

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
PT/V1/66/2022

Informe de Posicionamiento Terapéutico de Glicopirronio (Sialanar®) en el tratamiento sintomático de sialorrea grave en adolescentes y niños de 3 años de edad y mayores con trastornos neurológicos crónicos

Fecha de publicación: 28 de julio de 2022

INTRODUCCIÓN

La sialorrea o hipersalivación consiste en la producción excesiva de saliva que puede acompañarse de babeo o pérdida no intencional de saliva por la boca. El babeo es un fenómeno normal en la infancia hasta los 18-24 meses de edad, es decir antes de que se desarrolle plenamente el control neurológico de la lengua y la musculatura bulbar, aunque algunos niños continúan babeando hasta los 4 años, especialmente al comer y beber. Por lo general, un niño producirá diariamente entre 1 y 1,5 litros de saliva. Esta saliva se produce fundamentalmente por las glándulas salivales submandibulares, sublinguales y parótidas, siendo las glándulas submandibulares las responsables del 65-70% de la producción de saliva no estimulada (1,2).

El babeo en niños mayores de 4 años se considera patológico. La sialorrea y el babeo patológico son frecuentes en pacientes con enfermedades neurológicas debilitantes (1).

En los niños, la parálisis cerebral (1,5-2,5 casos por cada 1.000 nacidos vivos) es la afección neurológica que se asocia con mayor frecuencia a sialorrea grave y babeo patológico crónico con una prevalencia estimada del 44,0% (IC95%: 35,6-52,7%) (3,4). Un estudio estimó una prevalencia del babeo patológico del 58,0% en una muestra de 50 niños españoles con parálisis cerebral (5).

Otros trastornos neurológicos menos prevalentes en la infancia como, el síndrome de Rett, el síndrome de Angelman y la epilepsia, también pueden asociarse con la sialorrea (6). Medicamentos utilizados en estos niños, como los fármacos anticonvulsivantes y los neurolepticos, pueden empeorar notablemente el babeo (7).

Diversos estudios muestran que el babeo patológico en niños con parálisis cerebral es consecuencia de la disfunción de los mecanismos de control de la motilidad oral que ocurre en estos pacientes. También puede ocurrir un aumento del flujo salival no estimulado como resultado de movimientos orales hiperkinéticos (2).

El babeo patológico crónico se asocia con consecuencias negativas para la salud y la calidad de vida de estos niños como son la irritación y maceración de la piel, infecciones en la piel y la boca, deshidratación, mojado y mal olor permanente de la ropa, dificultades para masticar,

interferencia en el habla, y existe un riesgo real de rechazo y aislamiento social. (1,8,9,10). Los niños con disfagia faríngea más grave corren además un riesgo de aspiración de saliva a los pulmones que puede provocar episodios recurrentes de neumonía (3).

Hay varias opciones no invasivas para el tratamiento de primera línea de la sialorrea, como son las medidas dirigidas a mejorar la posición de la cabeza, terapias del habla, rehabilitación oral, fisioterapia y terapias conductuales. Otras opciones terapéuticas más invasivas que se utilizan en el tratamiento son diversos medicamentos anticolinérgicos, toxina botulínica o la extirpación o ligadura quirúrgica de algunas de las glándulas salivales (11) y en adultos con enfermedades neurodegenerativas (esclerosis lateral amiotrófica, parkinson etc,) también la radioterapia (9). La radioterapia debe ser evitada en niños.

Los medicamentos anticolinérgicos son el tratamiento farmacológico habitual de primera línea con el objetivo de disminuir el volumen de saliva producido en la cavidad oral y en el tracto gastrointestinal en los casos de sialorrea grave. Los principios activos más utilizados son escopolamina/hioscina (en forma de parches), glicopirronio, trihexifenidilo, gotas oftálmicas de atropina administradas sublingüalmente y amitriptilina. El uso de la mayoría de estos fármacos se ha venido realizando fuera de ficha técnica (uso "off-label") y su elección ha tenido más que ver con la práctica local y aspectos como la facilidad de uso que con cualquier evidencia de eficacia (4). La dosis diaria total de glicopirronio utilizada en la práctica clínica oscila entre 0,06 y 0,3 g/kg/día, a menudo dividida en 2 a 3 dosis (11). En el caso de los parches de escopolamina/hioscina, el ajuste de la dosis se logra cortando y aplicando solo una parte de un parche durante 72 horas. Esto puede resultar en pérdidas del fármaco, administrándose una dosis alta el primer día y poco fármaco durante las siguientes 48 horas (11).

La eficacia de estos tratamientos se evalúa por el cambio en la gravedad y frecuencia del babeo del niño medido por sus cuidadores. Una de las escalas más utilizadas en los estudios es la escala modificada de babeo del maestro (Teacher's Drooling Scale) modificada; mTDS) que es una escala de 9 puntos siendo 1 "seco, nunca babea" y 9 "babeo abundante que se objetiva porque la ropa, las manos y los objetos se mojan y esto ocurre con frecuencia". Se

considera respuesta al tratamiento si la puntuación mTDS se reduce en 3 o más puntos. También se ha evaluado la eficacia de los tratamientos mediante la evaluación global de los investigadores y de los cuidadores (11).

Se han publicado diversas guías clínicas para el tratamiento de la sialorrea grave en países de nuestro entorno. En el Reino Unido, tanto las pautas publicadas en 2011 por los médicos de familia (1) como diversos formularios pediátricos (11) y más recientemente la guía NICE 2017 sobre parálisis cerebral en menores de 25 años recomiendan usar fármacos anticolinérgicos para reducir la gravedad y la frecuencia del babeo. Concretamente, se recomienda el bromuro de glicopirronio (oral o por sonda enteral), el hidrobromuro de hioscina transdérmica o el hidrocloreuro de trihexifenidilo (para niños con parálisis cerebral discinética tratados en servicios especializados) (12). Igualmente, el bromuro de glicopirronio está incluido en las recomendaciones de los expertos de los Países Bajos como una opción de tratamiento para las personas con parálisis cerebral que requieren control del babeo y que no son aptas para la terapia con toxina botulínica o cirugía (11). En 2019 se actualizó la guía alemana S2K del manejo de la hipersalivación en la que se recomienda en niños y adolescentes el bromuro de glicopirronio como primera opción y la toxina botulínica como tratamiento alternativo (13).

GLICOPIRRONIO (SIALANAR®)

Sialanar es una solución oral que contiene 400 microgramos de bromuro de glicopirronio equivalentes a 320 microgramos de glicopirronio por ml. El medicamento se presenta en una botella con 250 ml de la solución oral y una jeringa de 8 ml (con graduaciones de 0,1 ml).

La indicación terapéutica aprobada es el tratamiento sintomático de la sialorrea grave (babeo o exceso de producción de saliva patológico crónico) en adolescentes y en niños de 3 años y mayores con trastornos neurológicos crónicos. El medicamento debe prescribirse por médicos con experiencia en el tratamiento de niños con enfermedades neurológicas. Se recomienda un uso intermitente y a corto plazo al no existir datos publicados sobre la seguridad del medicamento más allá de 24 semanas.

La pauta posológica de glicopirronio recomendada se basa en el peso del niño, comenzando con aproximadamente 12,8 microgramos/kg por dosis 3 veces al día y aumentando según las dosis que se muestran en la Tabla 1 cada 7 días. La titulación de la dosis se debe continuar con el objetivo de alcanzar la máxima eficacia manteniendo un perfil de seguridad y tolerabilidad adecuado hasta una dosis individual máxima de 64 microgramos/kg de glicopirronio o 6 ml (1,9 mg de glicopirronio) 3 veces al día, lo que sea menor. Las titulaciones de dosis se deben realizar en consulta con el cuidador y el paciente para evaluar tanto la eficacia como las reacciones adversas hasta que se alcance una dosis de mantenimiento adecuada.

La administración simultánea de este medicamento y alimentos debe evitarse en la medida de lo posible dado que se reduce la biodisponibilidad del fármaco. La administración debe realizarse al menos una hora antes o al menos dos horas después de la ingesta de alimentos y deben evitarse los alimentos ricos en grasas.

Debido a su perfil de seguridad y su eliminación principalmente renal, está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (sGFR < 30 ml/min/1.73m², incluyendo aquellos en fase avanzada en tratamiento con diálisis) y su uso concomitante con la administración oral de comprimidos de potasio, topiramato, fármacos anticolinérgicos y antiespasmódicos como domperidona y metocolopramida.

Se recomienda precaución con el uso concomitante de antihistamínicos, neurolépticos/antipsicóticos (fenotiacinas, clozapina y haloperidol), relajantes musculares, toxina botulínica, antidepresivos tricíclicos e IMAOs, disopiramida, amantadina, nefopam, opiodes, corticosteroides, nitratos, betabloqueantes y levodopa.

Debido a que los efectos adversos anticolinérgicos pueden ser dosis-dependientes y la dificultad en evaluar a los niños con importantes discapacidades, se recomienda detener la administración de sialanar ante la presentación de estreñimiento, retención urinaria o neumonía

Farmacología

El glicopirronio es un fármaco antimuscarínico derivado del amonio que inhibe competitivamente de forma no selectiva los receptores muscarínicos colinérgicos de las glándulas salivales y otros tejidos periféricos, reduciendo así indirectamente la producción de saliva. El glicopirronio tiene poco efecto sobre los receptores nicotínicos de acetilcolina, sobre las estructuras postganglionares inervadas por neuronas colinérgicas y sobre los músculos lisos que responden a la acetilcolina, pero no tienen inervación colinérgica.

La biodisponibilidad oral de glicopirronio en niños es muy baja, de aproximadamente un 3% (rango 1,3%-13,3%), y variable. Esta biodisponibilidad se reduce de forma marcada si el medicamento se administra con alimentos. El volumen de distribución en población pediátrica oscila entre 1,31 y 1,83 L/kg en niños de entre 7 y 14 años. El glicopirronio se elimina fundamentalmente por excreción renal, en su mayor parte como medicamento inalterado. La semivida de eliminación del glicopirronio difiere según la vía de administración siendo de 0,83 horas tras la administración intravenosa y de 2,5 a 4 horas después de la administración oral en forma de solución. Este hecho se ha explicado por una absorción prolongada después de la administración oral resultando la eliminación del fármaco más rápida que la absorción (cinética “flip-flop”) (11).

Teóricamente, el grupo de amonio cuaternario altamente polar de la molécula de glicopirronio limita su paso a través de las membranas lipídicas, como la barrera hematoencefálica, lo que explica la observación en estudios en adultos de que el glicopirronio no parece cruzar la

barrera hematoencefálica. Sin embargo, en un estudio en niños con hidrocefalia, se detectó glicopirronio en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Además, en algunos modelos animales experimentales se ha demostrado la capacidad del glicopirronio para atravesar la barrera hematoencefálica y se ha observado una mayor frecuencia de cambios conductuales en niños tratados con glicopirronio que en los que recibieron placebo. Todos estos datos dejan abierta la posibilidad de que el glicopirronio pueda atravesar la barrera hematoencefálica en población infantil, especialmente en situaciones que comprometan su integridad (11).

Eficacia

Sialanar se ha aprobado siguiendo el procedimiento establecido por el artículo 10a de la Directiva 2001/83/EC (<https://www.boe.es/doue/2001/311/L00067-00128.pdf>) que permite autorizar aquellas sustancias que han tenido un uso medicinal bien establecido durante al menos 10 años en la Unión Europea, con una “eficacia reconocida y un nivel aceptable de seguridad” en la indicación a autorizar. En estos casos la autorización del nuevo medicamento se basa en datos de la literatura científica que sustituyen a las pruebas no clínicas y los estudios clínicos.

Los datos de eficacia con los que se ha aprobado Sialanar proceden de dos ensayos clínicos realizados con otra formulación de glicopirronio (Cuvposa)

La eficacia del glicopirronio para controlar la sialorrea grave asociada con la parálisis cerebral y otras afecciones neurológicas se ha estudiado en dos ensayos clínicos controlados con placebo. El primero de ellos fue un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego de 8 semanas de duración (11, 14), en el que se incluyeron un total de 38 pacientes con un diagnóstico de parálisis cerebral u otras afecciones neurológicas. Estos pacientes tenían edades entre 3 y 23 años, un peso mínimo de 12,2 kg y un babeo intenso valorado con la escala mTDS y evidenciado por la presencia de ropa mojada en 5 o más días de la semana. Los pacientes se asignaron al azar a recibir tratamiento con una solución de glicopirronio (n = 20) o placebo (n = 18). Las dosis se ajustaron durante las primeras cuatro semanas del estudio hasta conseguir una respuesta óptima, comenzando con 0,02 mg/kg tres veces al día hasta llegar a una dosis de 0,1 mg/kg tres veces al día (sin exceder una dosis máxima de 3 mg tres veces al día, independientemente del peso). El período de titulación se siguió de un tratamiento de mantenimiento de 4 semanas. La variable principal de eficacia fue la tasa de respuesta, definida como el porcentaje de pacientes con una reducción ≥ 3 puntos en la escala mTDS. En el análisis de eficacia, se incluyeron solo los pacientes con una edad de 3 a 16 años (19 pacientes en el grupo de glicopirronio y 17 en el grupo de placebo).

En la semana 8 del estudio, la tasa de respuesta fue significativamente mayor en el grupo de glicopirronio (14/19; 73,7%) que con placebo (3/17; 17,6%) ($p = 0,0011$, test exacto de Fisher). Esta mejoría ya era significativa a las 2 semanas del inicio del tratamiento (52,6% frente a 0%; p

$= 0,0007$). Los pacientes tratados con glicopirronio mostraron una reducción en la puntuación media de mTDS en la semana 8 de $3,94 \pm 1,95$ puntos frente a solo $0,71 \pm 2,14$ puntos en el grupo de placebo ($p < 0,0001$). En el grupo de bromuro de glicopirronio, el 84,2% de los investigadores y el 100% de los padres o cuidadores sintieron que el tratamiento valió la pena, en comparación con el 41,2% de investigadores ($p = 0,014$; prueba exacta de Fisher) y el 56,3% de los padres o cuidadores en el grupo placebo ($p = 0,0017$).

La eficacia de 8 semanas de tratamiento con glicopirronio en el tratamiento de niños mayores de 4 años con afecciones neurológicas y sialorrea se evaluó en un segundo estudio cruzado, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo (11, 15). El diseño cruzado del estudio consistió en que todos los pacientes recibieron glicopirronio o placebo (no se describe el proceso de aleatorización) durante períodos de 8 semanas separados entre sí por un período de lavado de 2 semanas. En el estudio se utilizaron dos regímenes de dosificación distintos según el peso del niño: los niños que pesaban menos de 30 kg comenzaron con 0,6 mg, aumentando semanalmente a 1,2 mg, 1,8 mg y 2,4 mg. Los niños que pesaban más de 30 kg comenzaron tomando 1,2 mg, aumentando semanalmente a 1,8 mg, 2,4 mg y 3,0 mg. El babeo se evaluó por el padre/cuidador usando la escala mTDS.

De los 39 niños que comenzaron el estudio, lo completaron 27 (69%). Un total de 8 de los 12 niños que abandonaron el estudio lo hicieron por efectos adversos de la medicación, uno de ellos mientras recibía placebo. La puntuación media de babeo inicial en los niños tratados con glicopirronio se redujo en 8 semanas desde 7,52 a 1,85. Con placebo, la puntuación inicial mejoró ligeramente desde 7,44 a 6,33 ($p < 0,001$). En un análisis secundario se observó que las puntuaciones de babeo mejoraron de forma lineal con los incrementos de dosis, midiéndose una reducción en la puntuación de 4 puntos o más en el 12%, 38%, 54% y 81% de los participantes tratados con el primer, segundo, tercer y cuarto nivel de dosis de glicopirronio, respectivamente.

No existe ningún ensayo clínico que haya evaluado la eficacia del glicopirronio más allá de 8 semanas. En un estudio no controlado en el que se trató con glicopirronio durante 24 semanas a 130 pacientes de 3 a 18 años con parálisis cerebral y otras afecciones neurológicas (11,16), se registró una respuesta definida como una disminución de al menos tres puntos en la escala mTDS en el 52,3% (IC95%: 43,7-60,9) de los pacientes (11,16). Sin embargo, no se comparó con ningún otro brazo. El 83,5% de los padres/cuidadores y el 85,8% de los investigadores calificaron como útil la solución de glicopirrolato oral.

Tras la autorización de Sialanar por el procedimiento establecido por el artículo 10a de la Directiva 2001/83/EC se han publicado los resultados de un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y simple ciego que comparó la eficacia de la solución oral del glicopirronio y de los parches cutáneos de hioscina para el control del babeo en 90 niños con enfermedades neurológicas (17). En este estudio, ambos fármacos redujeron significativamente la

intensidad del babeo a las 4 y 12 semanas de tratamiento sin diferencias entre ellos en la magnitud del efecto. Estos resultados presentan la importante limitación de que las puntuaciones, aunque recogidas por evaluadores ciegos al tratamiento, están basadas en la información proporcionada por los padres de los pacientes que sí conocían el tratamiento recibido por sus hijos.

Seguridad

La información sobre la seguridad del glicopirronio en niños con enfermedades neurológicas procede de un total de 6 estudios publicados en la literatura, especialmente de los 3 estudios referidos en el apartado de eficacia (14-16). El uso de diferentes posologías, el reducido tamaño muestral de los estudios, las dudas sobre la calidad de los datos y la forma de recoger los efectos adversos hacen que no se haya caracterizado de forma adecuada el perfil de seguridad clínica del glicopirronio en niños con trastornos neurológicos. Tampoco hay datos sobre la seguridad del tratamiento más allá de 24 semanas, ni en el grupo de niños menores de 3 años.

Entre el 5 y el 27% de los pacientes interrumpió el tratamiento en los diferentes estudios debido a un evento adverso (EA) (11).

En los estudios controlados con placebo (14, 15) el 69-100% de los niños tratados con glicopirronio presentaron un efecto adverso. Estos fueron principalmente efectos anticolinérgicos, como boca seca, estreñimiento, vómitos, diarrea, retención urinaria y enrojecimiento de la piel. Los síntomas como la retención urinaria aparecen con frecuencia asociados con la parálisis cerebral, pero no se produjeron casos de retención urinaria en los grupos tratados con placebo, mientras que ocurrieron en el 13-15% de los pacientes tratados con glicopirronio. En la Tabla 2 se resumen los efectos adversos que en los estudios se han dado con mayor frecuencia en los pacientes tratados con glicopirronio que en los que recibieron placebo.

La frecuencia de aparición de efectos adversos en los estudios se asoció con el aumento de la dosis y de una titulación cuidadosa de la misma. Un 45% de pacientes precisó reducción de dosis en 24 semanas de tratamiento (16).

El espesamiento de las secreciones respiratorias causado por el glicopirronio puede aumentar el riesgo de infección respiratoria y neumonía. Igualmente, se recomienda su uso con precaución en personas con problemas cardíacos por el riesgo de aumento de la frecuencia cardíaca, la presión arterial y desarrollo de trastornos del ritmo que se han visto con este fármaco en modelos animales y durante la anestesia, aunque no se han visto estos problemas en los estudios de tratamiento de la sialorrea en niños con parálisis cerebral o afecciones neurológicas.

Respecto al perfil de seguridad comparado del glicopirronio con otros fármacos usados para el tratamiento de la sialorrea se observó en el ensayo clínico comparativo entre glicopirronio y parches de hioscina que a las 12 semanas habían abandonado el tratamiento 21 de los 47

niños (45%) que recibieron hioscina en comparación con 7 de los 38 niños (18%) tratados con glicopirronio (17).

Un estudio observacional de una cohorte de 110 niños con enfermedades neurológicas y babeo tratados con trihexifenidilo (n=81), glicopirronio (n=62) o parches de hioscina/escopolamina (n=17) mostró unas tasas de abandono del tratamiento a 3, 6 y 12 meses del 57%, 73% y 87% con trihexifenidilo, del 36%, 45% y 63% con glicopirronio y del 59%, 71% y 82% con los parches de hioscina/escopolamina (18).

DISCUSIÓN

En el tratamiento de los síntomas de la sialorrea grave en niños con enfermedades neurológicas crónicas se han usado medidas de rehabilitación y fisioterapia, fármacos anticolinérgicos, toxina botulínica o la extirpación o ligadura quirúrgica de algunas de las glándulas salivales así como radioterapia en adultos (11). Todas estas medidas terapéuticas se han venido utilizando fuera de ficha técnica y su elección ha tenido más que ver con la práctica local y aspectos como la facilidad de uso.

El glicopirronio (Sialanar®) en solución oral es el primer fármaco aprobado para el tratamiento sintomático de la sialorrea grave en adolescentes y niños mayores de 3 años con enfermedades neurológicas crónicas. Su aprobación ha tenido lugar mediante el procedimiento establecido por el artículo 10 de la Directiva 2001/83/EC que permite autorizar aquellas sustancias que han tenido un uso medicinal bien establecido durante al menos 10 años en la Unión Europea, con una "eficacia reconocida y un nivel aceptable de seguridad" en la indicación aplicada. En estos casos la autorización del nuevo medicamento se basa en datos de la literatura científica que sustituyen a las pruebas no clínicas y los estudios clínicos.

El glicopirronio se ha demostrado superior a placebo en el alivio del babeo patológico en niños de 3 a 16 años con trastornos neurológicos en dos ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo y de corta duración (8 semanas) (14, 15). Un tercer estudio abierto y no controlado aportó datos sugestivos de la eficacia y seguridad del tratamiento con glicopirronio a 24 semanas, aunque se precisaría un estudio controlado para conocer el verdadero perfil de eficacia y seguridad del fármaco a largo plazo (16). Estos estudios se realizaron con formulaciones de glicopirronio similares a las de Sialanar®, pero de menor biodisponibilidad (25% menor). Debido a que Sialanar® no es bioequivalente a otras formulaciones de bromuro de glicopirronio, el cambio a Sialanar® solo debe realizarse bajo supervisión especializada resultando muy importante seguir la pauta posológica recomendada del glicopirronio basada en el peso del niño y titulando desde dosis bajas hasta equilibrar eficacia y efectos indeseables. En los 3 estudios los niños participantes mostraban un babeo grave o profuso (puntuaciones en la escala mTDS de 6 o superiores) por lo que la indicación aprobada se circunscribe al babeo/sialorrea grave.

Los dos estudios principales para demostrar la eficacia clínica, que expusieron a menos de 50 sujetos al tratamiento con glicopirronio en la indicación de sialorrea mostraron la eficacia del fármaco comparado con placebo, aunque presentan importantes limitaciones. El estudio de Zeller 2012a tiene importantes limitaciones metodológicas como son la ausencia de justificación estadística del tamaño muestral, el método de aleatorización no se describe y el hecho de que hasta el 31% de los niños abandonaron el estudio y sólo se analizó la eficacia en los sujetos que completaron el ensayo. y el estudio de Mier 2000 tiene considerables incertidumbres que se relacionan con la validez externa de estudio. Ninguno de los estudios respalda el uso crónico de glicopirronio en sujetos pediátricos con sialorrea desde una perspectiva de eficacia clínica.

La falta de datos de eficacia y seguridad a largo plazo (más de 24 semanas) hace que fuera del entorno de cuidados paliativos, Sialanar® solo se deba administrar de forma intermitente por cortos períodos de tiempo (11). Además, debido a que Sialanar® no es bioequivalente a otras formulaciones de bromuro de glicopirronio, el cambio a Sialanar® solo debe realizarse bajo supervisión médica, así como los incrementos de dosis dada la elevada frecuencia de efectos adversos que presenta.

Tras la autorización de Sialanar® por el procedimiento establecido por el artículo 10 de la Directiva 2001/83/EC se han publicado los resultados de un ensayo clínico que comparó la solución oral del glicopirronio y los parches cutáneos de hioscina en 90 niños con enfermedades neurológicas (17) y de un estudio observacional de una cohorte de 110 niños con enfermedades neurológicas tratados con trihexifenidilo, glicopirronio y parches de hioscina/escopolamina (18). En ambos estudios se observó que todos los fármacos analizados mostraban un efecto reductor de la sialorrea similar. Sin embargo, el porcentaje de pacientes que tenían que suspender el tratamiento por efectos adversos era inferior con el glicopirronio que con el resto de fármacos.

Las revisiones sistemáticas y metanálisis que han intentado comparar la eficacia de las distintas alternativas usadas en el tratamiento de la sialorrea en niños con afecciones neurológicas no han podido alcanzar conclusiones claras por los sesgos y problemas metodológicos de los pocos estudios existentes (19, 20) y el pequeño número de pacientes incluidos.

Sólo el glicopirronio tiene, en estos momentos, aprobada la indicación del tratamiento de la sialorrea grave en niños con afecciones neurológicas en los que las medidas de fisioterapia y rehabilitación son insuficientes (Tabla 3). Además, su presentación en forma de solución oral facilita su administración en población pediátrica si se compara a los problemas para la adecuada dosificación de los parches de hioscina/escopolamina o de los comprimidos de trihexifenidilo y a la necesidad de un adiestramiento en la aplicación de la inyección en la glándula salival de la toxina botulínica en esta población. La información científicamente sólida sobre la eficacia y la seguridad del glicopirronio es limitada, aunque se ha demostrado su

eficacia frente a placebo y su perfil de seguridad hasta 24 semanas es el esperable a un fármaco anticolinérgico. Sin embargo, la falta de información sobre la incidencia y gravedad de eventos adversos por grupo de edad y su posible relación con las dosis administradas impiden conocer adecuadamente el perfil de seguridad del fármaco en la población pediátrica a lo que se suma la falta de datos de exposición toxicocinética. En teoría, la estructura química del glicopirronio dificulta el paso de la barrera hematoencefálica por lo que se ha postulado que tendría menos efectos adversos neurológicos y conductuales que otros anticolinérgicos. Sin embargo, el hecho de que estos efectos adversos se hayan presentado con mayor frecuencia en los pacientes tratados en los ensayos clínicos (23% frente a un 3% en el grupo placebo) (Tabla 2), imposibilita considerar esta propiedad como una ventaja clínica real y se debería tener precaución en los pacientes en los que la integridad de la barrera hematoencefálica esté comprometida (hidrocefalia, existencia de shunt intraventricular, infecciones del SNC, tumores cerebrales etc).

El glicopirronio se recomienda como tratamiento, al igual que otros anticolinérgicos, en diversas guías del Reino Unido, el país de Europa donde más se ha usado este fármaco fuera de indicación (1, 11, 12). También se le incluye en las recomendaciones de los Países Bajos (11) y en las publicadas en Alemania en las que se recomienda como primera opción de tratamiento y como alternativa la toxina botulínica (13).

CONCLUSIÓN

El glicopirronio (Sialanar®) en solución oral es el primer fármaco aprobado para el tratamiento sintomático de la sialorrea grave en niños y adolescentes mayores de 3 años con enfermedades neurológicas crónicas. El glicopirronio se ha demostrado superior a placebo en la mejora del babeo patológico en niños mayores de 3 años con trastornos neurológicos, aunque la falta de datos de eficacia y seguridad a largo plazo (más de 24 semanas) limita su administración a cortos períodos de tiempo

El efecto reductor de la sialorrea de la solución oral del glicopirronio se ha mostrado de magnitud similar al de otros fármacos que podrían considerarse alternativas como los parches cutáneos de hioscina o el trihexifenidilo, aunque no existen estudios comparativos de calidad que evalúen las diferencias entre ellos. Por otro lado, el porcentaje de pacientes que suspendieron el tratamiento por efectos adversos fue inferior con el glicopirronio que con los otros fármacos. No obstante, debe tenerse en cuenta el perfil de seguridad de este fármaco, que además podría potenciarse con la medicación concomitante. Además, la formulación del glicopirronio permite una mejor titulación en la población infantil.

A pesar de las limitaciones metodológicas identificadas en los estudios controlados con placebo; incertidumbres sobre seguridad y tolerancia, sin datos a largo plazo; la falta de evidencia en la mejora de la calidad de vida; y

considerando la ausencia de medicamentos con una autorización de comercialización para esta indicación, el glicopirronio en solución oral, el único anticolinérgico con indicación autorizada, sería una opción a considerar cuando el manejo no farmacológico con medidas no invasivas resulta insuficiente y se decide usar un fármaco anticolinérgico en el tratamiento sintomático de la sialorrea grave (babeo intenso evidenciado por la presencia de ropa mojada en 5 o más días de la semana) en niños y adolescentes con trastornos neurológicos. Su administración debe ser intermitente y limitada a períodos cortos de tiempo (no se dispone de datos de eficacia y seguridad en tratamientos superiores a 24 semanas). El medicamento debe prescribirse por médicos con experiencia en el tratamiento de niños con enfermedades neurológicas.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de no financiación para el medicamento SIALANAR® (glicopirronio) para el tratamiento sintomático de sialorrea grave (exceso de producción de saliva patológico crónico) en adolescentes y en niños de 3 años de edad y mayores con trastornos neurológicos crónicos.

REFERENCIAS

- 1- Fairhurst CB, Cockerill H. Management of drooling in children. Arch Dis Child Educ Pract Ed. 2011 Feb;96(1):25-30.
- 2 - Erasmus CE, Van Hulst K, Rotteveel LJ, Jongerius PH, Van Den Hoogen FJ, Roeleveld N et al. Drooling in cerebral palsy: hypersalivation or dysfunctional oral motor control?. Dev Med Child Neurol. 2009 Jun;51(6):454-9.
- 3 - Speyer R, Cordier R, Kim JH, Cocks N, Michou E, Wilkes-Gillan S. Prevalence of drooling, swallowing, and feeding problems in cerebral palsy across the lifespan: a systematic review and meta-analyses. Dev Med Child Neurol. 2019 Nov;61(11):1249-1258.
- 4 - Reid SM, McCutcheon J, Reddihough DS, Johnson H. Prevalence and predictors of drooling in 7- to 14-year-old children with cerebral palsy: a population study. Dev Med Child Neurol. 2012 Nov;54(11):1032-6.
- 5 - Morales Chávez MC, Nualart Grollmus ZC, Silvestre-Donat FJ. Clinical prevalence of drooling in infant cerebral palsy. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2008 Jan 1;13(1):E22-6.
- 6 - Sjögreen L, Mogren Å, Andersson-Norinder J, Bratel J. Speech, eating and saliva control in rare diseases - a database study. J Oral Rehabil. 2015 Nov;42(11):819-27.
- 7 - Miranda-Rius, J., Brunet-Llobet, L., Lahor-Soler, E., & Farré, M. (2015). Salivary Secretory Disorders, Inducing Drugs, and Clinical Management. International journal of medical sciences, 12(10), 811–824.
- 8 - van der Burg JJ, Jongerius PH, van Limbeek J, van Hulst K, Rotteveel JJ. Social interaction and self-esteem of children with cerebral palsy after treatment for severe drooling. Eur J Pediatr. 2006 Jan;165(1):37-41.
- 9- Chang SC, Lin CK, Tung LC, Chang NY. The association of drooling and health-related quality of life in children with cerebral palsy. Neuropsychiatr Dis Treat. 2012;8:599-604.
- 10 - Van der Burg JJ, Jongerius PH, Van Hulst K, Van Limbeek J, Rotteveel JJ. Drooling in children with cerebral palsy: effect of salivary flow reduction on daily life and care. Dev Med Child Neurol. 2006 Feb;48(2):103-7.
- 11 - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), European Public Assessment Report "Sialanar". Procedure No.: EMEA/H/C/003883/0000. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/sialanar-epar-public-assessment-report_en.pdf (accedido Mayo 13, 2021).
- 12 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Severe sialorrhoea (drooling) in children and young people with chronic neurological disorders: oral glycopyrronium bromide. Published: 14 February 2017. nice.org.uk/guidance/es5 (accedido Mayo 13, 2021)
- 13- Steffen A, Jost W, Bäumer T, Beutner D, Degenkolb-Weyers S, et al. Hypersalivation: update of the German S2k guideline (AWMF) in short form. J Neural Transm (Vienna). 2019 Jul;126(7):853-862.
- 14 - Zeller RS, Lee HM, Cavanaugh PF, Davidson J. Randomized Phase III evaluation of the efficacy and safety of a novel glycopyrrolate oral solution for the management of chronic severe drooling in children with cerebral palsy or other neurologic conditions. Ther Clin Risk Manag. 2012;8:15-23.
- 15 - Mier RJ, Bachrach SJ, Lakin RC, Barker T, Childs J, Moran M. Treatment of sialorrhoea with glycopyrrolate: A double-blind, dose-ranging study. Arch Pediatr Adolesc Med. 2000 Dec;154(12):1214-8.
- 16 - Zeller RS, Davidson J, Lee HM, Cavanaugh PF. Safety and efficacy of glycopyrrolate oral solution for management of pathologic drooling in pediatric patients with cerebral palsy and other neurologic conditions. Ther Clin Risk Manag. 2012;8:25-32..
- 17 - Parr JR, Todhunter E, Pennington L, Stocken D, Cadwgan J, O'Hare AE, Tuffrey C, Williams J, Cole M, Colver AF. Drooling Reduction Intervention randomised trial (DRI): comparing the efficacy and acceptability of hyoscine patches and glycopyrronium liquid on drooling in children with neurodisability. Arch Dis Child. 2018 Apr;103(4):371-376.
- 18 - Reid SM, Westbury C, Guzys AT, Reddihough DS. Anticholinergic medications for reducing drooling in children with developmental disability. Dev Med Child Neurol. 2020 Mar;62(3):346-353.

19 - Walshe M, Smith M, Pennington L. Interventions for drooling in children with cerebral palsy. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Nov 14;11:CD008624.

20 - Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Pharmacological interventions for treating sialorrhea associated with neurological disorders: A mixed treatment network meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Neurosci. 2018 May;51:12-17.

21 - Food and Drug Administration (FDA). Prescribing information for TRANSDERM SCÖP. (Septiembre 2021) Disponible en:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/017874s038lbl.pdf

22 - Food and Drug Administration (FDA). Printed label. Application number 40254. (Septiembre 2021). Disponible en:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/anda/98/40254_Trihexyphenidyl%20Hydrochloride_Prntlbl.pdf

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Nodos de la red REvalMed: Sistema Nervioso Central.

Pedro Zapater. Unidad de Farmacología Clínica. Hospital General Universitario de Alicante.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, Sociedad Española de Neurología, la Sociedad Española de Neurología Pediatría y el Foro Español de Pacientes, la Plataforma de Organizaciones de Pacientes, la Alianza General de Pacientes y la Confederación Española de Asociaciones de Atención a las Personas con Parálisis Cerebral (ASPACE), han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación de la REvalMed.

ANEXO

Tabla 1. Tabla de dosificación para niños y adolescentes con función renal normal.

Peso Kg	Nivel de dosis 1 (~12.8µg/kg) ¹	Nivel de dosis 2 (~25.6µg/kg) ¹	Nivel de dosis 3 (~38.4µg/kg) ¹	Nivel de dosis 4 (~51.2µg/kg) ¹	Nivel de dosis 5 (~64µg/kg) ¹
	ml	ml	ml	ml	ml
13-17	0,6	1,2	1,8	2,4	3
18-22	0,8	1,6	2,4	3,2	4
23-27	1	2	3	4	5
28-32	1,2	2,4	3,6	4,8	6*
33-37	1,4	2,8	4,2	5,6	6
38-42	1,6	3,2	4,8	6*	6
43-47	1,8	3,6	5,4	6	6
≥48	2	4	6*	6	6

¹ µg / kg de glicopirronio

* Dosis individual máxima para el rango de peso

Tabla 2. Principales reacciones adversas a glicopirronio en pacientes con parálisis cerebral o afecciones neurológicas (11)

Reacción adversa (RAM)	Tratamiento (glicopirronio)	Control (placebo)
Sequedad excesiva de boca y/o secreciones.	18-40 %	0-11 %
Estreñimiento	18-30 %	0-22 %
Vómitos	10-30 %	0-11 %
Congestión nasal	10-30 %	3-5 %
Enrojecimiento de la piel, rubefacción	10-25 %	3-17 %
Cambios conductuales (somnolencia, inquietud, hiperactividad, poca capacidad de atención, frustración, irritabilidad, cambios de humor, arrebatos de mal genio, comportamiento explosivo, excesiva sensibilidad, seriedad, tristeza, frecuentes episodios de llanto)	23 %	3 %
Retención urinaria	13-15 %	0 %
Diarrea	10 %	3 %

Tabla 3. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares (11,21, 22)

CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES COMPARADAS CON OTRAS ALTERNATIVAS SIMILARES			
Nombre	Medicamento 1	Medicamento 2	Medicamento 3
Presentación	glicopirronio	escopolamina/hioscina	trihexifenidilo
Posología	Comenzar con 12,8 μ g/kg por dosis, tres veces al día y aumentar o disminuir cada 7 días según eficacia y aparición de reacciones adversas hasta una dosis individual máxima de 64 μ g/kg de glicopirronio o 6 ml (1,9 mg de glicopirronio, equivalente a 2,4 mg de bromuro de glicopirronio) tres veces al día, lo que sea menor.	Aplicación cada 3 días de un parche de 1,5 mg de escopolamina en el área de la apófisis mastoides, que libera una dosis de 0,5 mg de principio activo cada 24 horas	Inicio con 0,1-0,2 mg/kg/día administrado vía oral, dividido en dos a tres dosis. Aumentar 1 mg al día cada 3-7 días, ajustando según respuesta y efectos adversos. La dosis inicial recomendada suele ser de 1-2 mg al día dividida en una o dos dosis. La dosis máxima es de 2 mg/kg/día (máximo de 70 mg al día).
Indicación aprobada en FT o no	Sí	No	No
Efectos adversos	Retención urinaria (15%), neumonía (7,9%), estreñimiento (30%), agitación y otros efectos del SNC (23%), disminución de neutrófilos y hematíes (11%)	Boca seca (28,9%), mareo (12,4%), somnolencia (7,8%), retención urinaria (7,2%), agitación (6,1%), alteración visual (5%), confusión (3,9%), midriasis (3,5%), faringitis (3,3%)	Efectos anticolinérgicos como boca seca, estreñimiento, visión borrosa, somnolencia y náuseas, pueden ocurrir en un 30-50% de los pacientes. Menos frecuentes son la retención urinaria, la taquicardia y alteraciones del sistema nervioso central (SNC) con dosis altas.
Utilización de recursos*			
Conveniencia**	Formulación específica (solución oral) para administración pediátrica	Tratamiento tópico. No existe una formulación específica para administración pediátrica. El ajuste de la dosis a menudo se logra cortando y aplicando sólo una parte de un parche durante 72 horas. Esto puede resultar en pérdidas del fármaco con una dosis alta el primer día y poco fármaco durante las siguientes 48 horas.	Las presentaciones disponibles en España consisten en comprimidos de 2 y 5 mg más difíciles de titular. Pueden presentarse problemas a la hora de su administración a niños con problemas para deglutir comprimidos.
Otras características diferenciales			
* Siempre que sean aspectos diferenciales con las alternativas, p.ej. prueba diagnóstica diferencial, administración en hospital de día vs tratamiento oral o subcutáneo, etc.			
** Siempre que sean aspectos diferenciales con las alternativas que puedan influir en su eficacia o eficiencia. P.ej. Relacionados con la administración, preparación, adherencia, interacciones relevantes, o contraindicaciones.			

Tabla 4. Extracción y expresión de resultados en variables binarias en el IPT

Extracción y expresión de resultados en variables binarias en el IPT					
Variable evaluada en el estudio	Tratamiento estudiado N (nº pac)*	Tratamiento control N (nº pac)*	RAR (IC 95%) ** Diferencia Riesgo Absoluto	P	NNT (IC 95%)***
Tasa de respuesta, definida como el porcentaje de pacientes con una mejora de ≥ 3 puntos en la escala modificada de babeo del maestro (Teacher's Drooling Scale" modificada; mTDS)	14/19 (73,7%)	3/17 (17,6%)	56,1 % (IC95 : 29,2% a 82,9%)	P = 0,0011	2 (1 a 3)
(*) Si n es diferente para el resultado secundario y cada subgrupo, exponerlo después del resultado (**) Calculadoras para variables binarias: RAR y NNT y sus IC 95 %. Calculadoras CASPe, SIGN, etcétera (***) NNT solo se expone en la tabla solo si $p < 0,05$					