

ÍNDICE

EDITORIAL1

DULOXETINA2

NOVEDADES EN OSTEOPOROSIS: ¿EL INTENTO POR MEJORAR EL CUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO SE ACOMPAÑA DE UNA MAYOR REDUCCIÓN DE LAS FRACTURAS?7

COMITÉ EDITORIAL

Àngela Aguiló	M ^a Vega Martín
M ^a Victoria Álvarez	Margarita Prats
Ignacio Blasco	Manel Pinteño
M ^a Asunción Boronat	Francesc Puigventós
Beatriz Calderón	Marta Rovira
Francisco Campoamor	Joan Serra
Olga Delgado	Rafael Torres
Esperanza Estaún	Montserrat Vilanova
Àngels Lladó	María Zaforteza
Victor Llodrá	

IMAGEN DEL MES

"...el farmacéutico..."



EDITORIAL

Actividades asistenciales del farmacéutico comunitario en Historia de Salud

Una de las principales estrategias de la Conselleria de Salut i Consum es integrar toda la información sanitaria de cada ciudadano y unificarla creando así una Historia de Salud única, que en un futuro, a través del uso de las nuevas tecnologías estará también al alcance del propio paciente.

En esta línea de trabajo, se está desarrollando el proyecto de receta electrónica como parte de un módulo universal de tratamiento farmacológico, que permite prescribir desde cualquier punto de la red asistencial y dispensar en cualquiera de las oficinas de farmacia de nuestra comunidad autónoma.

La incorporación de las oficinas de farmacia a la plataforma tecnológica del Servei, además de la dispensación electrónica de medicamentos, posibilita el acceso del farmacéutico comunitario a Historia de Salud. Esta situación ofrece un nuevo marco de trabajo en el que desarrollar actividades de atención farmacéutica.

En este sentido, el nuevo sistema puede proporcionar al farmacéutico herramientas necesarias para realizar un correcto seguimiento del paciente, tales como: detección de problemas relacionados con el medicamento, evaluación del cumplimiento terapéutico, etc.; permitirá integrar en historia de salud, las actividades de atención farmacéutica actualmente desarrolladas en las oficinas de farmacia, ponerlas a disposición de todos los profesionales sanitarios que atienden al paciente e incorporar al farmacéutico en los programas de salud promovidos desde la Conselleria de Salut i Consum

En este contexto, la utilización de las nuevas tecnologías no sólo facilita el acceso del paciente a los medicamentos mediante el servicio de receta electrónica, sino que además aúna el trabajo que realizan los distintos profesionales sanitarios, para conseguir en definitiva la mejora continua de la atención sanitaria que recibe paciente.

DULOXETINA

• DULOXETINA EN DEPRESIÓN MAYOR

DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Duloxetina

Grupo terapéutico: Otros antidepresivos (N06AX)

Especialidades

Forma farmacéutica	Envase	Coste/unidad PVP IVA (€)
Cymbalta® o Xeristar® caps 30 mg	28 caps	1,11
Cymbalta® o Xeristar® caps 60 mg	28 caps	1,77

Mecanismo de acción, indicaciones clínicas y posología

Duloxetina es el segundo inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina comercializado, tras Venlafaxina. También inhibe débilmente la recaptación de dopamina. La acción inhibitoria sobre el dolor es el resultado de la potenciación de los tractos descendentes en el sistema nervioso central.

Está autorizado para el tratamiento de los episodios depresivos mayores y del dolor neuropático periférico diabético en adultos.

La dosis inicial y de mantenimiento recomendada es de 60mg/24h. Se han estudiado dosis hasta 120mg/día repetidas en varias tomas diarias, sin embargo no existe evidencia clínica que sugiera que los pacientes que no responden a la dosis recomendada se beneficien de dosis superiores.

Farmacocinética

Muestra una gran variabilidad interindividual, aunque ello no conlleva ajuste de dosis.

La biodisponibilidad oral absoluta varía entre el 32%-50%. Se une en un 96% a las proteínas plasmáticas, unión que no se ve afectada por insuficiencia renal o hepática.

Se metaboliza de forma extensiva por el hígado y los metabolitos, farmacológicamente inactivos, se excretan principalmente en la orina.

La vida media de eliminación tras una dosis oral oscila entre 8 y 17 horas (media de 12 horas).

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA EN DEPRESIÓN MAYOR

Se dispone de 7 ensayos clínicos pivotaes fase III, aleatorizados y controlados, 3 de ellos frente a placebo (HMBHa, HMBHb y HMBC) y los 4 restantes de no-inferioridad frente a paroxetina (HMATa, HMATb, HMAYa, HMAYb), si bien el estudio HMATa no está publicado. A excepción del HMBC, que hace hincapié en la prevención de las recaídas, y que tiene una duración de 6 meses, el resto están orientados al tratamiento de la sintomatología aguda, con una duración de 8 a 9 semanas. También se dispone del primer ensayo clínico que compara directamente Duloxetina y Venlafaxina, de publicación muy reciente (Perahia 2008). Además se han tomado en consideración 2 meta-análisis de interés (Vis 2005 y Eckert 2006), que comparan indirectamente Duloxetina con Venlafaxina y Fluoxetina.

Los criterios primarios de eficacia empleados en todos los ensayos, con excepción del HMBC, han consistido en la variación media desde el inicio hasta el final del periodo de estudio en el Test Psicométrico de Depresión de Hamilton (HAMD). El ensayo HMBC utiliza el tiempo hasta recaídas. Como criterios secundarios se utilizan la tasa de respondedores (% pacientes tratados que experimentan una reducción de al menos un 50% en la escala HAMD-17) y la tasa de remisiones (% pacientes con puntuación final de 7 ó menos).

Frente a placebo, en los dos ensayos de fase aguda, Duloxetina mostró una modesta superioridad en la reducción de la escala HAMD-17, sin llegar a ser clínicamente relevante en uno de ellos, que además no demostró superioridad en la remisión del episodio, que se considera la variable más adecuada para determinar la eficacia antidepresiva. En el estudio de prevención de recaídas, que incluyó pacientes que habían respondido inicialmente al fármaco, Duloxetina mostró un tiempo hasta la aparición de recaídas significativamente superior, y redujo la tasa de recaídas un 28,5% frente a un 17,4% en el grupo placebo.

Frente a Paroxetina, en los tres ensayos clínicos publicados, Duloxetina se empleó a dosis superiores a la autorizada en algunos grupos (80-120mg/día). En todos ellos, Duloxetina mostró no-inferioridad frente a paroxetina, si bien la elección del valor de no-inferioridad (2,2) es bastante elevado y podría no estar justificado ya que las diferencias observadas de Paroxetina frente a placebo en estos estudios van de 0,48 a 2,75. Además, comparando con los grupos placebo, en el caso de HMAYb Duloxetina no fue superior, y en el estudio HMATa, no publicado y aparentemente idéntico a HMATb, no se obtuvieron diferencias significativas en ninguna de las dos dosis de Duloxetina frente a placebo. En los estudios HMAYa y HMAYb además de la fase aguda se realizó una fase de continuación (6 meses) en los pacientes que respondieron, pero sus resultados no pueden tomarse en consideración ya que para un estudio de prevención de recaídas los pacientes que no responden al tratamiento deberían haber sido realeatorizados al tratamiento activo o a placebo, y no realizar un estudio de extensión, puesto que existe el riesgo de que los resultados sean ambiguos.

Frente a Venlafaxina, el único estudio directo publicado no logra demostrar la no-inferioridad de Duloxetina respecto a Venlafaxina retard sobre la escala HAMD-17. Se seleccionó como margen de no-inferioridad el 50% del efecto de Venlafaxina frente a placebo, pese a que al no verificarse el objetivo del estudio los autores argumentan que la escasa información disponible de los efectos de Venlafaxina sobre la puntuación HAMD-17 pueden haber contribuido a determinar un margen de no-inferioridad demasiado restrictivo. En las tasas de remisión y respuesta no se encontraron diferencias significativas entre ambos fármacos. Es necesario disponer de más estudios comparativos bien diseñados y de mayor duración para poder determinar las diferencias reales entre ambos fármacos.

De las **comparaciones indirectas** consideradas entre Duloxetina y Venlafaxina, en el meta-análisis de Vis no se encontraron diferencias estadísticamente significativas tanto para respuesta como para remisión. Además, los resultados no muestran que Duloxetina sea una alternativa más eficaz que Venlafaxina. En la revisión sistemática de Eckert, no se encontraron diferencias significativas de eficacia entre Duloxetina y Fluoxetina, mientras que Venlafaxina fue significativamente superior a Duloxetina en eficacia y respuesta, concluyendo que en ausencia de ensayos comparativos directos bien diseñados, los resultados sugieren que Venlafaxina es superior a Duloxetina.

La **aplicabilidad** de los resultados de los estudios a la práctica clínica está limitada por varias razones: en primer lugar, los estrictos criterios de inclusión y de exclusión de pacientes, en concreto la exclusión de pacientes no-respondedores a dos o más antidepresivos durante el periodo depresivo actual supone un sesgo de selección importante; en segundo lugar, el variable rango de dosis utilizado, ya que sólo dos de los estudios utilizan una dosis igual a la autorizada; en tercer lugar, el elevado porcentaje de pérdidas comunicado en algunos estudios.

EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

Los efectos adversos de Duloxetina son similares a los de Venlafaxina y los ISRS, siendo los más frecuentes: náuseas (20%), efectos anticolinérgicos como sequedad de boca (15%) y estreñimiento (11%), mareos, somnolencia e insomnio. Ha sido asociada con un aumento de la tensión arterial clínicamente significativo, por lo que en pacientes con hipertensión y/o otros trastornos cardíacos conocidos, se recomienda un seguimiento adecuado de la presión arterial. También se han comunicado casos de ideación y comportamiento suicida durante el tratamiento o poco después de su interrupción, por lo que se recomienda un seguimiento estrecho de los pacientes.

ÁREA ECONÓMICA

Un estudio farmacoeconómico publicado que compara Duloxetina con Venlafaxina Retard (Van Baardewijk 2005), concluye que pese a que las diferencias farmacoeconómicas encontradas fueron modestas, en todos los casos fueron favorables para Venlafaxina Retard sobre Duloxetina (dominante -más eficaz y más barata- en el 78% de los posibles escenarios estudiados).

Coste Comparativo					
	Duloxetina	Venlafaxina EFG	Venlafaxina Retard EFG	Paroxetina EFG	Fluoxetina EFG
Posología	60 mg/día	75 mg/12 h	150 mg/día	20 mg/día	20 mg/día
Coste/día*	1,77 €	1,41 €	1,16 €	0,69 €	0,32 €
Coste/año	646 €	515 €	423 €	252 €	117 €
Coste diferencial (%)	---	- 131 € (- 20%)	- 223 € (- 34%)	- 394 € (- 61%)	- 529 € (- 82%)

*Datos de coste tratamiento/día obtenidos del Catálogo Corporativo de Medicamentos del Ib-Salut a partir de la mediana de los costes de los medicamentos disponibles en el mercado.

El coste del tratamiento con Duloxetina supera al del tratamiento con Venlafaxina, Paroxetina o Fluoxetina.

CONCLUSIONES Y LUGAR EN TERAPÉUTICA

Duloxetina ha demostrado superioridad frente a Placebo en la variable principal de los estudios evaluados, pero en las variables secundarias (remisión y respuesta) en algunos estudios o en los brazos con dosis menores, las tasas de remisión o de respuesta no fueron estadísticamente significativas. Cuando se comparaba con fármacos activos como Paroxetina se ha demostrado la no-inferioridad, si bien es cierto que el valor de no-inferioridad seleccionado hace que se deban tomar con precaución esos resultados. La comparación directa con Venlafaxina Retard no llega a demostrar la no-inferioridad, si bien se precisa de más comparaciones directas bien diseñadas y de mayor duración para poder determinar las diferencias reales. En el caso de las comparaciones indirectas con Venlafaxina, los meta-análisis concluyen que Venlafaxina tiende a tener una mejora favorable en las tasas de remisión y respuesta.

En cuanto la rapidez de acción, tanto si hablamos de alcanzar niveles séricos como de alcanzar un equilibrio terapéutico con el cual se mantenga constante el efecto, existen pocas diferencias respecto a otros inhibidores de la recaptación de serotonina. Lo que interesa es alcanzar con rapidez esa eficacia terapéutica y eso se puede conseguir en 1-2 semanas también con Venlafaxina o Paroxetina.

Respecto a los efectos adversos la incidencia con Duloxetina es similar a la encontrada con Venlafaxina o con Paroxetina. Existe una alerta de seguridad comunicando casos de ideación y comportamiento suicida durante el tratamiento o poco después de su interrupción.

El coste del tratamiento anual con Duloxetina supera al del tratamiento con Venlafaxina (20% más caro respecto a Venlafaxina EFG y 34% más caro respecto a Venlafaxina Retard EFG), Paroxetina (61% más caro) o Fluoxetina (82% más caro).

En conclusión, no existen evidencias suficientes de que Duloxetina presente una mejor relación eficacia/seguridad respecto a otros tratamientos de referencia empleados en la actualidad. Al ser más caro e igual de efectivo y seguro que Venlafaxina y Paroxetina (menos datos de seguridad al llevar menos tiempo comercializado), no debe ser considerado un tratamiento de elección. Su posible hueco en la terapéutica podría ser para pacientes que después de haber sido tratados con los fármacos de elección no han respondido a ellos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha Técnica de Cymbalta®
2. Informe EPAR de Duloxetina emitido por la EMEA. 1ª revisión febrero 2.006.
3. Panorama Actual Medicamento. 290. 2.006; 30(enero):53-73
4. Detke MJ et al. Duloxetine 60 mg once daily, for mayor depressive disorder: a randomized double-blind Placebo-Controlled trial. J Clin Psychiatry 2002; 63:308-15.
5. Detke MJ et al. Duloxetine 60 mg once daily, dosing versus Placebo in the acute treatment of mayor depression. J of Psychiatric Research 2002; 36:383-90
6. Detke MJ et al. Duloxetine in the acute and long-term treatment of mayor depressive disorder: a placebo and paroxetine controlled trial. Eur NeuroPsychopharmacology 2004; 14:457-470.
7. Goldstein DJ et al. Duloxetine in the treatment of Depression: a double blind placebo controlled comparison with paroxetine. J Clin Psychopharmacol 2004; 24: 389-399.
8. Perahia DG et al. Duloxetine in the prevention of relapse of mayor depressive disorder: Double-blind placebo-controlled study. Br J Psychiatry 2006;188:346-53.
9. Perahia DG et al. Duloxetine in the treatment of mayor depressive disorder: a placebo- and paroxetine-controlled trial. Eur Psychiatry. 2006;21(6):367-78
10. Perahia DG, et al. A randomized, double-blind comparison of duloxetine and venlafaxine in the treatment of patients with mayor depressive disorder. J Psychiatr Res 2008;42(1):22-34.
11. Vis PMJ et al. Duloxetine and Venlafaxine Retard in the treatment of mayor depressive disorder: a Meta-Analysis of randomized clinical trials. Psychiatry 2005; 39: 1798-807.
12. Eckert L et al. Duloxetine compared with fluoxetine and venlafaxine: use of meta-regression analysis for indirect comparisons. BMC Psychiatry. 2006;24:6-30.
13. Micromedex Health series. Vol 128. 2007.
14. Hudson JI et al. Safety and tolerability of duloxetine in the treatment of mayor depressive disorder: análisis of pooled data from eight placebo controlled clinical trials. Hum Psychopharmacol Clin Exp 2005; 20:327-341.
15. Van Baardewijk M et al. Cost-effectiveness of duloxetine compared with venlafaxine Retard in the treatment of mayor depressive disorder. Curr Med Res Opin 2005; 21(8): 1271-79.
16. Pérez O, Puigventos F: Duloxetina en Depresión Mayor. Informe para la comisión de farmacia y terapéutica. Hospital Universitari Son Dureta. 12/12/06. Página web Génesis.
17. Santos B: Duloxetina en Depresión Mayor. Informe para la comisión de farmacia y terapéutica. Hospital Universitario Virgen del Rocío. 01/09/07. <http://genesis.sefh.es/>
18. Marín M, Ortega A: Duloxetina, informe para la comisión de farmacia y terapéutica. Clínica Universitaria. Universidad de Navarra. 10/04/06. <http://genesis.sefh.es/>
19. García M: Duloxetina, informe para la comisión de farmacia y terapéutica. Hospital de Fuenlabrada. 5/05/2006. <http://genesis.sefh.es/>

20. Calvo C, Calderón B: Duloxetina en Depresión. Revisión de Informes de Nuevos Medicamentos 01/07. Servei Balear de la Salut. Abril 2007. http://www.elcomprimido.com/PDF/Duloxetina_depresion.pdf

• DULOXETINA EN DOLOR NEUROPÁTICO

Duloxetina (Cymbalta® y Xeristar®) es el segundo inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) que sale al mercado, tras Venlafaxina. Además de ser antidepresivo, está indicado en el tratamiento del dolor neuropático periférico diabético en adultos.

En general, el dolor neuropático se trata con antidepresivos tricíclicos (amitriptilina), determinados antiepilépticos (gabapentina y pregabalina) y analgésicos opioides.

POSOLOGÍA

Adultos

La dosis inicial y de mantenimiento recomendada es de 60mg una vez al día. Algunos pacientes con respuesta insuficiente a la dosis de 60 mg se pueden beneficiar con dosis mayores (máximo 120 mg al día administrada en dosis igualmente divididas).

Pacientes de edad avanzada

Se debe tener precaución pero no se recomienda realizar ajuste de dosis únicamente por la edad.

EFICACIA

La eficacia de la duloxetina como tratamiento para el dolor neuropático diabético se ha establecido en tres ensayos clínicos aleatorizados similares (3,4,5) de 12 semanas de duración, doble ciego, controlados con placebo, a dosis fijas, en pacientes adultos con dolor neuropático diabético durante al menos 6 meses y sin depresión.

La variable principal evaluada fue la variación en la media semanal del dolor medio experimentado durante 24 horas (según la escala numérica de Likert de 0 a 10 puntos: 0 = no dolor y 10 = máximo dolor) desde la situación basal hasta el final del estudio. El grado de relevancia clínica previsto en los protocolos de los ensayos fue de 1.2 puntos de diferencia con placebo.

En los tres ensayos, 60 mg y 120 mg al día de duloxetina disminuyeron significativamente el dolor comparado con placebo. Únicamente en dos de los ensayos (4,5) se alcanzó el nivel de relevancia clínica prevista en el estudio, en uno de los cuales (4) sólo se obtuvo con la dosis de 120 mg al día.

También se observaron diferencias significativas respecto a placebo en la proporción de pacientes que alcanzaron una reducción del 50% en la severidad del dolor a los tres meses de tratamiento.

Dosis menores de 60 mg/24h, no han demostrado ser más eficaces que placebo en cuanto a una reducción en la puntuación de ninguna escala de medida de dolor.

Aunque existen datos de un estudio (7) de extensión, abierto, de un año de duración y muestran ciertas evidencias de eficacia a más largo plazo, no se dispone de datos de eficacia concluyentes para tratamientos de más de 12 semanas de duración.

Tampoco existen estudios comparativos con otras alternativas terapéuticas utilizadas en el tratamiento del dolor neuropático periférico diabético (amitriptilina, gabapentina, pregabalina).

Si tenemos en cuenta los resultados de una reciente revisión sistemática del tratamiento del dolor neuropático del British Medical Journal (BMJ) (9) (incluye ensayos clínicos con duloxetina), éstos muestran que los antidepresivos tricíclicos y los antiepilépticos tradicionales (ácido valproico y carbamazepina) son más eficaces en el tratamiento del dolor neuropático diabético que los antiepilépticos de nueva generación (gabapentina y pregabalina) y los inhibidores de la recaptación de serotonina/noradrenalina (duloxetina).

El ácido valproico y carbamazepina no tienen formalmente autorizada la indicación de tratamiento del dolor neuropático.

SEGURIDAD

Efectos adversos

Los efectos adversos más significativos descritos en los ensayos clínicos fueron Náuseas, somnolencia, vértigo, estreñimiento, sequedad de boca, incremento sudoración, disminución apetito, anorexia, debilidad. No obstante, la mayoría de los efectos adversos que comenzaron al inicio del tratamiento desaparecieron con la continuación del mismo.

La interrupción brusca del tratamiento con duloxetina conduce a la aparición de síntomas de retirada: mareos, alteraciones sensoriales, trastornos del sueño, agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblores y cefalea.

No se ha establecido el perfil de seguridad a largo plazo (duración de los ensayos es de 12 semanas).

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a Duloxetina

Uso concomitante con Inhibidores irreversibles de la Monoaminoxidasa (IMAO).

Glaucoma no controlado de Angulo estrecho

Precauciones

No recomendado en casos de insuficiencia hepática y de insuficiencia renal terminal.

En pacientes con hipertensión se recomienda un seguimiento clínico adecuado de la presión

Antecedentes de convulsiones.

Antecedentes de manía, trastorno bipolar

Uso concomitante de agentes serotoninérgicos (ISRS, venlafaxina, antidepresivos tricíclicos, hierba de San Juan...) pueden incrementar el riesgo de síndrome serotoninérgico.

Interacciones

Duloxetina es tanto sustrato como inhibidor del sistema enzimático CYP2D6 e interacciona con fármacos metabolizados por le CYP1A2.

Fuorquinolonas: Ciprofloxacino > Norfloxacino.

Fluvoxamina, IMAOs, fármacos serotoninérgicos, fármacos metabolizados por el sistema CY2D6 (flecainida, propafenona y metoprolol).

COSTE

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otras alternativas				
	Duloxetina	Amitriptilina	Gabapentina	Pregabalina
Posología	60 mg/día	75 mg/día	1800/día	300 mg/día
Coste/día (PVP+IVA)*	1,77 €	0.1 €	2.04 €	2.51 €
Coste tratamiento/año	646 €	36 €	744 €	916 €
Coste diferencial respecto a la terapia de referencia (%)	---	- 610 € (- 94%)	+ 98 € (+15 %)	+ 270 € (+ 42 %)
*Datos de coste tratamiento/día obtenidos del Catálogo Corporativo de Medicamentos del Ib-Salut a partir de la mediana de los costes de los medicamentos disponibles en el mercado.				

El coste del tratamiento con Duloxetina supera al del tratamiento con amitriptilina, aunque resulta más económica que los antiepilépticos gabapentina y pregabalina

CONCLUSIONES Y LUGAR EN LA TERAPÉUTICA

Duloxetina ha mostrado, en varios ensayos clínicos de corta duración, mayor eficacia que el placebo para aliviar el dolor asociado a la neuropatía periférica diabética. El perfil de seguridad descrito en los ensayos clínicos es comparable al resto de antidepresivos de su mismo grupo. Sin embargo, hasta la fecha no se dispone de estudios comparativos frente a las demás alternativas disponibles para esta misma indicación (antidepresivos tricíclicos y antiepilépticos) ni de estudios de seguridad a largo plazo.

La utilización de la duloxetina en el tratamiento de la neuropatía periférica en enfermos diabéticos presenta insuficiente experiencia clínica, siendo necesario disponer de datos sobre su eficacia comparativa y su seguridad a largo plazo, para establecer su papel en este tratamiento.

Tal como expone la última Guía de Práctica Clínica publicada por la Sociedad Europea de Neurología sobre el tratamiento del dolor neuropático (15), los antidepresivos tricíclicos, sobretodo amitriptilina y algunos antiepilépticos (gabapentina, pregabalina), son los tratamientos de primera línea en el manejo del dolor neuropático diabético.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha Técnica de Cymbalta® y ficha Técnica de Xeristar®
2. Informe EPAR de Duloxetina emitido por la EMEA. 1ª revisión febrero 2.006.
3. Goldstein DJ et al. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. Pain 2005; 116 (1-2): 109-18
4. Raskin J et al. A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. Pain Med 2005; 6(5): 346-356.
5. Wernicke JF et al. A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. Neurology 2006; 67(8): 1411-20.
6. Ziegler D. et al. Impact of disease characteristics on the efficacy of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic. Diabetes Care 2007; 30 (3): 664-9.

La información ampliada y la bibliografía se pueden consultar en www.elcomprimido.com

7. Raskin et al. Duloxetine versus routine care in the long-term management of diabetic peripheral neuropathic pain. *J Palliat Med* 2006; 9(1): 29-40.
8. Calvo C, Calderón B: Duloxetina en Dolor Neuropático. Revisión de Informes de Nuevos Medicamentos 02/07. Servei Balear de la Salut. Abril 2007. http://www.elcomprimido.com/PDF/duloxetina_dolor_neuropatico.pdf
9. Wong MC et al. Effects of treatments for symptoms of painful diabetic neuropathy: systematic review. *BMJ* 2007;335:87
10. Dolor neuropático. Guía de Prescripción Terapéutica. Información de medicamentos autorizado en España. <http://www.imedicinas.com/GPTage/Open.php?Y2EwNHNIMDdzYjAz>. Último acceso: 140108.
11. Is there a place for duloxetine?. *DTB* vol 45 (4) abril 2007.
12. Perez Sanz C. Duloxetina en Dolor neuropático. Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Gregorio Marañón. Octubre 2006. Página web Génesis. <http://genesis.sefh.es/>
13. Micromedex Health series. Vol 128. 2007.
14. Pérez O, Puigventos F: Duloxetina en Depresión Mayor. Informe para la comisión de farmacia y terapéutica. Hospital Universitari Son Dureta. 12/12/06. Página web Génesis. <http://genesis.sefh.es/>
15. Attal N. et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *European Journal of Neurology* 2006; 13: 1169
16. Duloxetina. Informe de evaluación. Comité de evaluación de nuevos medicamentos de Aragón. Departamento de Salud y Consumo. Marzo 2006. Página web. Génesis. <http://genesis.sefh.es/>
17. Duloxetina. Informe d'avaluació. Comité d'Avaluació de Nous Medicaments. Institut Català de la Salut. Agost 2007. Página web. Génesis. <http://genesis.sefh.es/>
18. Duloxetina. Dolor neuropático periférico diabético. Ficha de novedad terapéutica. Diciembre 2006. Centro Andaluz de Información de Medicamentos. Página web. Génesis. <http://genesis.sefh.es/>
19. Gómez S. Pérez C. Neuropatía periférica. Guías clínicas 2006; 6 (28). Página web. Fisterra. <http://fisterra.com>

*Manel Pinteño Servicio de Farmacia. Hospital de Inca
Margarita Prats Servicio de Farmacia. Hospital de Formentera*

NOVEDADES EN OSTEOPOROSIS: ¿EL INTENTO POR MEJORAR EL CUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO SE ACOMPAÑA DE UNA MAYOR REDUCCIÓN DE LAS FRACTURAS?

Desde que en el año 2002 se publicaron los resultados del ensayo WHI, en el que se puso de manifiesto que el balance beneficio/riesgo de la terapia hormonal sustitutiva (THS) en la prevención y tratamiento de la osteoporosis no era favorable, la prescripción de los medicamentos alternativos a la THS, en particular los bifosfonatos, se ha incrementado espectacularmente¹.

Pero no sólo los riesgos de la THS explican la mayor utilización de estos fármacos. También la "medicalización" de procesos fisiológicos que ocurren durante la menopausia y la vejez -como la pérdida de masa ósea- ha contribuido a la **creación de un estado de opinión que convierte el riesgo en enfermedad**². Así, la osteoporosis densitométrica ha pasado a ser considerada, tanto por algunos médicos como por los pacientes, como una enfermedad que requiere tratamiento farmacológico de forma inexcusable, en lugar de entender que la baja densidad mineral ósea (DMO) es sólo uno de los factores de riesgo de fractura en mujeres posmenopáusicas y que el empleo de medicamentos que la incrementan únicamente proporciona una modesta reducción en la incidencia de fracturas.¹

EL REPARTO DE LA TARTA: RENOVARSE O MORIR

Todos los años se comercializan en nuestro país un número considerable de nuevos medicamentos, que tratan de conseguir una cuota de mercado que permita a las compañías farmacéuticas amortizar lo invertido en investigación y publicidad. Su promoción suele ser intensa y agresiva, tratando de desbancar al medicamento más consumido hasta ese momento. De esta manera, las ventas de los medicamentos antiguos suelen decrecer con el paso del tiempo, tanto por la aparición de estas nuevas moléculas, como por la salida al mercado de genéricos del mismo fármaco, una vez que caduca su patente.

Algunos laboratorios emplean la estrategia de modificar la formulación galénica de su producto con el fin de vender una versión renovada del mismo que les permita alargar su vida comercial.³ Sin embargo, se debe tener presente que no todas las innovaciones galénicas le otorgan al medicamento un valor terapéutico añadido, sólo aquellas que demuestren, en los estudios científicos apropiados, una mejora significativa en la eficacia, seguridad o utilidad en poblaciones especiales de pacientes.⁴

Otra estrategia comercial consiste en magnificar las ventajas en la adecuación de los regímenes posológicos, obviando que lo fundamental para los nuevos medicamentos es que demuestren mejoras en eficacia o en el perfil de seguridad respecto a los medicamentos ya existentes.

CÓMO PUBLICITAR “MÁS DE LO MISMO” PARA QUE PAREZCA DIFERENTE

Como ya hemos comentado, la osteoporosis se ha convertido en un objetivo comercial importante, motivo por el que la industria farmacéutica está trabajando intensamente en ofrecer “novedades” capaces de atraer a médicos y pacientes. Las dos últimas novedades en **bifosfonatos**, Fosavance® y Bonviva®, basan su estrategia promocional en los argumentos descritos con anterioridad.

Fosavance® es una modificación de la formulación galénica de alendronato de administración semanal, para el cual ha caducado la patente y para el que ya existe una versión genérica. Se trata de una combinación a dosis fijas de alendronato y vitamina D3 y, aunque mantiene la administración semanal, se promociona con el argumento de que el hecho de reducir el número de comprimidos, al administrar dos fármacos en una misma forma farmacéutica, conseguirá una mejora en la adherencia al tratamiento.^{3,5}

Por su parte, Bonviva® sale al mercado como el primer bifosfonato de administración mensual, con idéntica justificación: la supuesta mejoría del cumplimiento terapéutico. Sin embargo, en ninguno de los ensayos clínicos que se han realizado con su principio activo, ibandronato, se ha demostrado una reducción de las fracturas de cadera, que son las fracturas incapacitantes y las que repercuten en mayor medida en la morbimortalidad de las pacientes.⁶

ALENDRONATO MÁS COLECALCIFEROL: ¿es acertado combinarlos en una misma forma farmacéutica?

Fosavance® es una combinación a dosis fijas de 70 mg de ácido alendrónico y 2.800 UI de colecalciferol (cantidad correspondiente a siete veces la dosis diaria de 400 UI), de administración en dosis única semanal. Está indicado en la osteoporosis posmenopáusica en pacientes con riesgo de insuficiencia de vitamina D.

Lo que teníamos hasta ahora: alendronato semanal

Alendronato y risedronato son los únicos bifosfonatos que han demostrado reducir la incidencia de fracturas de cadera en mujeres posmenopáusicas en **ensayos clínicos de eficacia**¹. En el estudio FIT,^{7,8} realizado con mujeres posmenopáusicas con baja DMO sometidas a tres años de tratamiento, alendronato a dosis diarias de 10 mg redujo las fracturas vertebrales (RAR= 7%) y de cadera (RAR= 1,1%) cuando la paciente presentaba fractura previa y edad superior a los 65 años. En mujeres sin fractura previa, únicamente redujo las fracturas vertebrales (RAR= 1,7%), pero no las de cadera, tras cuatro años de tratamiento.

En 2002 apareció en el mercado alendronato de administración semanal, con la intención de proporcionar a las pacientes una formulación más cómoda. Previamente se había demostrado **equivalencia terapéutica** entre la dosis de 70 mg semanales de alendronato y la de 10 mg diarios, en el incremento de la DMO lumbar de las pacientes, en un ensayo clínico de un año de duración.⁹ No se investigó la equivalencia terapéutica en la reducción del riesgo de fracturas.

Comercialización de la combinación de alendronato más colecalciferol

La investigación clínica con Fosavance® ha consistido únicamente en un estudio de bioequivalencia y otro de eficacia en la reducción del déficit de vitamina D3. Esta estrategia ha conducido a que la indicación del medicamento quede restringida a pacientes con riesgo de insuficiencia de vitamina D. No se ha realizado ningún ensayo clínico en el que la combinación haya demostrado eficacia en términos de reducción de la incidencia de fracturas o aumento de la DMO.

En un estudio de dosis única¹² se confirmó que la nueva formulación proporcionaba la misma biodisponibilidad de alendronato que los comprimidos de alendronato semanal. También en el mismo estudio, se comparó la biodisponibilidad de colecalciferol en la combinación, con la biodisponibilidad de la administración de 2.800 UI de vitamina D3 en monoterapia, las cuales se encontraron dentro de los límites de bioequivalencia.¹⁰

Es importante señalar que no se ha demostrado la equivalencia de la dosis semanal de 2.800 UI de colecalciferol con la administración diaria, durante una semana, de 400 UI.

El estudio de eficacia se trata de un ensayo clínico^{11,12} que incluyó 682 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis y sin déficit de vitamina D3 al inicio del ensayo, que aceptaron limitar la exposición a la luz solar durante el período de estudio. Se comparó Fosavance® con alendronato 70 mg, administrados ambos semanalmente, en la reducción de la proporción de pacientes con déficit de vitamina D3 a las 15 semanas. Todas las pacientes recibieron entre 500 y 600 mg diarios de calcio. Al final del estudio, la proporción de pacientes con niveles séricos de vitamina D3 inferiores a 15 ng/mL fue menor en el grupo tratado con la combinación respecto a alendronato solo (11% frente a

32%, $p < 0,001$). Los pacientes con niveles séricos de vitamina D3 inferiores a 9 ng/mL también fueron menos numerosos en el grupo de Fosavance®.

¿Cuál es el papel de la vitamina D3 en la combinación?

La dosis adecuada de vitamina D para el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con osteoporosis es controvertida, pero parece bastante claro que cada paciente tiene unas necesidades diferentes, en función de la ingesta de vitamina D en la dieta, de la capacidad de absorción de la misma y de la exposición a la luz solar.¹²

La dosis de 400 UI diarias parece suficiente para prevenir la deficiencia en caso de exposición inadecuada a la luz solar, en mujeres entre 51-70 años que no presentan déficit de vitamina D.¹² Sin embargo, **esta dosis es insuficiente para el tratamiento de la deficiencia de vitamina D y para su prevención en pacientes de alto riesgo**, como personas de edad avanzada institucionalizadas en residencias o recluidas en sus domicilios, para las que las necesidades diarias óptimas de vitamina D son superiores.¹²

Las combinaciones de fármacos a dosis fijas tienen el inconveniente de la falta de flexibilidad, ya que no permiten la individualización del tratamiento según las necesidades particulares de cada paciente.³ De hecho, la propia ficha técnica de Fosavance® advierte de que su contenido en colecalciferol no es adecuado para la corrección de la deficiencia de vitamina D y que debe considerarse, para cada paciente en particular, el suplemento adicional con vitamina D₃.¹³ Por este motivo, en caso de emplear Fosavance® solo -sin asociar a un suplemento adicional de vitamina D₃- en pacientes que tengan unas necesidades superiores de vitamina D, se corre el riesgo de infradosificar el colecalciferol.

Por otra parte, algunas mujeres con un aporte dietético de vitamina D y una exposición a la luz solar adecuados, no necesitan el suplemento de colecalciferol que incluye Fosavance®. Este exceso de aporte de colecalciferol puede parecer intrascendente, sin embargo es importante señalar que la vitamina D es una vitamina liposoluble que se acumula en el organismo y que no hay información de cuáles pueden ser las consecuencias a medio o largo plazo de administrar la dosis diaria de 400 UI en una única dosis semanal acumulada de 2.800 UI.⁶

¿La combinación simplifica el régimen posológico?

Las pacientes en tratamiento con bifosfonatos, además de vitamina D, deben tomar suplementos de calcio si el aporte en la dieta es inadecuado. Con Fosavance® no se ahorra la necesidad de un suplemento de calcio, que debería ingerirse en una forma farmacéutica adicional, de administración diaria.⁶

Además, como ya se ha comentado, algunas pacientes pueden necesitar un suplemento diario adicional de vitamina D, lo que implicaría la administración de otro medicamento extra a Fosavance® y al suplemento de calcio.

Es decir, **la combinación de alendronato y colecalciferol en un mismo comprimido de administración semanal no elimina necesariamente la necesidad de administrar diariamente otros medicamentos necesarios para el adecuado abordaje terapéutico de la osteoporosis posmenopáusica.**

Conclusión

Tras lo expuesto, podemos concluir que Fosavance® es una asociación que no aporta ninguna ventaja en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica. Su salida al mercado está originada por la pérdida de la patente por parte de la compañía farmacéutica propietaria y la consiguiente comercialización del genérico de alendronato semanal.

IBANDRONATO MENSUAL: el sacrificio de la eficacia en favor de la supuesta adecuación posológica

Bonviva® son comprimidos de 150 mg de ácido ibandronico para administración en dosis única mensual. Está indicado en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con riesgo elevado de fractura.

En 2004, la EMEA autorizó una presentación de comprimidos de 2,5 mg de ácido ibandronico, para administración diaria, que nunca llegó a comercializarse en nuestro país.

Lo que no llegamos a ver: ibandronato diario

El ensayo que puso de manifiesto la eficacia de ibandronato de administración diaria es el estudio BONE¹⁴, en el que 2.946 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis y al menos una fractura vertebral previa fueron tratadas durante tres años con placebo o dos posologías diferentes de ibandronato: diario (2,5 mg) o intermitente (20 mg cada 48h durante los primeros 24 días de cada trimestre). La variable primaria de valoración fue el porcentaje de pacientes con fracturas radiológicas nuevas a los 3 años, que fue superior con placebo (9,6%) que con ibandronato diario (4,7%) o intermitente (4,9%). **Como variable secundaria se midió la incidencia de fracturas no vertebrales, pero en este caso ibandronato no redujo la incidencia de este tipo de fracturas respecto a placebo.**

Nueva posología mensual, pero ¿y la reducción de las fracturas de cadera?

Con el estudio MOBILE¹⁵ se logró la autorización de comercialización de ibandronato mensual. Se trata de un **ensayo de no inferioridad** en el que 1.609 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis fueron aleatorizadas a recibir 2,5 mg diarios de ibandronato o una pauta mensual de ibandronato (150 mg mensuales o 100 mg mensuales o 50 mg durante dos días consecutivos al mes), durante 2 años. Todas recibieron 500 mg de calcio y 400 UI de vitamina D diarios. Se midió el incremento de la DMO en columna lumbar, concluyendo que la administración mensual era no inferior a la diaria. No hay evidencia de la eficacia de ibandronato mensual en la reducción de la incidencia de fracturas, ni vertebrales ni de cadera.

¿La administración mensual mejora el cumplimiento terapéutico?

Ibandronato se administra mensualmente, lo que, teóricamente, podría suponer una ventaja frente a los bifosfonatos de administración diaria o semanal. Esta supuesta ventaja debería manifestarse como un incremento del cumplimiento terapéutico.

Sin embargo, no se ha realizado ningún estudio en el que se compare el cumplimiento terapéutico de la posología mensual frente a las posologías diaria o semanal. Únicamente se dispone del estudio BALTO¹⁶, en el que 342 mujeres con osteoporosis posmenopáusica recibieron tres meses de tratamiento con ibandronato mensual y otros tres meses con alendronato semanal, de forma cruzada. Se midió la preferencia de las pacientes por la posología mensual o semanal. El 66,1% de las participantes afirmó preferir la pauta mensual, frente al 26,5% que prefirió la semanal y el 7,4% que manifestó no tener preferencia por ninguno de los dos regímenes. El diseño abierto del estudio y el que no se evaluaran el cumplimiento terapéutico o la reducción de la incidencia de fracturas limitan el valor de los resultados del mismo.

Por otra parte, y al igual que ocurre con Fosavance®, los pacientes pueden precisar la administración diaria de suplementos de calcio y vitamina D, de modo que el régimen terapéutico no se limita exclusivamente a la administración mensual del bifosfonato.

Conclusión

No hay evidencia de que ibandronato mensual incremente la baja adherencia que suelen presentar los regímenes con bifosfonatos en el tratamiento de la osteoporosis.¹ De modo que la supuesta mejora en adecuación respecto a otros fármacos del grupo no está demostrada. De todos modos, **el debate acerca del cumplimiento terapéutico se vuelve irrelevante ante la realidad de que, a diferencia de alendronato y risedronato, ibandronato no ha demostrado reducir las fracturas de cadera** y únicamente ha demostrado eficacia en la reducción de fracturas vertebrales.

EN RESUMEN: ¿cuál es la mejor alternativa terapéutica en bifosfonatos para la osteoporosis?

Dado que las últimas novedades en bifosfonatos para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica no parecen ofrecer ninguna ventaja sobre otros medicamentos del grupo, en esta indicación clínica **se recomienda el empleo de alendronato o risedronato**, ya que son los únicos que han demostrado reducir las fracturas de cadera en ensayos clínicos bien diseñados. Alendronato es, además, la alternativa más eficiente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Centro Vasco de Información de Medicamentos. Osteoporosis postmenopáusica: ¿estamos previniendo las fracturas? Información Farmacoterapéutica de la Comarca. Vol 14, Nº 10, nov-dic 2006. En: http://www.osasun.ejgv.euskadi.net/r52-478/es/contenidos/informacion/infac/es_1223/adjuntos/infac_v14n10.pdf (consultado el 22/11/07).
2. Centro Vasco de Información de Medicamentos. Medicalización de la vida- Creación de enfermedades. Información Farmacoterapéutica de la Comarca. Vol 13, Nº 7, jul-agos 2005. En: http://www.osasun.ejgv.euskadi.net/r52-478/es/contenidos/informacion/infac/es_1223/adjuntos/infac_v13n7.pdf (consultado el 22/11/07).
3. Fundació Institut Càtala de Farmacologia. Antiguos fármacos disfrazados de novedad. Butlletí groc. Vol 20, Nº 1, ene-feb 2007. En: <http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg201.07e.pdf> (consultado el 22/11/07).

4. Agencia Española de medicamentos y Productos sanitarios. Nota informativa: procedimiento para declarar un medicamento como innovación galénica de interés terapéutico. 25/09/2007. En: http://www.agemed.es/gl/actividad/documentos/infoInteres/docs/procedimiento_IGIT-24-9-07.pdf (consultado el 22/11/07).
5. Drug and Therapeutics Bulletin Redaction. New drugs from old. DTB, Vol 44, Nº 10, October 2006.
6. Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea. Ibandronato (Bonviva®) Seguimos estirando la cuerda ... ¿hasta cuándo? Otro bifosfonato oral, esta vez mensual. Ficha de Evaluación Terapéutica 01/2007. En: http://www.cfnavarra.es/SALUD/PUBLICACIONES/Fet/textos/FET_2007_1.pdf (consultado el 23/11/2007).
7. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. JAMA 1998; 280: 2077-82.
8. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women existing vertebral fractures. Fracture intervention trial research group. Lancet 1996; 348: 1535-41.
9. Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, Adami S, McClung M, Kiel D et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. Aging Clin Exp Res 2000;12: 1-12.
10. Comité de Medicamentos de Uso Humano. Agencia Europea del Medicamento. Fosavance. Discusión Científica. Informe Europeo Público de Evaluación (EPAR). En: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Fosavance/23778305en6.pdf> (consultado el 23/11/07).
11. Recker R, Lips P, Felsenberg D, Lippuner K, Benhamou L et al. Alendronate with and without cholecalciferol for osteoporosis: results of a 15-week randomized controlled trial. Curr Med Res Opin 2006; 22: 1745-55.
12. Rational Assessment of Drug and Research. Alendronate with cholecalciferol (vitamin D3) (Fosamax Plus) for osteoporosis. National Prescribing Service Limited. En: http://www.npsradar.org.au/npsradar/content/alendronate_with_cholecalciferol.pdf (consultado el 23/11/07).
13. Comité de Medicamentos de Uso Humano. Agencia Europea del Medicamento. Fosavance. Resumen de las Características del Producto. En: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Fosavance/H-619-PI-es.pdf> (consultado el 23/11/07).
14. Chesnut CH, Skag A et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. J Bone Min Res 2004; 19: 1241-9.
15. Reginster JY et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2-year results from the MOBILE study. Ann Rheum Dis 2006; 65: 654-61.
16. Emkey R et al. Patient preference for once-monthly ibandronate versus once-weekly alendronate in a randomized, open-label, cross-over trial: the Bonviva Alendronate Trial in Osteoporosis (BALTO). Curr Med Res Opin 2005; 21: 1895-903.

Cecilia Calvo. Farmacéutica Ibsalut
Francisco Campoamor. Farmacólogo Hospital Son Dureta