

**COMITÉ DE EVALUACIÓN
DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE ARAGÓN
INFORME DE EVALUACIÓN**

Principio activo	TRINITRATO DE GLICERILO en POMADA RECTAL
Nombre comercial y presentaciones	▲ RECTOGESIC® (ProStrakan) 4 mg/g pomada rectal. Tubo 30 g (64,46 €)
Grupo terapéutico	C05AE01: AGENTES ANTIHEMORROIDALES Y FISURAS ANALES TÓPICOS: RELAJANTES MUSCULARES
Condiciones de dispensación	Con receta médica.
Procedimiento de autorización	Nacional
Fecha de comercialización	Enero 2008
Fecha de evaluación	Junio 2009

INDICACIONES¹

Alivio del dolor asociado a la fisura anal crónica.

Trinitato de glicerilo en pomada rectal debe usarse después de un tratamiento conservador infructuoso de los síntomas agudos de la fisura anal.

MECANISMO DE ACCIÓN¹

Su acción farmacológica principal es mediada por la liberación del óxido nítrico (NO). El NO relaja el esfínter anal interno reduciendo la presión anal, lo que mejora el flujo sanguíneo anodérmico.

FARMACOCINÉTICA¹

Biodisponibilidad del 50% tras aplicación rectal.

Vida media sérica: 3 minutos.

Metabolismo extrahepático.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

Vía rectal.

Dosis administrada: 375 mg de pomada 0,4% (1,5 mg de trinitrato de glicerilo) cada 12 horas.

Duración del tratamiento: hasta que el dolor remita, máximo de 8 semanas.

Antes de aplicar la pomada, se debe recubrir el dedo con película plástica o un dedil, y colocarlo al lado de la línea de 2,5 cm, para la dosificación, que aparece en el envase exterior y extraer una cantidad de pomada equivalente a la longitud de la línea. La cantidad de pomada obtenida es aproximadamente de 375 mg (1,5 mg de trinitrato de glicerilo). A continuación el dedo recubierto se inserta suavemente en el canal rectal y se aplica de forma circunferencial al canal rectal.

EFICACIA CLÍNICA^{2,3}

No se han publicado estudios comparativos bien diseñados de trinitrato de glicerilo con otros tratamientos activos, frente a cirugía o frente a medidas higiénico-dietéticas. Únicamente se ha publicado un ensayo clínico de búsqueda de dosis con Anogesic®² (especialidad comercializada en Estados Unidos equivalente a Rectogesic®) de los tres ensayos realizados en fase III.

En este estudio de búsqueda de dosis en 304 pacientes con fisura anal crónica se administró el trinitrato de glicerilo tópico al 0,1%, 0,2% y 0,4% o placebo, 2 y 3 veces al día durante 8 semanas. No se encontraron diferencias significativas en la curación entre placebo y las distintas concentraciones de trinitrato de glicerilo ($p < 0,62$). Tan solo la formulación del 0,4% en pauta de 2 y 3 veces al día redujo significativamente el dolor².

SEGURIDAD¹

► Reacciones adversas

El dolor de cabeza es el efecto adverso más frecuente (57%), es dosis dependiente y en general revierte al interrumpir el tratamiento o con análgicos.

Los mareos y las náuseas son efectos adversos frecuentes. Los episodios de mareo pueden estar relacionados con cambios en la presión arterial.

La hipotensión se da con poca frecuencia pero en algunas ocasiones puede justificar la interrupción del tratamiento.

Se han notificado algunos casos de síncope, angina e hipertensión de rebote.

En una revisión sistemática la proporción de pacientes que presentaron cefalea con nifedipino o diltiazem fue del 21% frente al 49% de los pacientes tratados con el trinitrato de glicerilo ($p = 0,002$)^{3,4}; esta cefalea responde al tratamiento analgésico oral simple.

► Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al trinitrato de glicerilo o excipientes.
- Hipotensión.
- Hipovolemia.
- Aumento de la presión intracraneal o circulación cerebral insuficiente.
- Migraña o dolores de cabeza recurrentes.
- Estenosis aórtica o mitral.
- Cardiomiopatía obstructiva hipertrófica.
- Pericarditis constrictiva o taponamiento pericárdico.
- Anemia severa.
- Glaucoma de ángulo cerrado.
- Tratamiento concomitante con citrato de sildenafilo, tadalafilo, vardenafilo o con donantes de óxido nítrico (NO) como dinitrato de isosorbida, nitrito amílico o nitrito butílico.

► Precauciones

- En pacientes con dolores de cabeza graves evaluar la dosis y/o interrumpir el tratamiento.
- Utilizar con precaución en pacientes con enfermedad hepática o renal grave.
- Evitar la hipotensión excesiva durante periodos prolongados.
- Minimizar la hipotensión postural mediante consejos al paciente especialmente en aquellos en tratamiento con diuréticos y ancianos.
- En pacientes con infarto agudo de miocardio o insuficiencia cardiaca congestiva monitorizar su estado clínico y hemodinámico.
- Interrumpir el tratamiento si aumenta el sangrado asociado a hemorroides.
- El propilenglicol y la lanolina (excipientes) pueden provocar irritaciones o reacciones cutáneas.
- Si persiste el dolor anal es necesario el diagnóstico diferencial.
- El trinitrato de glicerilo puede interferir con la medición de las catecolaminas y el ácido vanilmandélico en orina.

► Interacciones

- Bloqueantes de los canales del calcio, IECA, ARA II, betabloqueantes, diuréticos, antidepresivos tricíclicos, tranquilizantes mayores, alcohol, inhibidores de la fosfodiesterasa (sildenafilo, tadalafilo, vardenafilo), acetilcisteína: hipotensión. Está contraindicado su uso concomitante con los inhibidores de la fosfodiesterasa.
- El tratamiento concomitante con donantes de óxido nítrico (dinitrato de isosorbida, nitrito amílico o nitrito butílico) está contraindicado.
- Acetilcisteína: aumenta los efectos vasodilatadores del trinitrato de glicerilo.

- Heparina: monitorizar los parámetros de coagulación sanguínea y ajustar la dosis de heparina. Si se interrumpe el tratamiento con TNG puede ser necesario reducir la dosis de heparina.
- Alteplasa: disminución de la actividad trombolítica.
- Dihidroergotamina: vasoconstricción coronaria por aumento de la biodisponibilidad de la dihidroergotamina.
- Ácido acetilsalicílico, AINEs posible disminución de la respuesta terapéutica del TNG.

► Utilización en situaciones especiales

- **Ancianos:** no seguridad dispone de información específica.
- **Insuficiencia hepática o renal:** no se dispone de información específica.
- **Menores de 18 años, embarazo, lactancia:** contraindicado debido a la ausencia de datos de eficacia y/o seguridad.

► Sobredosis

Puede dar lugar a hipotensión, taquicardia refleja y/o metahemoglobinemia. En caso de hipotensión la elevación de las piernas puede ser suficiente aunque también puede ser necesaria la perfusión intravenosa de sueros salinos o similares.

RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO

Alternativas terapéuticas de referencia: esfinterotomía lateral interna; medidas higiénico dietéticas; calcio-antagonistas tópicos; toxina botulínica serotipo A.

Eficacia: En el único ensayo pivotal publicado de trinitrato de glicerilo, la concentración del 0,4% administrada 2-3 veces al día, redujo significativamente el dolor pero las tasas de curación fueron similares a placebo².

No se dispone de datos comparativos bien diseñados con la especialidad evaluada. La esfinterotomía lateral interna continúa siendo el tratamiento de referencia en la fisura anal crónica ya que presenta tasas de curación superiores a los tratamientos farmacológicos ensayados y a las medidas higiénico dietéticas.

Seguridad: En una revisión sistemática la proporción de pacientes que presentaron cefalea con nifedipino o diltiazem fue del 21% frente al 49% de los pacientes tratados con trinitrato de glicerilo ($p=0,002$)^{3, 4}. No obstante, esta cefalea responde al tratamiento analgésico oral simple. La esfinterotomía lateral interna presentaría un mayor riesgo de incontinencia anal aunque su magnitud esta todavía por determinar⁵.

Por tanto, los efectos adversos son más frecuentes con el trinitrato de glicerilo especialmente la cefalea que con los calcio-antagonistas tópicos y la toxina botulínica serotipo A (TBA). La esfinterotomía lateral interna presentaría un mayor riesgo de incontinencia anal aunque su magnitud esta todavía por determinar.

Pauta: La pauta y vía de administración no difiere de otros tratamientos como los calcio-antagonistas tópicos. En relación a la cirugía y la toxina botulínica A dependerá de las preferencias del paciente.

Coste: El coste de la especialidad farmacéutica de la pomada rectal de trinitrato de glicerilo es superior al de la formulación magistral de trinitrato de glicerilo o de los calcio-antagonistas, es superior al de las medidas higiénico-dietéticas, pero inferior al de la esfinterotomía lateral interna y la toxina botulínica A. Los calcio-antagonistas tópicos no están comercializados y solo están disponibles en formulación magistral.

Principio Activo	Presentación	PVP (€)	Posología	Coste diario* (€)
Trinitrato de Glicerilo	Rectogesic® 4mg/g pomada rectal, tubo 30 g	64,46	375 mg de pomada al 0,4% (1,5 mg de trinitrato de glicerilo) / 12 h	1,61

Fuente: Nomenclátor Digitalis. Instituto de Gestión Sanitaria. Junio 2010.

LUGAR EN TERAPÉUTICA ⁶⁻⁸

En todos los pacientes con fisura anal crónica deben recomendarse medidas higiénico-dietéticas como dieta rica en fibra y la utilización de fármacos que incrementen el bolo intestinal.

Los tratamientos activos como el trinitrato de glicerilo, los calcio-antagonistas tópicos y la toxina botulínica A pueden aliviar el dolor pero presentan tasas de curación inferiores a la esfinterotomía lateral interna y una eficacia similar a las medidas higiénico-dietéticas. Por tanto, estos tratamientos solamente pueden considerarse una alternativa en aquellos pacientes en los que las medidas higiénico dietéticas no alivien el dolor en un corto periodo de tiempo y que no deseen la cirugía o que presenten factores de riesgo para incontinencia anal. En cuanto a eficacia no existen diferencias entre ellos, aunque el grado de evidencia es mayor para el trinitrato de glicerilo y la toxina botulínica A que para los calcio-antagonistas tópicos. El diltiazem tópico (formulación magistral) presenta una eficacia similar y un mejor perfil de seguridad que el trinitrato de glicerilo pero sólo está disponible en formulación magistral. La toxina botulínica A, medicamento de uso hospitalario, presenta el inconveniente de que no tiene la indicación autorizada para esta indicación, su vía de administración y del coste.

La esfinterotomía lateral interna es el tratamiento con una mayor tasa de curación y por tanto se le considera el tratamiento de referencia en la fisura anal crónica. Sin embargo, el riesgo de incontinencia anal observada en algunos estudios conlleva que la cirugía se reserve para casos de fisuras resistentes a otros tratamientos o para pacientes sin factores de riesgo para incontinencia anal.

CONCLUSIONES

- El trinitrato de glicerilo en pomada rectal al 0,4% está indicado para el alivio del dolor asociado a la fisura anal crónica.
- En un ensayo clínico aleatorizado frente a placebo, el trinitrato de glicerilo 0,4% redujo significativamente el dolor pero las tasas de curación fueron similares a placebo. No hay ensayos comparativos bien diseñados frente a otros tratamientos con la especialidad evaluada. En estudios de baja calidad y reducido número de pacientes, trinitrato de glicerilo presentó una eficacia similar a bloqueantes de los canales de calcio (diltiazem y nifedipino) administrados por vía rectal y a toxina botulínica A en el tratamiento de la fisura anal.
- El dolor de cabeza, efecto adverso más frecuente (57%), es dosis-dependiente y, en general, revierte al interrumpir el tratamiento o con analgésicos. Los mareos y las náuseas son efectos adversos frecuentes. La hipotensión se da con poca frecuencia pero en algunas ocasiones puede justificar la interrupción del tratamiento.
- La esfinterotomía lateral interna es el tratamiento de elección de la fisura anal crónica. Sin embargo, el riesgo de incontinencia anal observada en algunos estudios conlleva que la cirugía se reserve para casos de fisuras resistentes a otros tratamientos o para pacientes sin factores de riesgo para incontinencia anal. Por tanto, la pomada rectal de trinitrato de glicerilo, a pesar de su escasa eficacia clínica, puede ser de utilidad en aquellos pacientes que no mejoren con medidas higiénico-dietéticas, que no deseen someterse a cirugía o en los que ésta este contraindicada.

FRASE RESUMEN: “UTILIZAR EL TRINITRATO DE GLICERILO EN POMADA RECTAL AL 0,4% EN AQUELLOS PACIENTES QUE NO MEJOREN CON MEDIDAS HIGIÉNICO-DIETÉTICAS Y NO DESEEN CIRUGÍA O ÉSTA ESTÉ CONTRAINDICADA”.

CALIFICACIÓN: “APORTA EN SITUACIONES CONCRETAS”.

[-]	0	1	2	3	4	[+]
	NO VALORABLE INFORMACIÓN INSUFICIENTE	NO SUPONE AVANCE TERAPÉUTICO	APORTA EN SITUACIONES CONCRETAS	MODESTA MEJORA TERAPÉUTICA	IMPORTANTE MEJORA TERAPÉUTICA	

La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Euskadi y Navarra.

La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.

Es de gran importancia la comunicación de las sospechas de reacciones adversas a los nuevos medicamentos al Centro Autonómico de Farmacovigilancia.

COMITÉ DE REDACCIÓN

Lourdes Asensio, Médico EAP, Sector Zaragoza III. Mercedes Aza, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza III. M^a José Buisán, Farmacéutica AP, Sector Barbastro. Cristina Carcas, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza III. Gonzalo Casañal, Médico EAP, Sector Calatayud, M^a Concepción Celaya, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza II, Ana Clemente, Farmacéutica AP, Sector Teruel, Francisco José Domínguez, Subdirector Médico AP, Sector Barbastro, Daniel Escribano, Médico EAP, Sector Huesca, María Elfau, Farmacéutica AP, Sector Huesca, Begoña de Escalante, Facultativo Especialista de Area, Medicina Interna, Hospital Clinico Lozano Blesa. Miren Arantzazu García, Farmacéutica AP, Sector Alcañiz, Julián Gómez, Facultativo Especialista de Area, Medicina Interna. Hospital Miguel Servet, María Juyol, Facultativo Especialista de Area, Medicina Interna. Hospital Obispo Polanco, Carmen Labarta, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza I, M^a Jesús Lallana, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza III, M^a Belén Pina, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza II.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica Rectogesic®. Laboratorio ProStrakan Limited. Fecha última revisión : agosto 2007.
2. Bailey HR, Beck DE, Billingham RP, Binderow SR, Gottesman L, Hull TL, et al. A study to determine the nitroglycerin ointment dose and dosing interval that best promote the healing of chronic anal fissures. Dis Colon Rectum. 2002 ;45:1192-9.
3. Nelson R. Tratamiento no quirúrgico para la fisura anal (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
4. Nelson R. Anal fissure (chronic). BMJ Clin Evid 2007; 12: 407.
5. Nelson R. Procedimientos quirúrgicos para la fisura anal (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
6. Arroyo A, Miranda E, Pérez F, Sánchez A, Serrano P, Calpena R. Tratamiento de la proctalgia en el síndrome fisurario anal. Rev Soc Esp Dolor. 2007; 3:204-10.

7. Lund JN, Nyström PO, Coremans G, Herold A, Karaitianos I, Spyrou M, et al. Algoritmo de tratamiento para la fisura anal basado en la evidencia. Tech Coloproctol. 2006; 10: 177-80.
8. Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre rectorragia. Manejo del paciente con rectorragia. Guía de Práctica Clínica. Actualización 2007. Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, y Centro Cochrane Iberoamericano; 2007. Programa de elaboración de Guías de Práctica Clínica en enfermedades Digestivas, desde la Atención Primaria a la Especializada:2.

