 0,001	0,6% (2/309) p < 0,001	37% (229/624)	19% (58/313) p = 0,004	0,3% (1/315) p < 0,001

PASI 75: reducción del 75% en la puntuación del PASI respecto al basal; sPGA 0/1: Static Physicians Global Assessment; PASI 100: reducción del 100% en la puntuación del PASI respecto al basal, resolución completa.

Referencias bibliográficas

1. Tractament de la psoriasis amb agents biològics. BIT, 2014. 25:10. A: [en línea]. [Consultado: 21 Diciembre 2015]. Disponible en: http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/pro-fessionals/6_publicacions/butlletins/butleti_informacio_terapeutica/documents/arxiu/BIT_v25_n10_2014.pdf.
2. Informe de posicionamiento terapéutico de secukinumab (Cosentyx®). A: [en línea]. [Consultado: 21 Diciembre 2015]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-secukinumab-Cosentyx.pdf>.
3. Brodalumab (Kyntheum). Scottish Medicines Consortium. NHS Scotland. 2018. A: [en línea]. [Consultado: 13 Diciembre 2018]. Disponible en: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/brodalumab-kyntheum-resubmission/>.
4. Kyntheum. Assessment report. European Medicines Agency. May 2017. A: [en línea]. [Consultado: 13 Diciembre 2018]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/kyntheum-epar-public-assessment-report_en.pdf.
5. Papp, K.A. et al. A prospective phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. A: *British Journal of Dermatology*. 2016. Vol. 175, núm. 2, p. 273-286. ISSN 00070963. DOI 10.1111/bjd.14493.
6. Lebwohl, M. et al. Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis. A: *New England Journal of Medicine*. 2015, Vol. 373, nº 14, p. 1318-1328. ISSN 0028-4793. DOI 10.1056/NEJMoa1503824.
7. Informe de posicionamiento terapéutico de brodalumab (Kyntheum) en psoriasis en placas. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Noviembre 2018. A: [en línea]. [Consultado: 13 Diciembre 2018]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-brodalumab-Kyntheum-psoriasis.pdf>.
8. Lebwohl, M.G. et al. Psychiatric adverse events during treatment with brodalumab: Analysis of psoriasis clinical trials. A: *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2018, Vol. 78, nº. 1, p. 81-89. e5. ISSN 1097-6787. DOI 10.1016/j.jaad.2017.08.024.
9. Brodalumab for treating moderate to severe plaque psoriasis. Guidance and guidelines NICE. 2018. A: [en línea]. NICE. [Consultado: 13 Diciembre 2018]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta511>.

Lesinurad

Nombre comercial: Zurampic®.

Laboratorio: Grünenthal.

Acción farmacológica: hipouricemiente.

Presentaciones: Zurampic® 200 mg, 30 comprimidos recubiertos con película.

PVP: 39,33 €.

Indicaciones aprobadas: en combinación con un inhibidor de la xantina-oxidasa para el tratamiento adyuvante de la hiperuricemia en pacientes con gota (con tofos o sin) que no han logrado las concentraciones séricas de ácido úrico deseadas con una dosis adecuada de un inhibidor de la xantina-oxidasa.

Condiciones de dispensación: receta médica.

Condiciones de financiación: financiado.

Clasificación terapéutica: M04A. Preparados antigotosos.

Fuentes consultadas:

Bot PLUS 2.0 [en línea]. [Consultado: 12 Diciembre 2018. Disponible en: <http://www.portalfarma.com>].

Catálogo de la prestación farmacéutica electrónica (PFC) del Servei Català de la Salut.

La gota es la forma más frecuente de artritis inflamatoria y se caracteriza por periodos de inflamación grave de las articulaciones que cursan con dolor. La hiperuricemia (> 7mg/dl de ácido úrico) se produce como consecuencia de una alteración del metabolismo del urato, pero hay que tener en cuenta que solo un porcentaje muy pequeño de los pacientes con hiperuricemia presentan gota. Sin embargo, la hiperuricemia crónica aumenta los depósitos de urato monosódico en las articulaciones y el riesgo de los ataques de gota y la presentación de tofos.^{1,2}

El manejo de la gota incluye cambios de estilo de vida como el incremento del ejercicio, la reducción de peso y del consumo de alcohol, así como mantener una dieta equilibrada. Entre las medidas farmacológicas se dispone de medicamentos para tratar los ataques agudos de gota, de hipouricemiantes para eliminación y profilaxis de los depósitos de urato y la profilaxis antiinflamatoria al inicio de un nuevo tratamiento.

El lesinurad es el primero de una nueva familia de uricosúricos, que disminuye la reabsorción de ácido úrico al túbulo proximal que resulta en una reducción de la uricemia.^{1,2} Se ha autorizado como adyuvante en combinación con un inhibidor de la xantina-oxidasa (IXO) para los pacientes que no consiguen con una

IXO en monoterapia las concentraciones objetivo de ácido úrico. Hay que recordar que **antes de iniciar el tratamiento con lesinurad hay que asegurarse de que el paciente lleve la dosis máxima tolerada de alopurinol (100-900 mg).**³ En el supuesto de que se tenga que suspender el tratamiento de alopurinol, hay que retirar también el lesinurad ya que solo se trata de un fármaco adyuvante.³ La dosis recomendada es de 200 mg/24 h y se tiene que tomar con agua y con las comidas a la misma hora que la dosis de alopurinol, habitualmente por la mañana.⁴ El lesinurad no requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal (IR) o hepática leve-moderada, a pesar de esto, no se recomienda su uso en insuficiencia renal o hepática grave y se recomienda administrar con precaución en IR moderada.^{3,4} Los inhibidores del CYP2C9, como el fluconazol, pueden disminuir la eficacia del lesinurad y los inductores, como la rifampicina, aumentarla. Además, hay que tener en cuenta que al ser un inductor del CYP3A4 puede reducir la eficacia de medicamentos como el sildenafil o la amlodipina.⁵

La eficacia y seguridad de lesinurad, en combinación con alopurinol o febuxostat, se ha estudiado en 3 ensayos clínicos fase III pivotaes de 12 meses de duración y comparativos con placebo (CLEAR 1, CLEAR 2 y CRYSTAL) en un total de 1.541 adultos con gota y una respuesta inadecuada al tratamiento.⁶⁻⁸ (Véase tabla 2). Se pueden consultar con más detalle estos estudios en el *informe de evaluación del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del Servei Català de la Salut*.⁵ Los estudios CLEAR mostraron que el lesinurad 200 mg/24 h es superior a placebo en el control de las concentraciones de ácido úrico en aquellos pacientes que no conseguían un buen control con alopurinol en monoterapia.^{6,7} Contrariamente, no se observaron diferencias respecto a placebo en la incidencia de brotes de gota ni en la resolución de tofos. En el estudio CRYSTAL, el lesinurad se estudió en pacientes con tofos y con unas concentraciones de ácido úrico basal de 5,3 mg/dl. Después de haber tomado febuxostat 80 mg/24 h durante 3 semanas los pacientes se aleatorizaron para recibir lesinurad o placebo durante 12 meses. Lesinurad 200 mg no pudo demostrar su superioridad respecto a placebo en el control de las concentraciones de ácido úrico ni tampoco en otras variables secundarias (ataques agudos y resolución de tofos).³

En cuanto a la seguridad, se dispone de datos de utilización de hasta 24 meses que muestran una buena tolerabilidad del lesinurad en los estudios pivotaes fase III y extensiones. Los efectos adversos más frecuentes han sido infección del tracto respiratorio superior (10,1%), nasofaringitis (9,0%) y artralgia (7,2%). En general, los efectos adversos fueron de carácter leve-moderado y se resolvieron de forma espontánea sin necesidad de retirar el tratamiento. La dosis de 400 mg y en monoterapia se asoció a toxicidad renal, pero en la dosis autorizada de 200 mg en combinación con uno IXO se redujo la incidencia y la gravedad de los acontecimientos renales; por este motivo, se recomienda monitorizar periódicamente la función renal. Hay incertidumbres sobre su seguridad cardio-vascular, ya que se detectó una incidencia superior de acontecimientos cardiovasculares mayores. En este sentido, la EMA ha solicitado estudios adicionales y de momento no se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia cardíaca (NYHA II-IV), hipertensión arterial no controlada, ictus, trombosis venosa profunda o infarto de miocardio.^{2,3}

El lesinurad, en combinación con alopurinol, ha demostrado disminuir aproximadamente 1 mg/dl las concentraciones de ácido úrico de forma sostenida durante al menos dos años.³ Sin embargo, no ha demostrado beneficios en las reducciones de los ataques de gota o del número de tofos.

Tabla 2. Principales resultados de los estudios pivotaes del lesinurad

Estudio	Diseño	Tratamiento	% pacientes con objetivo ácido úrico (diferencia vs. placebo)
CLEAR 1 (6)	n = 607 Pacientes con respuesta inadecuada al alopurinol	Alopurinol + lesinurad 200 mg Alopurinol + lesinurad 400 mg*	54% (26%; p < 0,0001) 59%
	Duración 12 meses	Alopurinol + placebo	28%
CLEAR 2 (7)	n = 610 Pacientes con respuesta inadecuada al alopurinol	Alopurinol + lesinurad 200 mg Alopurinol + lesinurad 400 mg*	55% (32%; p < 0,0001) 67%
	Duración 12 meses	Alopurinol + placebo	23%
CRYSTAL (8)	n = 324 Pacientes con gota con tofos y en tratamiento	Febuxostat 80 mg + lesinurad 200 mg Febuxostat 80 mg + lesinurad 400 mg*	57% (10%; p= 0,1298) 76%
	Duración 12 meses	Febuxostat 80 mg + placebo	47%

(*) La dosis de 400 mg de lesinurad no está autorizada.

En general parece un medicamento muy bien tolerado, pero hay algunas incertidumbres sobre la seguridad renal y cardiovascular que la EMA ha incorporado dentro del Plan de Gestión de Riesgos (PGR). A pesar de que con estos datos no es posible recomendar el uso de lesinurad de forma sistemática, el Programa d'harmonització farmacoterapèutica del Servei Català de la Salut ha considerado que puede ser candidato en aquellas situaciones en que los pacientes han agotado otras alternativas disponibles y que cumplen los siguientes criterios clínicos: adultos con gota, en los que es imprescindible el control de la uricemia, cuando no se han logrado las uricemias objetivo con alopurinol optimizado (≥ 300 mg o ≥ 200 mg en insuficiencia renal leve-moderada) y no se tolera el febuxostat o este está contraindicado.³

Referencias bibliográficas

1. Anónimo. An Update on the management of gout. DTB 2018; 56:1.
2. Deeks. Lesinurad: a Review in Hyperuricaemia. Drugs Aging 2017; 34(5):401-410.
3. Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Lesinurad per al tractament de la hiperuricèmia en pacients amb gota. Barcelona: Servei Català de la Salut. Generalitat de Catalunya; 2018.
4. AEMPS. Fitxa tècnica Lesinurad. Disponible a: <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html>.
5. Robinson PC, Dalbeth N. Lesinurad for the treatment of hyperuricaemia in people with gout. Expert Opin Pharmacother. 2017;18(17):1875-1881.
6. Saag KG, Fitz-Patrick D, Kopyck J, Fung M, Bhakta N, Adler S, et al. Lesinurad Combined With Alopurinol: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study in Gout Patients With an Inadequate Response to Standard-of-Care Allopurinol (a US-Based Study). Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ) 2017;69:203-12.
7. Bardin T, Keenan RT, Khanna PP, Kopyck J, Fung M, Bhakta N, et al. Lesinurad in combination with alopurinol: a randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with inadequate response to standard of care (the multinational CLEAR 2 study). Ann Rheum Dis 2017;76:811-20.
8. Dalbeth N, Jones G, Terkeltaub R, Khanna D, Kopyck J, Bhakta N, et al. Lesinurad, a Selective Uric Acid Reabsorption Inhibitor, in Combination With Febuxostat in Patients With Tophaceous Gout: Findings of a Phase III Clinical Trial. Arthritis Rheumatol. 2017;69:1903-13.

Ozenoxacina

Nombre comercial: Ozanex®.

Laboratorio: Ferrer Internacional.

Acción farmacológica: quinolona antimicrobiana no fluorada con actividad inhibidora dual ante las enzimas implicadas en la replicación del ADN bacteriano, el ADN girasa y la topoisomerasa IV.

Presentaciones: Ozanex® 10 mg/g, crema 10 g.

PVP: 18,73 €.

Indicaciones aprobadas: tratamiento a corto plazo del impétigo no ampolloso en adultos, adolescentes i niños a partir de 2 años.

Condiciones de dispensación: receta médica (R).

Condiciones de financiación: incluido en la oferta del SNS.

Clasificación terapéutica: D06A. Antibióticos para uso tópico.

Fuentes consultadas:

Bot PLUS 2.0 [en línea]. [Consultado: 12 Diciembre 2018. Disponible en: <http://www.portalfarma.com>].

Catálogo de la prestación farmacéutica electrónica (PFC) del Servei Català de la Salut.

El impétigo es una infección bacteriana frecuente que se presenta habitualmente en niños entre 2 y 5 años, aunque puede afectar a personas de todas las edades. La forma más habitual de impétigo es el impétigo no ampolloso que se manifiesta con la presencia de lesiones que evolucionan de pápulas a vesículas, pústulas y lesiones costrosas principalmente localizadas en la cara y las extremidades. Sin embargo, el impétigo también se puede presentar como impétigo ampolloso y como ectima.^{1,2}

La incidencia del impétigo se incrementa en verano, y también a principios de otoño, dado que se ve favorecida por el calor y la humedad. Es una infección habitualmente de carácter leve, pero muy contagiosa, que se transmite por contacto directo con las lesiones de la piel, o indirecto a partir de objetos o ropa compartida. Durante el año 2018 se notificaron en la Red de Vigilancia Epidemiológica de Cataluña 43 brotes de impétigo. El ámbito en el cual se presentaron con una mayor frecuencia fue el escolar, con 38 brotes y la mayor parte de estos se produjeron en la ciudad de Barcelona.³

Los patógenos principales implicados en el impétigo no ampolloso son *S. pyogenes*, *S. aureus* (solo o como coinfección) y, ocasionalmente, estreptococos de los grupos C y G.^{4,5} En los casos leves y no complicados el tratamiento de elección es un tratamiento antimicrobiano tópico, el cual en comparación con una terapia oral se asocia a menos efectos adversos y a un riesgo inferior de contribuir a la aparición de resistencias bacterianas. Aun así, en casos graves y en pacientes con muchas lesiones puede ser necesaria una terapia antibiótica oral.¹ Entre los antibióticos tópicos, los que habitualmente se utilizan son el ácido fusídico o la mupirocina cada 8 h o la retapamulina cada 12 h, durante un periodo de 5-7 días.^{1,4,5} A pesar de que se dispone de otros preparados de antibióticos tópicos, como por ejemplo, bacitracina y neomicina, estos no se consideran bastante efectivos para el tratamiento y no se recomienda su uso.¹

A los tres antibióticos tópicos de elección en el tratamiento del impétigo no ampolloso, recientemente se ha añadido un cuarto quinolona tónica, la ozenoxacina. La eficacia y seguridad de esta nueva quinolona se basa en dos estudios de fase 3 doble ciego, comparativos con un vehículo tópico en pacientes con una edad de dos meses en adelante.^{6,7} Los pacientes tenían diagnóstico clínico de impétigo ampolloso o no ampolloso y una puntuación a la *Skin Infection Rating Scale* (SIRS) de como mínimo un 8. En el primer estudio se incluyeron 412 pacientes que recibieron ozenoxacina 1% en crema o un vehículo tópico que se administraron dos veces al día durante 5 días. La variable

de eficacia se definió como una puntuación SIRS entre 0 y 1, y no haber requerido terapia antibiótica adicional. Esta se consiguió en un 55,2% de los pacientes con ozenoxacina en comparación con el 39,2% con el vehículo ($p = 0,001$).

Los patógenos más habitualmente identificados fueron *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes* y el éxito microbiológico se observó a partir de la segunda visita de seguimiento.

El segundo estudio ($n = 465$), similar al anterior, incluyó un tratamiento con ozenoxacina 1%, placebo y retapamulina 1%, administrados dos veces al día durante 5 días. Al final del estudio, se observó una respuesta positiva al tratamiento en 34,8% de los pacientes en el grupo de ozenoxacina, 37,7% en el grupo de retapamulina y 19,2% en el grupo placebo ($p = 0,003$). En este caso, los patógenos más habituales fueron *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* y *Streptococcus pyogenes*.

En relación con la seguridad, los efectos adversos parecen poco frecuentes ($< 1\%$). En estudios postcomercialización se han notificado algunos casos de erupciones de tipo rosácea y dermatitis seborreica. Hay que tener en cuenta que un uso prolongado de este antibiótico puede comportar una sobreinfección por hongos o bacterias, en este caso se recomienda suspender el tratamiento. Hay que recordar que se trata de un antibiótico tópico y por tanto no se debe administrar por vía oral, oftálmica, intranasal o intravaginal.⁸

La ozenoxacina se ha comercializado en base a una eficacia modesta, no se ha comparado de forma directa con las alternativas terapéuticas de elección y su coste es superior al de estas. Teniendo en cuenta todo esto, la ozenoxacina tendría un papel como alternativa de segunda o tercera línea.⁹ A pesar de que son necesarios más estudios para establecer de forma definitiva su perfil beneficio-riesgo, hay que tener en cuenta que se desconoce la probabilidad que tiene de promover resistencias bacterianas en relación con la terapia estándar.¹

Referencias bibliográficas

1. Impetigo - UpToDate. A: [en línea]. [Consultado: 11 Diciembre 2018]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/impetigo?search=impetigo&source=search_result&selectedTitle=1~120&u-sa-g_e_type=default&display_rank=1#H1110810.
2. Hartman-Adams, H., Banvard, C. i Juckett, G. Impetigo: diagnosis and treatment. A: American family physician. 2014, Vol. 90, núm. 4, p. 229-35. ISSN 1532-0650.
3. Salut Pública detecta 24 brots d'impetigen des de principis d'any. Agència de Salut Pública de Catalunya (ASPCAT). A: [en línea]. [Consultado: 11 Diciembre 2018]. Disponible en: <http://salutpublica.gencat.cat/ca/detalls/Article/20181024-Impetigen>.
4. Enfermedades bacterianas de la piel. Pediatría Integral. Órgano de expresión de la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria. A: [en línea]. [Consultado: 11 Diciembre 2018]. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/numeros-antiguos/publicacion-2012-04/enfermedades-bacterianas-de-la-piel/>.
5. Conejo-Fernández, A.J. et al. Documento de consenso SEIP-AEPAP-SEPEAP sobre la etiología, el diagnóstico y el tratamiento de las infecciones cutáneas bacterianas de manejo ambulatorio. A: Anales de Pediatría. Elsevier, 2016, Vol. 84, nº. 2, p. 121.e1-121.e10. ISSN 16954033. DOI 10.1016/j.anpe-di.2015.01.002.
6. Gropper, S. et al. Ozenoxacin 1% cream in the treatment of impetigo: a multicenter, randomized, placebo- and retapamulin-controlled clinical trial. A: Future Microbiology. 2014, Vol. 9, nº. 9, p. 1013-1023. ISSN 1746-0913. DOI 10.2217/fmb.14.78.
7. Rosen, T. et al. Efficacy and Safety of Ozenoxacin Cream for Treatment of Adult and Pediatric Patients With Impetigo. A: JAMA Dermatology. 2018, Vol. 154, nº. 7, p. 806. ISSN 2168-6068. DOI 10.1001/jamadermatol.2018.1103.
8. Ozenoxacin: LexiComp Drug Information. A: [en línea]. [Consultado: 11 Diciembre 2018]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/ozenoxacin-drug-information?source=search_link#F50876278.
9. Wren, C., Bell, E. i Eiland, L.S. Ozenoxacin: A Novel Topical Quinolone for Impetigo. A: The Annals of pharmacotherapy. 2018, Vol. 52, nº. 12, p. 1233-1237. ISSN 1542-6270. DOI 10.1177/1060028018786510.

Propiverina

Nombre comercial: Mictornorm.

Laboratorio: Lacer SA.

Acción farmacológica: antiespasmódico urinario.

Presentaciones: Mictornorm® 30 mg, 28 cápsulas de liberación modificada.

PVP: 28,59 €.

Indicaciones aprobadas: tratamiento sintomático de la incontinencia urinaria y/o incremento de la frecuencia y urgencias urinarias en pacientes adultos con síndrome de vejiga hiperactiva.

Condiciones de dispensación: receta médica (R).

Condiciones de financiación: financiado.

Clasificación terapéutica: G04B. Otros productos de uso urológico, incluyendo los antiespasmódicos urinarios.

Fuentes consultadas:

Catálogo de la prestación farmacéutica electrónica (PFC) del Servei Català de la Salut.

El síndrome de la vejiga hiperactiva es un trastorno crónico que se estima que afecta alrededor del 12% de la población general. Se caracteriza por la urgencia urinaria, con o sin incontinencia y, generalmente, se acompaña de nicturia y de un incremento de la frecuencia urinaria.^{1, 2} La estrategia terapéutica inicial es el cambio de estilo de vida (entrenamiento de la vejiga, modificaciones de la ingesta de líquidos y evitar el consumo de medicamentos que causen incontinencia urinaria, así como el estreñimiento, entre otros). En caso de que sea insuficiente, se puede valorar el tratamiento farmacológico con el objetivo de mejorar los síntomas y la calidad de vida, así como también la capacidad funcional de la vejiga. Hasta este momento disponíamos de cinco anticolinérgicos urinarios (solifenacina, tolterodina, oxibutinina, fesoterodina y tropispio) y a pesar de su modesta eficacia, la propiverina se convertirá en el sexto.^{1, 2} Hay que tener en cuenta que los anticolinérgicos urinarios se usan fundamentalmente en pacientes de edad avanzada y que en esta población, además de una alta incidencia de efectos adversos anticolinérgicos, estos medicamentos se relacionan con deterioro cognitivo, caídas y aumento de la morbimortalidad cuando se utilizan a largo plazo.³

La propiverina es un relajante del detrusor que presenta propiedades moduladoras del calcio y antimuscarínicas.¹ La dosis recomendada es de 30 mg una vez al día. Se puede administrar con o sin alimentos y no se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática moderada-grave.⁴ Hay que tener en cuenta que al tratarse de un medicamento antimuscarínico puede aumentar la carga anticolinérgica del paciente cuando se administra conjuntamente con otros medicamentos con actividad anticolinérgica como benzodiacepinas, antidepresivos tricíclicos o neurolepticos.^{3, 4}

Los datos de eficacia y seguridad de la propiverina se basan fundamentalmente en los resultados de dos ensayos clínicos pivotaes fase III (véase la tabla 3) en que ha sido comparada con placebo y con tolterodina en un total de 1.312 pacientes con sintomatología de vejiga hiperactiva. Adicionalmente, se dispone de una serie de estudios de apoyo que se pueden consultar en el *informe de evaluación del Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica del Servei Català de la Salut*. En el primero de los estudios pivotaes, la propiverina mostró la no inferioridad entre las dos pautas estudiadas (15 mg/12 h y 30 mg/24 h) y ser superior al grupo placebo en la reducción del número de episodios de incontinencia urinaria a los 32 días de tratamien-

to.⁵ En el segundo estudio, el tratamiento con propiverina 30 mg/día durante 8 semanas demostró la no inferioridad respecto a la tolterodina 4 mg/día en la reducción del número de micciones al día.⁶ Adicionalmente, se dispone de dos metanálisis que confirman que los anticolinérgicos urinarios son más efectivos que placebo en el control de los síntomas de la vejiga hiperactiva, pero ninguna de estas comparaciones indirectas mostró la superioridad de la propiverina respecto a otros medicamentos de la misma familia.^{7,8}

El perfil de seguridad de la propiverina es comparable con el que se ha observado con el resto de anticolinérgicos urinarios. La incidencia de efectos adversos en los estudios ha sido superior que en el grupo placebo y los más frecuentemente notificados han sido sequedad de boca (23,9%), visión borrosa (3,3%) y estreñimiento (3,3%). Estos efectos adversos se consideran transitorios y resuelven espontáneamente a los 4 días de la retirada del tratamiento.²

La propiverina ha mostrado una eficacia y seguridad similar a la tolterodina en el control de los síntomas de la vejiga hiperactiva. Ha demostrado, respecto a placebo y tolterodina, reducir aproximadamente media micción al día en pacientes con una media de 13 y 15 micciones/día, respectivamente. Estos resultados, como con el resto de antiespasmódicos urinarios, se consideran muy modestos y con una relevancia clínica cuestionable. Hay que tener en cuenta que se trata de un medicamento que fun-

damentalmente se utiliza en pacientes de edad avanzada, pero la información en esta población es limitada. Teniendo en cuenta todo esto parece que, de momento, la propiverina no ofrece ventajas respecto al gran número de alternativas terapéuticas disponibles. En nuestro entorno, el Programa d'Harmonització farmacoterapèutica del Servei Català de la Salut no recomienda su uso, ya que considera que se trata de un medicamento sin valor terapéutico añadido.²

Referencias bibliográficas

1. CADTH. Propiverine Hydrochloride. Disponible a: <https://www.cadth.ca/propiverine-hydrochloride>.
2. Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Propiverina per al tractament dels símptomes urinaris en la síndrome de bufeta hiperactiva. Barcelona: Servei Català de la Salut. Generalitat de Catalunya; 2018. Disponible en: http://catsalut.gencat.cat/web/contenut/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacologia/harmonitzacio/informes/propiverina-bufeta-hiperactiva/informe-technic-CAMAPCE-propiverina-sbh.pdf.
3. AEMPS. Fitxa Tècnica de propiverina. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/81879/FT_81879.html.
4. Robert L, Diego L, Casanovas M, Pellicer MA, Ribes E, Rodríguez G. Càrrega anticolínèrgica: Pensem-hi! Aspectes de seguretat més enllà de la visió borrosa i la sequedat de boca. BIT 2018; 29:8.
5. Jünemann K-P, Hessdörfer E, Unamba-Oparah I, Berse M, Brünjes R, Madersbacher H, et al. Propiverine Hydrochloride Immediate and Extended Release: Comparison of Efficacy and Tolerability in Patients with Overactive Bladder. Urol Int. 2006;77(4):334-9.
6. Leng J, Liao L, Wan B, Du C, Li W, Xie K, et al. Results of a randomized, double-blind, active-controlled clinical trial with propiverine extended release 30 mg in patients with overactive bladder. BJU Int. 2017;119(1):148-57.
7. Chapple CR, Khullar V, Gabriel Z, Muston D, Bitoun CE, Weinstein D. The Effects of Antimuscarinic Treatments in Overactive Bladder: An Update of a Systematic Review and Meta-Analysis. Eur Urol. 2008;54(3):543-62.
8. Madhuvrata P, Cody JD, Ellis G, Herbison GP, Hay-Smith EJC. Which anticholinergic drug for overactive bladder symptoms in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2012.

Tabla 3. Principales resultados de los estudios pivotaes de la propiverina

Estudio	Diseño	Tratamiento	Resultados
Jünemann et al., 2006 (5)	n = 988 SBH, 2 episodios de incontinencia en 3 días > 10 micciones/día Duración 32 días	Propiverina 15 mg/12 h Propiverina 30 mg/24 h Placebo	Diferencia en la reducción de los episodios de incontinencia urinaria/24 h respecto al basal -2,3 p = 0,0007 -2,5 p < 0,0001 -1,8
Leng et al., 2017 (6)	n = 324 SBH > 3 meses, > 8 micciones/día volumen orina < 200 mL por micción Duración 8 semanas	Propiverina 30 mg/24 h Tolterodina 4 mg/24 h	Diferencia en la reducción del número de micciones/24 h respecto al basal -4,6 p = 0.05 -3,8

SBH: síndrome de vejiga hiperactiva

Fecha de redacción: **Enero 2019**

En el próximo número: **Tratamiento del cáncer de próstata localizado**

Boletín de Información Terapéutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya

Dirección: Marta Chandre

Subdirección: Joaquín Delgadillo

Coordinación editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Coordinación de la Comissió d'Informació Terapèutica: Pilar López Calahorra

Comité científico: Xavier Bonafont, Jordi Camarasa, Laura Diego, Núria Escoda, Anna Feliu, Francesc de B. Ferrer, Pilar López, Roser Llop, Josep Manuel Llop, Rosa Madrideojos, Eduardo L. Mariño, Carlos Martín, Diego Mena, Eva Martínez, Alba Prat, Manel Rabanal, Laia Robert, Emília Sánchez, Mónica Sanmartín, Amelia Troncoso, Noemí Villén

Secretaria Técnica: Ester Saperas

Soporte técnico: CedimCat

ISSN: 1579-9441

Para la reproducción total o parcial de esta publicación, es necesario hacer la solicitud en la **Secretaria Técnica de la Comissió d'Informació Terapèutica,**

Gerència de Prestacions Farmacèutiques i Accés al Medicament, Travessera de les Corts, 131-159, 08007 Barcelona

Se pueden consultar todos los números publicados desde el año 1999 en:

<http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/butlletins/butleti-d-informacio-terapeutica-bit/>

<http://medicaments.gencat.cat/ca>

