



Rizatriptán: nuevos retos para un viejo amigo

Rizatriptan: New challenges for an old friend

Jaime Algorta¹ y David Ezpeleta²

¹Departamento Médico, Exeltis Healthcare SL, Alcobendas;

²Servicio de Neurología, Hospital Universitario Quirónsalud Madrid, Pozuelo de Alarcón, Madrid

Resumen

El grupo farmacológico de los agonistas selectivos del receptor 5HT_{1B/1D} (triptanes) es el tratamiento sintomático de elección en las crisis de migraña de intensidad moderada y grave. Esta familia se compone actualmente de siete productos entre los que destaca rizatriptán por su elevada potencia, rápido inicio de acción y alta especificidad y selectividad como agonista de los receptores 5HT_{1B/1D}. Rizatriptán ha demostrado su eficacia y seguridad tanto en los ensayos clínicos que formaron parte de su desarrollo como en múltiples estudios postautorización, que también han mostrado la preferencia sobre otros triptanes. Recientemente se ha comercializado en España una formulación original en película bucodispersable que, colocada en la lengua, se disgrega rápidamente sin la necesidad de líquido, con las ventajas de un área mayor para la absorción del principio activo y un tiempo de residencia en la mucosa más corto que otras formas orales, lo que podría contribuir a una mayor rapidez de acción.

Palabras clave: Migraña. Triptanes. Rizatriptán. Película bucodispersable.

Abstract

The pharmacological group of selective 5HT_{1B/1D} receptor agonists (triptans) is the symptomatic treatment of choice for moderate and severe migraine attacks. This family currently consists of seven products, among which rizatriptan stands out for its high potency, rapid onset of action and high specificity and selectivity as 5HT_{1B/1D} receptor agonist. Rizatriptan has demonstrated its efficacy and safety both in the clinical trials that formed part of its development and in multiple post-authorisation studies, which have also shown preference over other triptans. An original orodispersible film formulation has recently been marketed in Spain which, when placed on the tongue, disintegrates rapidly without the need for liquid, with the advantages of a larger area for absorption of the drug and a shorter time in the mucosa than other oral forms, which could contribute to a faster speed of action.

Keywords: Migraine. Triptans. Rizatriptan. Bucodispersable Film.

Autor de correspondencia:

Jaime Algorta
E-mail: jaime.algorta@exeltis.com

Fecha de recepción: 01-11-2021

Fecha de aceptación: 09-12-2021

DOI: 10.24875/KRANION.M21000012

Disponible en internet: 24-12-2021

Kranion. 2021;16:106-11

www.kranion.es

INTRODUCCIÓN

La migraña es una enfermedad neurológica frecuente, con una prevalencia estimada del 18% en mujeres y el 6% en hombres, que afecta de forma sustancial la vida personal y familiar del paciente con una afectación clara del desempeño escolar o laboral. La migraña supone el segundo trastorno neurológico que más afecta en término de años perdidos por discapacidad¹.

El tratamiento de la migraña mejoró notoriamente hace ya medio siglo gracias a un hito farmacológico. Así, la historia de los triptanes comenzó en los años 60 del siglo XX y en aquel momento supuso uno de los primeros ejemplos de acercamiento científico al desarrollo farmacológico. La aproximación se basó en primer lugar en el hallazgo de que ciertos agentes vasoconstrictores, incluida la serotonina, eran capaces de aliviar los síntomas de la crisis de migraña. Esta observación fue posteriormente completada con la descripción detallada de los subtipos de receptor de serotonina². El descubrimiento de los triptanes supuso un avance importante en el tratamiento de la migraña al ser los primeros medicamentos capaces de aliviar tanto la cefalea como las náuseas, los vómitos y otros síntomas asociados. En la actualidad constituyen el tratamiento sintomático de primera elección en la migraña de intensidad moderada y grave.

El grupo farmacológico de los triptanes (código ATC N02CC04, agonistas selectivos del receptor 5HT₁) se compone actualmente de siete compuestos que comparten mecanismo de acción, pero difieren en su afinidad por los distintos subtipos de receptor serotoninérgico y por tanto pueden variar en su eficacia, tolerabilidad u otras características que pueden influir en la preferencia de los pacientes.

Entre los miembros de esta familia farmacológica destaca rizatriptán, de amplio uso en nuestro país. Rizatriptán, un agonista 5HT_{1B/1D} de segunda generación, obtuvo su primera autorización de comercialización en España en 1999 y desde entonces ha supuesto una alternativa de primera línea para el tratamiento agudo de la fase de cefalea de las crisis de migraña con o sin aura. Rizatriptán se distingue del resto de miembros de su familia farmacológica fundamentalmente por su elevada potencia, rápido inicio de acción y alta especificidad y selectividad agonista de los receptores 5HT_{1B/1D}³.

Pese a los años transcurridos desde su llegada, los triptanes, y concretamente rizatriptán, continúan siendo un pilar fundamental en el manejo de la migraña tal y como se refleja en las guías de práctica clínica⁴. Así, la introducción de nuevos productos tanto para el tratamiento de las crisis (lasmiditan, rimegepant, ubrogepant, todavía no disponibles en España) como para su prevención (fremanezumab y otros anticuerpos monoclonales) supone sin duda otro avance terapéutico pero, bien por su elevado coste, bien debido a una forma de administración más compleja, no van a suponer un relevo inme-

diato de los tratamientos actuales, tal y como reconoce el muy reciente consenso de la *American Headache Society*¹.

Este trabajo tiene como objetivo revisar la evidencia científica y presentar las recientes innovaciones sobre rizatriptán, concretamente su nueva formulación en película bucodispersable.

FARMACOLOGÍA

Mecanismo de acción

Rizatriptán es un agonista que se une con selectividad y afinidad elevadas a los subtipos de receptores 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D} humanos. Por el contrario, posee un efecto o actividad farmacológica escasa o nula en los receptores 5-HT₂, 5-HT₃; alfa-1, alfa-2 y beta adrenérgicos; dopaminérgicos D₁ y D₂; histamínicos H₁; muscarínicos y benzodiacepinicos.

La actividad terapéutica de rizatriptán en el tratamiento de la cefalea migrañosa se atribuye a sus efectos agonistas en los receptores 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D} de los vasos sanguíneos intracraneales extracerebrales, que se dilatan durante las crisis, y de los nervios sensoriales trigeminales que los inervan (Fig. 1). La activación de estos receptores 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D} con rizatriptán causaría la contracción de los vasos sanguíneos intracraneales, así como la inhibición de la liberación de neuropéptidos, lo que a su vez produce una disminución de la inflamación en los tejidos sensoriales y una reducción de la transmisión de la señal dolorosa trigeminal central⁵.

Características farmacocinéticas

Los datos de farmacocinética provienen de un ensayo clínico de farmacología humana (fase I) realizado en voluntarios sanos⁶. Tras ser administrado por vía oral, rizatriptán se absorbe de forma rápida, alcanzándose la t_{max} alrededor de 1,5 h tras la administración, aunque este tiempo puede variar entre las distintas formulaciones galénicas existentes. La absorción también es muy extensa, mostrando una elevada biodisponibilidad oral (40-50%), muy superior a sumatriptán (14%). Una vez absorbido, rizatriptán se une mínimamente a las proteínas plasmáticas (14%), lo que supone una ventaja al disminuir la posibilidad de interacciones farmacocinéticas.

Rizatriptán se metaboliza principalmente vía monoaminooxidasa-A (MAO-A) a un metabolito farmacológicamente inactivo. En menor grado, se forma un metabolito con cierta actividad farmacológica similar a la del compuesto original en los receptores 5-HT_{1B/1D}, pero que no contribuye significativamente a la actividad farmacodinámica de rizatriptán (aproximadamente un 14% de la actividad). Rizatriptán se elimina principalmente por vía renal⁵. La semivida de eliminación tras la administración oral se ha calculado en 2-3 h.

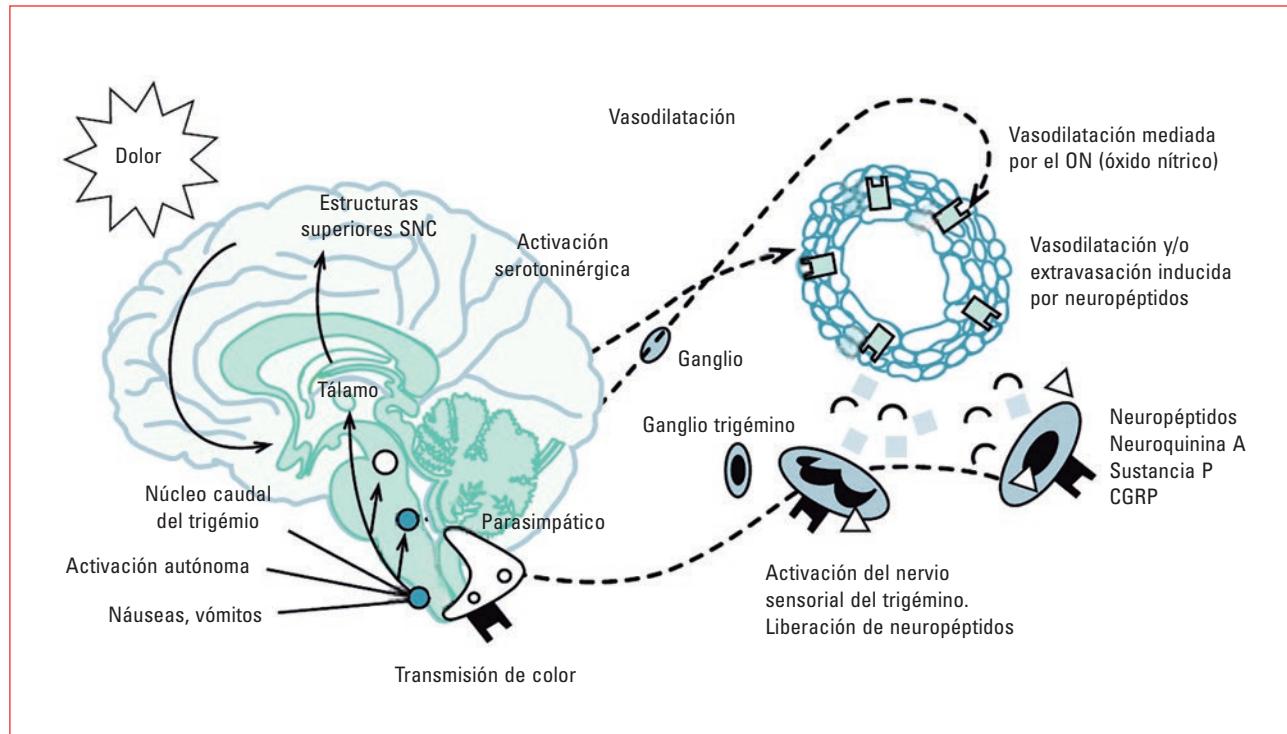


FIGURA 1. Esquema clásico de la fisiopatología de la migraña mediada por el sistema trigémino-vascular.

Otro estudio de farmacología humana llevado a cabo en pacientes con migraña mostró que la farmacocinética de rizatriptán durante una crisis de migraña era similar a la observada fuera de las crisis⁷.

Farmacología en poblaciones especiales

En pacientes de edades entre 65 y 77 años, las concentraciones plasmáticas son similares a las observadas en adultos jóvenes. Tampoco parece haber afectación en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación Child-Pugh entre 5 y 6 puntos) ni con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina entre 10-60 ml/min/1,73 m²).

Eficacia y seguridad

La eficacia y seguridad de rizatriptán se evaluó en un amplio programa clínico que comprendió tres ensayos terapéuticos exploratorios (fase II) y cuatro ensayos de tipo terapéuticos confirmatorios (fase III), todos ellos aleatorizados y controlados con placebo. En total fueron incluidos unos 4.000 pacientes y resultaron evaluadas más de 46.000 crisis de migraña⁸.

Esta fase del desarrollo clínico se inició con un estudio piloto que demostró que la dosis de 40 mg de rizatriptán era eficaz. A continuación, se llevó a cabo un estudio de búsqueda de dosis, en el intervalo de 10 a 40 mg, que demostró eficacia y seguridad, pero no pudo establecer la dosis mínima eficaz, por lo que a continua-

ción se llevó a cabo otro ensayo evaluando entonces las dosis entre 2,5 y 10 mg. La combinación de ambos estudios concluyó en la necesidad de iniciar la fase III evaluando las dosis de 5 y 10 mg, que mostraban un buen equilibrio de eficacia y seguridad. Otra conclusión interesante derivada de la fase II es que dosis superiores a la máxima ensayada de 40 mg podrían ofrecer una eficacia superior, por lo que la dosis máxima no ha sido establecida.

El desarrollo clínico concluyó con los cuatro ensayos en fase III controlados con placebo, alguno de los cuales fue seguido de una fase de extensión a largo plazo en la que rizatriptán se comparaba frente a otra medicación activa. Estos estudios demostraron que rizatriptán aliviaba o eliminaba el dolor con ambas dosis ensayadas, pero la de 10 mg resultaba superior en la mayoría de las variables evaluadas, por lo que fue establecida como la dosis estándar. También se observó que rizatriptán reducía los síntomas asociados al dolor, como fotofobia, fonofobia y náuseas. La eficacia se mostraba claramente a las 2 horas del tratamiento, pero además se pudo observar que rizatriptán tenía un inicio de acción muy rápido que, en algunos casos, se evidenciaba desde los 30 minutos tras la administración.

Además de la preceptiva y normativa evaluación de la eficacia y el perfil de seguridad, imprescindible para el registro de cualquier medicamento, durante esta fase III también se evaluaron otros aspectos como la satisfacción del paciente con la medicación y el efecto sobre la mejora de la calidad de vida, resultando ambos satisfactorios.

Pocos años más tarde de la comercialización de la formulación oral inicial en forma de comprimidos se desarrolló una nueva formulación liofilizada que se disuelve rápidamente en la boca y permite su administración sin necesidad de tomar agua u otros líquidos. Su desarrollo incluyó dos ensayos clínicos adicionales comparando la eficacia y seguridad con la formulación oral, así como una extensión en abierto mostrando su superioridad sobre el tratamiento habitual.

EVIDENCIA EN EL MUNDO REAL. EXPERIENCIA EN ESPAÑA

Los ensayos clínicos con diseño aleatorizado y controlado son sin duda imprescindibles en el desarrollo de un medicamento por corresponder con el máximo estándar experimental posible en estudios clínicos. Sin embargo, este tipo de estudios tienen la crítica de que, precisamente por su desarrollo experimental, sus resultados no corresponden fielmente a lo que posteriormente se obtiene durante su uso en la práctica clínica habitual, el denominado “mundo real”. Por ello, se propone que los ensayos clínicos aleatorizados y controlados deben ser complementados por estudios más cercanos a la práctica médica habitual, con criterios de elegibilidad más laxos y con un seguimiento del paciente más acorde a la realidad clínica. Estos estudios también suponen una oportunidad para evaluar variables no incluidas habitualmente en los ensayos clínicos, como la satisfacción del paciente o la mejora en la calidad de vida.

En este epígrafe se revisan los estudios postautorización, observacionales, en “vida real”, realizados al menos parcialmente en España con rizatriptán, en comparación con otros medicamentos de la misma familia farmacológica.

En un momento temprano tras su comercialización, se evaluó la preferencia de los pacientes con los dos triptanes más prescritos en ese momento, rizatriptán en una formulación de liberación rápida y sumatriptán⁹. El estudio incluyó a 548 pacientes de 12 países diagnosticados de migraña con o sin aura. De acuerdo con un diseño cruzado, los pacientes recibían ambos medicamentos con una secuencia aleatorizada: en una primera crisis utilizaban uno de los medicamentos y en la siguiente crisis el otro. La preferencia de los pacientes es una variable compleja que incorpora aspectos diferentes como la eficacia, la tolerabilidad y la formulación de un medicamento. Así, la variable de preferencia estaba compuesta por la evaluación del alivio en la cefalea, el tiempo de respuesta, la ausencia de dolor y el tiempo hasta esta ausencia. Los resultados mostraron que casi el doble de pacientes prefirieron rizatriptán a sumatriptán. Los autores concluyeron que además de ser el triptán preferido, fue más efectivo en el tratamiento de los síntomas y la discapacidad funcional, y que ambos tratamientos fueron bien tolerados.

La preferencia del paciente también se evaluó frente a eletriptán en un estudio aleatorizado, cruzado y abierto que incluyó a 372 pacientes que no habían sido previamente tratados con ninguno de ambos medicamentos. La preferencia se evaluó mediante un diario del paciente que también recogía aspectos de eficacia y de tolerabilidad. El número de pacientes que prefirieron rizatriptán fue significativamente superior (55,7%), siendo la rapidez en el alivio del dolor de cabeza la razón más frecuente para tal selección.

El estudio de Mateos y cols.¹⁰, de diseño observacional, abierto y prospectivo, evaluó la efectividad de rizatriptán 10 mg en la vuelta a la actividad normal y la satisfacción del paciente. Se incluyó a 2.469 pacientes que experimentaron un total de 6.323 crisis de migraña. La actividad normal pudo retomarse a las 2 horas en el 67% de las crisis. En el 76% de las crisis los pacientes se mostraron muy o totalmente satisfechos a las 24 h del tratamiento.

El siguiente estudio es un ejemplo de “vida real” con diseño y variable de respuesta no habitual en los ensayos clínicos. Así, Pascual y cols.¹¹ realizaron un estudio de prescripción en 120 farmacias comunitarias que evaluó el consumo por cada crisis de migraña de cuatro triptanes disponibles en España. En cada crisis, de un máximo de tres crisis, los pacientes registraron el número de unidades consumidas de cualquier triptán, así como datos sobre la intensidad de la migraña. Se observó que el uso de rizatriptán por crisis (1,24 comprimidos) fue significativamente inferior que zolmitriptán (1,61), naratriptán (1,46) y sumatriptán (1,75). Un estudio parecido comparó el consumo de rizatriptán frente a almotriptán¹² con un resultado similar, pues el consumo de rizatriptán fue significativamente menor (1,19 frente a 1,43 comprimidos).

NUEVOS TIEMPOS, NUEVAS FORMULACIONES

Aunque las primeras formulaciones de rizatriptán demostraron eficacia y buena aceptación, tenían el inconveniente de tener que tragarse con líquido, lo que en algunos pacientes podía provocar náuseas y vómitos. Por ello, se desarrollaron nuevas formulaciones que permitieran su administración sin necesidad de líquidos.

En este sentido, el más reciente avance ha sido el desarrollo de una formulación que destaca por su originalidad al tratarse de películas bucodispersables (film), comercializada en España desde mediados de 2021. Estas películas consisten en unas tiras de polímeros cargadas con el medicamento que se colocan en la lengua y con la saliva se hidratan y se desintegran rápidamente, liberando rizatriptán en la cavidad oral sin necesidad de tomar líquidos.

La administración bucal ofrece los beneficios de ser de fácil administración por el acceso inmediato, aprovechar la gran irrigación de la mucosa bucal y evitar tanto el efecto de primer paso hepático como la gran variabi-

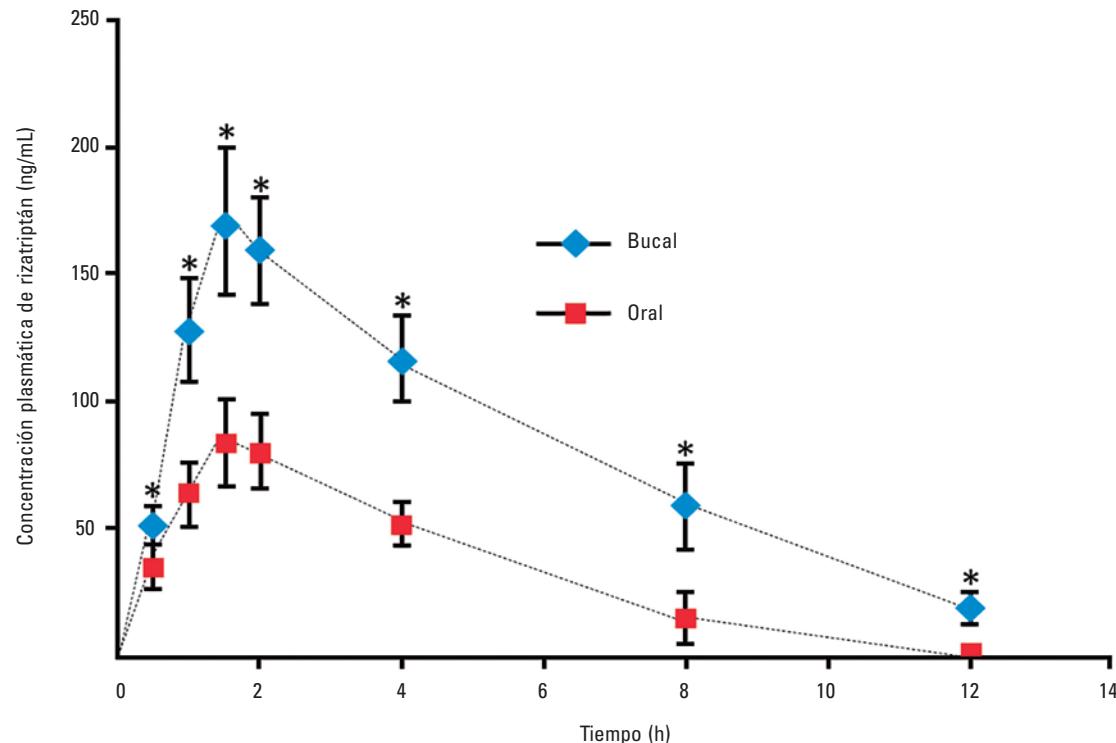


FIGURA 2. Curvas de concentración media plasmática ± desviación estándar de rizatriptán en película bucal y oral equivalente a 10 mg en un modelo animal *in vivo*. *Diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,005$) (adaptada de Nair, et al. 2021³).

lidad de la absorción intestinal. En el caso concreto de rizatriptán, sus características fisicoquímicas (peso molecular bajo, coeficiente de reparto o logP bajo, dosis a administrar baja) lo hacen un candidato ideal para la administración por vía bucal. Y cuando esta administración por vía bucal es en forma de película bucodispersable, tiene las ventajas de permitir una liberación controlada del medicamento³, además de una gran flexibilidad, una mayor área para la absorción del principio activo y un tiempo de residencia en la mucosa más corto que otras formas orales¹⁴. Todo ello contribuiría a que la formulación de película bucodispersable obtenga una mayor rapidez de acción frente a otras formulaciones (Fig. 2).

Como beneficios secundarios, esta formulación tiene una buena estabilidad, lo que permite su conservación prácticamente en cualquier condición habitual de temperatura y humedad; tiene un sabor neutro, que la hace apropiada para el paciente migrañoso; y se presenta en un empaquetado en forma de sobres individuales a prueba de niños que pueden llevarse fácilmente encima. Igualmente, al no necesitar agua, pueden tomarse en cuanto se inicien los síntomas, en cualquier lugar y momento.

Existen otras formulaciones todavía no comercializadas en España. Una de ellas, todavía en desarrollo clínico, consiste en un espray para su administración intranasal¹⁵. Aunque rizatriptán actúa muy rápidamente, el objetivo de esta formulación es acelerar todo lo posible la respuesta aprovechando la gran vascularización de la cavidad nasal. Además, esta vía tiene la ventaja de mitigar parcialmente el efecto de primer paso hepático. Aunque los estudios animales son prometedores, hasta el momento no se dispone de resultados en humanos.

CONCLUSIONES

Rizatriptán ha sido un pilar fundamental en el tratamiento de la migraña, contribuyendo al tratamiento precoz y efectivo de la crisis de migraña. A pesar del tiempo transcurrido desde su primera comercialización, sigue siendo un tratamiento bien establecido y una opción de primera línea. Las innovaciones terapéuticas que ofrecen las nuevas formulaciones, desarrolladas para resultar más cómodas y prácticas para el paciente, relanzan el interés por este bien conocido medicamento, por este viejo amigo.

FINANCIACIÓN

Ninguna.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Jaime Algorta es Director del Departamento Médico de Exeltis Healthcare SL. David Ezpeleta ha coordinado actividades docentes patrocinadas por Exeltis no relacionadas con la migraña. KRANION es una revista copatrocinada por Exeltis Healthcare SL.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Ailani J, Burch RC, Robbins MS; Board of Directors of the American Headache Society. The American Headache Society Consensus Statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache*. 2021 Jul;61(7):1021-1039.
- Ezpeleta D. Historia de los triptanes. *Kranion*. 2004;4:31-36.
- Nair AB, Shah J, Jacob S, Al-Dhubiab BE, Patel V, Sreeharsha N, Shinu P. Development of Mucoadhesive Buccal Film for Rizatriptan: In Vitro and In Vivo Evaluation. *Pharmaceutics*. 2021 May 15;13(5):728.
- Manual de Práctica Clínica en Cefaleas. Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología en 2020. Santos Lasaosa S, Pozo Rosich P, eds. Sociedad Española de Neurología, 2020.
- Ficha técnica de Maxalt 10 mg comprimidos. Centro de Información de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). En: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/62289/FT_62289.pdf. Con acceso el 7 de diciembre de 2021.
- Sciberras DG, Polvino WJ, Gertz BJ, Cheng H, Stepanavage M, Wittreich J, Olah T, Edwards M, Mant T. Initial human experience with MK-462 (rizatriptan): a novel 5-HT1D agonist. *Br J Clin Pharmacol*. 1997 Jan;43(1):49-54.
- Cutler NR, Jhee SS, Majumdar AK, McLaughlin D, Brucker MJ, Carides AD, Kramer MS, Matzura-Wolff D, Reines SA, Goldberg MR. Pharmacokinetics of rizatriptan tablets during and between migraine attacks. *Headache*. 1999 Apr;39(4):264-9.
- Pascual J. A review of rizatriptan, a quick and consistent 5-HT1B/1D agonist for the acute treatment of migraine. *Expert Opin Pharmacother*. 2004 Mar;5(3):669-77.
- Pascual J, Bussone G, Hernandez JF, Allen C, Vrijens F, Patel K; Rizatriptan-Sumatriptan Preference Study Group. Comparison of preference for rizatriptan 10-mg wafer versus sumatriptan 50-mg tablet in migraine. *Eur Neurol*. 2001;45(4):275-83.
- Mateos V, Roig C, López Rodríguez I, López-Gil A. Satisfacción y retorno a la actividad normal con 10 mg de rizatriptán. Resultados del estudio abierto, prospectivo y observacional 4M [Satisfaction and recovery of normal activity with rizatriptan 10 mg. Results from the open, prospective, observational 4M study]. *Neurologia*. 2002 Dec;17(10):621-7. Spanish.
- Pascual J, Fité B, López-Gil A. Comparison of triptan tablet consumption per attack: a prospective study of migraineurs in Spain. *Headache*. 2002 Feb;42(2):93-8.
- Leira R, Dualde E, del Barrio H, Machuca M, López-Gil A; Spanish Group for the Study of Triptan Consumption in Community Pharmacies. Almotriptan versus rizatriptan in patients with migraine in Spain. *Headache*. 2003 Jul-Aug;43(7):734-41.
- Ficha técnica de Rizaport 10 mg películas bucodispersables. Centro de Información de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). En: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/83547/FT_83547.pdf. Con acceso el 7 de diciembre de 2021.
- Salehi S, Boddohi S. Design and optimization of kollicoat® IR based mucoadhesive buccal film for co-delivery of rizatriptan benzoate and propranolol hydrochloride. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2019 Apr;97:230-244.
- Chokshi A, Vaishya R, Inavolu R, Potta T. Intranasal spray formulation containing rizatriptan benzoate for the treatment of migraine. *Int J Pharm*. 2019 Nov 25;571:118702.