

El Comprimido

PROGRAMA
INFORMED

Depósito Legal PM-2460-2007

ISSN 1988-4184

IB-SALUT

Servei de Salut de les Illes Balears

ÍNDICE

EDITORIAL.....	1
FUENTES DE INFORMACIÓN "INDEPENDIENTES" SOBRE FARMACOTERAPIA: REVISIÓN DE LA OFERTA EN ESPAÑA.....	2
USO GENERALIZADO DE LOS INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES: CAUSAS Y CONSECUENCIAS	3
FIBROMIALGIA ¿ES ÚTIL EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO?	7
EXENATIDA EN DIABETES TIPO 2.....	11

COMITÉ EDITORIAL

Mª Victoria Álvarez	Gemma Melero
Fernando Beceril	Ana Padilla
Mª Lluch Bennasar	Carmen Pata
Ignacio Blasco	Margarita Prats
Beatriz Calderón	Francisc Puigventós
Cecilia Calvo	Marta Rovira
Txema Coll	Sixto Ruiz
B. García de la Villa	Aina Soler
Angels Lladó	Montserrat Vilanova

IMAGEN DEL MES



Lo que sabemos es una gota de agua, lo que ignoramos es el océano.

Isaac Newton

EDITORIAL

FUENTES DE INFORMACIÓN "INDEPENDIENTES" Y SU IMPORTANCIA PARA MANTENERNOS ACTUALIZADOS EN FARMACOTERAPIA

En nuestro país existen organismos financiados con fondos públicos que producen información sobre medicamentos de forma objetiva e independiente de los intereses promocionales. La mayor parte de estas iniciativas se han desarrollado en los servicios de salud y en las consejerías de salud de las comunidades autónomas y presentan una diversidad de estructuras, organización y dependencia funcional.

Se dispone de una producción creciente de documentos en los que se sintetizan los conocimientos más novedosos y controvertidos de la farmacoterapia, y se emiten recomendaciones para facilitar el uso racional de los medicamentos. Esta información se publica en internet y no suele estar localizable a través de las bases de datos biomédicas tradicionales, por lo que se ha bautizado como "evidencia gris", en la misma línea que la denominada "literatura gris".

El impacto creciente de esta información se sustenta en la calidad y rigor de sus contenidos y en la credibilidad que aporta su independencia de los intereses promocionales. Esta multitud de iniciativas contribuyen a difundir la cultura de la evaluación crítica de la evidencia científica y los criterios para establecer el lugar de los medicamentos en terapéutica, facilitando la toma de decisiones en el ámbito asistencial.

Una forma sencilla de acceder a la misma es desde nuestro portal web elcomprimido.com. Desde aquí se pueden consultar unos 25 boletines de información farmacoterapéutica, las publicaciones de 18 centros de evaluación de medicamentos, el portal del grupo GÉNESIS -con unos 600 informes de medicamentos consultables- y varios blogs del máximo interés. También se puede acceder a buscadores específicos de "evidencia gris" -alguno desarrollado en las Islas Baleares- muy útiles para la localización de estas publicaciones.

Estamos seguros de que las nuevas fuentes de información son y serán cada vez más importantes y útiles en la difusión del conocimiento, dentro del marco activo, participativo y accesible que permiten las tecnologías de la información.

Comité Editorial

FUENTES DE INFORMACIÓN “INDEPENDIENTES” SOBRE FARMACOTERAPIA: REVISIÓN DE LA OFERTA EN ESPAÑA

En el estado español existen diferentes tipos de organismos que producen información farmacoterapéutica objetiva e independiente de los intereses promocionales. Su objetivo es evaluar de manera crítica la evidencia científica sobre medicamentos, difundir recomendaciones para el uso racional de los mismos y contribuir a la formación continuada de los profesionales médicos y farmacéuticos. Se pueden agrupar en los siguientes apartados:

1. **Centros de documentación y evaluación de medicamentos de comunidades autónomas:** con estructura propia y dependencia funcional diversa, son organismos con amplia experiencia en la evaluación de medicamentos. Evalúan los nuevos medicamentos en comparación con las alternativas existentes en el mercado y proporcionan a los profesionales sanitarios recomendaciones específicas sobre su uso; los medicamentos evaluados son preferentemente del ámbito de la atención primaria. Publican boletines y hojas de evaluación. *CADIME* (Andalucía), *CANM* (Cataluña) y *CEVIME* (País Vasco), junto con los comités de evaluación de medicamentos de Aragón y de Navarra, integran el *Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos (CmENM)*, que ha desarrollado un procedimiento común para la redacción de sus informes.
2. **Comités de evaluación de nuevos medicamentos (CENM) o Comités de redacción de boletines:** editan recomendaciones e informes, elaborados por profesionales sanitarios de cada una de las comunidades autónomas. Con diversos grados de coordinación y soporte, la mayoría publican informes de medicamentos y boletines. *El comprimido* y la *Comisión de evaluación de medicamentos del ib-salut*, son buenos ejemplos de este grupo.
3. **Comisiones de farmacia y terapéutica de los hospitales (CFT):** en los hospitales, están definidos unos procedimientos para la evaluación de los nuevos medicamentos y para la toma de decisiones en lo que atañe a su incorporación a las Guías farmacoterapéuticas. Algunos hospitales disponen de páginas web propias en las que se pueden encontrar sus informes de evaluación. El grupo *GÉNESIS (Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos)*, creado en 2005, ha desarrollado un modelo metodológico y cuenta con las colaboraciones de unos 40 centros hospitalarios.
4. **Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS):** creadas en los años 80 y 90, las AETS evalúan los efectos de diferentes tecnologías sobre la salud (equipamientos médicos, dispositivos, fármacos y procedimientos médicos y quirúrgicos utilizados en la atención sanitaria). Su aportación en el campo del medicamento es, en general y hasta ahora, limitada, aunque existen ejemplos de interés, destacando las actuales iniciativas de publicación y validación de guías de práctica clínica dentro del proyecto *GuíaSalud*.
5. **Centros dependientes de otras instituciones o vinculados a la docencia:** cabe destacar la *Fundació Institut Català de Farmacologia* del profesor JR Laporte, asociada a la UAB y al hospital de la Vall d'Hebron. Igualmente, los centros de farmacovigilancia de las diferentes Comunidades Autónomas producen boletines sobre seguridad de medicamentos, como el *Boletín de Farmacovigilancia*, del *Centro de Farmacovigilancia de las Illes Balears*.

Localización y acceso a las publicaciones

Los documentos e informes elaborados por todos los organismos mencionados se publican en internet, dentro de páginas institucionales. Son documentos de “evidencia gris” y no suelen venir recogidos en las bases de datos bibliográficas tradicionales. Por ello, nos pueden resultar útiles los buscadores específicos. Recomendamos fundamentalmente dos:

- Buscador “AlquimiaA”. Orientado a la evaluación y selección de medicamentos.

Dirección: <<http://www.elcomprimido.com/FARHSD/AlquimiaA.htm>>

- Buscador “Información Farmacoterapéutica”. Con orientación prioritaria a la terapéutica de atención primaria.

Dirección: <<http://informacionfarmacoterapeutica.googlepages.com/>>

Francesc Puigventós. Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Son Dureta

Fernando do Pazo. Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Son Dureta

Cecilia Calvo. Servicio de Farmacia, Servicios Centrales ib-salut

USO GENERALIZADO DE LOS INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES: CAUSAS Y CONSECUENCIAS

Numerosos estudios evidencian el exceso de prescripción de inhibidores de la bomba de protones (IBP) en atención primaria y hospitalaria.¹⁻⁴ Concretamente en Baleares, en los últimos años, ha aumentado notablemente el número de recetas: en 2007 se realizaron 869.000, lo que supone un incremento del 17% respecto al año anterior y del 38% respecto a 2005.

Y es que, en la práctica clínica diaria, parecemos encontrar razones suficientes para prescribir IBP a pacientes que no los necesitan. Sin entrar en patologías con clara indicación (reflujo gastroesofágico, síndrome de Zollinger Ellison, hemorragia por ulcus péptico), en este artículo discutimos si dichas razones se ajustan a la evidencia científica, si tienen suficiente peso en la balanza beneficio/riesgo (¿los IBP no tienen efectos secundarios?), si solucionan problemas irresolubles de otra forma (¿IBP para síntomas dispépticos?) y, por tanto, si el incremento de consumo y el gasto producido son justificables.

¿MEDICINA BASADA EN LA EXPERIENCIA O EN LA EVIDENCIA?

Profilaxis de la toxicidad gastroduodenal por AINE

Datos procedentes de estudios epidemiológicos y guías de actuación (NICE, Asociación Española de Gastroenterología) dicen que los factores de riesgo para toxicidad gastroduodenal por AINE incluyen "sólo" a los pacientes con:⁵⁻⁸

1. antecedentes de úlcera péptica, hemorragia gastrointestinal o perforación.
2. edad avanzada (> 65 años).
3. terapia concomitante con anticoagulantes o glucocorticoides orales.
4. comorbilidades graves (cardiovasculares, renales o hepáticas, hipertensión, diabetes).
5. tratamiento prolongado con AINE a dosis máximas.
6. tratamiento simultáneo con ácido acetilsalicílico en dosis bajas.

Por tanto, pacientes polimedicados (¡pero sin AINE!) no requieren IBP, y pacientes menores de 65 años sin otros factores de riesgo, aunque tomen AINE, tampoco. Además, las reacciones adversas gastrointestinales causadas por AINE son tiempo dependientes,⁹ dosis dependientes (la administración en altas dosis triplica el riesgo de aparición de complicaciones ulcerosas^{5,6}), y el riesgo de inducir hemorragia y/o perforación gastrointestinal es diferente según el AINE utilizado.¹⁰ Así que debemos saber que no es lo mismo dar dosis altas de indometacina (AINE con mayor riesgo de toxicidad gastrointestinal) durante tres meses, que suministrar dosis medias de ibuprofeno (el de menor) durante dos semanas.

Profilaxis de las úlceras de estrés

Un alto porcentaje de pacientes de nuestros hospitales reciben IBP para la prevención de úlceras de estrés. La evidencia muestra que éstas sólo se han estudiado en pacientes en UCI,¹¹ y que, para que aparezcan, son necesarios factores de riesgo "mayores", tales como ventilación mecánica y coagulopatía,¹² o varios factores "menores", como shock, sepsis, traumatismo múltiple, fallo hepático o renal, quemados por encima del 35% de superficie corporal, receptores de órganos, traumatismo craneoencefálico o espinal, o historia previa de sangrado digestivo. Por ello, al alta de la UCI, en la planta de hospitalización, deberíamos darnos cuenta de que el paciente ya no requiere IBP. Finalmente, tras el alta hospitalaria, en atención primaria, deben replantearse las causas por las que a ese paciente se le administraron IBP y valorar si siguen existiendo.¹³

En diferentes estudios se ha comprobado que el 40% de los pacientes hospitalizados tomaban IBP sin estar indicados y la mayoría seguían tomándolos a los seis meses del alta.¹⁴ También se vio que la causa de tratamiento con dichos

fármacos se especificaba únicamente en la mitad de los informes de alta, sólo en un tercio de ellos se indicaba una revisión de la fecha de prescripción, y en una mínima quinta parte, se detallaba la duración del tratamiento.¹⁵

IBP CONTRA LA DISPEPSIA: “JUGANDO A LOS MÉDICOS”

La dispepsia se correlaciona escasamente con la presencia de úlceras u otras complicaciones gastrointestinales; es más, algunos estudios incluso sugieren que en la dispepsia el uso de IBP o anti-H₂ podría constituir un factor de riesgo de desarrollo de úlcera. Esto se debería a que el uso de estos medicamentos enmascararía síntomas de peligro o a que son utilizados en poblaciones de alto riesgo. Por tanto, ¿tiene justificación real la práctica generalizada del uso de IBP?

Por otra parte, la automedicación irresponsable es muy prevalente. En innumerables ocasiones hemos oído “recetar” omeprazol (u otros IBP) entre población no médica en rellanos de escaleras, terrazas veraniegas o colas del mercado.

Dispepsia no investigada

Ante un paciente que consulta por dispepsia, tras una primera aproximación con la historia clínica, debemos decidir entre investigar la existencia de una lesión que la justifique (con endoscopia o detección de la infección por *H. pylori*) o iniciar un tratamiento empírico.

No debemos olvidar la revisión de fármacos que tome el paciente -que pueden estar produciendo la dispepsia (calcio antagonistas, nitratos, teofilinas, bifosfonatos, corticoides, ISRS y AINE, ¡la dispepsia producida por estos últimos desaparece en muchos casos cambiándolo por otro!)- instruirle para que evite posibles precipitantes (alcohol, tabaco, café, chocolate, comidas grasas y sobrepeso) y, según las características, se le puede sugerir elevar el cabezal de la cama y explicarle que no debe acostarse demasiado rápido después de cenar (sobre todo si la cena ha sido copiosa).¹⁶

En el caso de que la dispepsia sea ocasional y no afecte a la calidad de vida, prescribir antiácidos a demanda puede ser apropiado. Pero más allá de esto, el IBP **siempre** debe ser prescrito por un médico (los IBP han demostrado mayor eficacia que los anti-H₂ y que los antiácidos¹⁷), y el paciente debe ser monitorizado estrechamente. En todo caso se podría ofrecer el test de detección de *Helicobacter pylori*, erradicándolo si es positivo, ya que ha demostrado mayor efectividad que el tratamiento con IBP en reducir síntomas a un año en estudios de pacientes seleccionados con test positivo.¹⁷

Algunos estudios valoran la causa subyacente para seleccionar el tratamiento empírico. Así, los anti-H₂ y los IBP serían de elección en síntomas que sugieren secreción ácida, y los procinéticos cuando sugieren trastorno de motilidad.¹⁸

Si tras dos meses de tratamiento con IBP, la dispepsia persistiera, sería necesario investigar su causa. Si esto no se hace, ponemos en peligro a nuestro paciente.¹⁹

Finalmente, cabe recordar que los pacientes mayores de 55 años con dispepsia de reciente aparición, persistente e inexplicada, tienen indicada la endoscopia como primera actuación de forma urgente.²¹

Dispepsia de carácter no ulceroso

En este supuesto, lo fundamental es erradicar y monitorizar la existencia de *H. pylori* en caso de que lo hubiera. En ausencia del mismo, además de medidas higiénico-dietéticas, podemos ofrecer tratamiento a demanda con anti-H₂ (opción más eficiente) o IBP, añadiendo procinéticos si fuera necesario.¹⁶ Y no olvidar la asociación de alteraciones psicológicas y psiquiátricas con la dispepsia funcional. En una revisión sistemática se concluye que, aunque son necesarios estudios de calidad para entrever su verdadera eficacia, las intervenciones psicosociales podrían ser útiles en el tratamiento.^{20, 21}

¿SON INOCUOS LOS IBP?

Entre los efectos secundarios de los IBP recogidos en ficha técnica, los más comunes son sequedad de boca, cefalea, alteraciones gastrointestinales, hipersensibilidad, angioedema y broncoespasmo.²²

Además, no podemos prescribir un fármaco sin pensar en sus reacciones adversas poco frecuentes. Ya lo decía Aurelio Cornelio Celso en el siglo I a. C. en el libro II de su obra *De re medica*: “*Es menester no ignorar que los medicamentos tomados en brebajes no siempre resultan útiles a los enfermos, y que habitualmente perjudican a las personas sanas*” (cita que, además, aparece en las primeras páginas del *Medimecum*®).

La presión ejercida por pacientes y familiares (“tomo muchas pastillas y me van a dañar el estómago...”) puede, en ocasiones, inducirnos a un uso irracional de los IBP. Sin embargo, como profesionales, es nuestra labor explicar el *primun non nocere*, puesto que se ha estudiado que tomar IBP puede aumentar el riesgo de sufrir fractura de cadera,^{23,24} desarrollar neumonía adquirida en la comunidad,²⁵ colitis pseudomembranosa en pacientes hospitalizados,²⁶ gastroenteritis²⁷ y deficiencia de vitamina B₁₂.²⁸

¿CÚAL ES EL PRECIO?

Aparte de recordar sucintamente las indicaciones de los IBP en la patología del tracto digestivo superior, debemos reflexionar sobre lo que esta excesiva prescripción produce, sobre todo por la salud de nuestros pacientes, pero también por el coste de los tratamientos.

Así, en un estudio se constató que la prescripción de AINE + gastroprotectores fue inapropiada en 2/3 de los casos (inexistencia de factores de riesgo, dosis inadecuadas de gastroprotector, etc.), lo que incrementaba el coste a corto plazo. En el grupo de pacientes en que se prescribieron AINE sin gastroprotector, sólo era acertado en menos de la mitad de los casos, lo que se tradujo en un incremento del coste a largo plazo, por la aparición de toxicidades gastrointestinales, admisiones hospitalarias, intervenciones, etc.²⁹

Para hacernos una idea del coste económico que supone para el sistema sanitario público esta inadecuada prescripción de IBP, podemos informar que desde enero a diciembre de 2008, se han gastado en la CAIB un total de 9.990.081 € en IBP (prestación farmacéutica en receta del ib-salut).

En resumen, para seleccionar la estrategia más apropiada en cada paciente, debemos tener en cuenta la eficacia, seguridad, presencia de comorbilidades, uso de medicación concomitante y el coste del tratamiento. De esta manera, conseguiremos reducir las complicaciones gastroduodenales, úlceras de estrés y dispepsia en aquellos pacientes que presenten mayor riesgo de padecerlas y, además, ser eficientes.

Sixto Ruiz Olivares. Adjunto de medicina interna del Hospital Comarcal de Inca
Beatriz Calderón Hernanz. Servicio de Farmacia. Hospital Son Llàtzer

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Burgos C, Novo del Castillo S, Llorente E, Salinero MA. Estudio prescripción-indicación de inhibidores de la bomba de protones. Rev Clin Esp 2006;206:266-70.
- 2 Batuwitage BT, Kingham JG, Morgan NE, Bartlett RL. Inappropriate prescribing of proton pump inhibitors in primary care. Postgrad Med J 2007;83:66-8.
- 3 Wohlt PD, Hansen LA, Fish JT. Inappropriate continuation of stress ulcer prophylactic therapy after discharge. Ann Pharmacother 2007;41:1611-6.
- 4 Forgas I, Loganayagam A. Overprescribing proton pump inhibitors. BMJ 2008;336:2-3.
- 5 Lanza FL. A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcers. Members of the Ad Hoc Committee on Practice Parameters of the American College of Gastroenterology. Am J Gastroenterol 1998;93:2037-46.

- 6 National Institute for Health and Clinical Excellence. Guidance on the use of cyclo-oxygenase (Cox) II selective inhibitors, celecoxib, rofecoxib, meloxicam and etodolac for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. July 2001. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/Guidance/TA27/Guidance/pdf/English> (último acceso 18 de noviembre de 2008).
- 7 Centro Andaluz de Información de Medicamentos-CADIME. Escuela Andaluza de Salud Pública. Antiinflamatorios no esteroideos y gastroprotección. Bol Ter Andal 2005;21: 9-12.
- 8 Lanas et al. Estrategia clínica para la prevención de los efectos adversos sobre el tracto digestivo de los AINES. Gastroenterol hepatol 2003;26:4895-502.
- 9 Richy F, Bruyere O, Ethgen O, et al. Time dependent risk of gastrointestinal complications induced by non-steroidal anti-inflammatory drug use: a consensus statement using a meta-analytic approach. Ann Rheum Dis 2004;63:759-66.
- 10 Henry D, Lim LL, García Rodríguez LA, Perez Gutthann S, et al Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis BMJ 1996;312:1563-6.
- 11 Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH, et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Canadian Critical Care Trials Group. N Engl J Med 1994;330:377-81.
- 12 UpToDate 2008. Stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit, Disponible en: http://www.uptodateonline.com/online/content/topic.do?topicKey=cc_medi/16176&selectedTitle=1~150&source=search_result#
- 13 Wohlt PD, Hansen LA, Fish JT. Inappropriate continuation of stress ulcer prophylactic therapy after discharge. Ann Pharmacother 2007;41:1611-6.
- 14 Grant K, Al-Adhami N, Tordoff J, et al. Continuation of proton pump inhibitors from hospital to community. Pharm World Sci 2006;28:189-93.
- 15 Walker NM, McDonald J. An evaluation of the use of proton pump inhibitors. Pharm World Sci 2001;23:116-7.
- 16 National Institute for Health and Clinical Excellence: Management of dyspepsia in adults in primary care. August 2004. Disponible en: www.nice.org.uk/CG017 (último acceso 18 noviembre de 2008).
- 17 Delaney BC, Innes MA, Deeks J, Wilson S, Cooner MK, Moayyedi P et al. Initial management strategies for dyspepsia (Cochrane Review). En: The Cochrane Library, nº 3, 2002. Oxford: Update Software.
- 18 Lewin van den Broek NT, Numans ME, Buskens E, Verheij TJ, de Wit NJ, Smout AJ. A randomised controlled trial of four management strategies for dyspepsia: relationships between symptom subgroups and strategy outcome. Br J Gen Pract 2001;51:619-24.
- 19 Velthuis van Zanten SJO, Flook N, Chiba N, Armstrong D, Barkun A, Bradette M et al, for the Canadian Dyspepsia Working Group. An evidence-based approach to the management of uninvestigated dyspepsia in the era of Helicobacter pylori. CMAJ 2000;162(Supl. 12):3-23.
- 20 Soo S, Moayyedi P, Deeks J, Delaney B, Lewis M, Forman D. Psychological interventions for non-ulcer dyspepsia (Cochrane Review). En: The Cochrane Library, nº 3, 2002. Oxford: Update Software.
- 21 Manejo del paciente con dispepsia. Guía de Práctica Clínica. Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano. Febrero de 2003. Disponible en <http://www.mpg.es/archivos/media/guias/guia-clinica-dispepsia.pdf>
- 22 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Fichas técnicas de IBP. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTécnicas.do?metodo=detalleForm> (último acceso: 18 noviembre de 2008)
- 23 Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. JAMA 2006;296:2947-53.
- 24 Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, et al. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. CMAJ 2008;179:319-26.
- 25 Gulmez SE, Holm A, Frederiksen H, Jensen TG, Pedersen C, Hallas J. Use of proton pump inhibitors and the risk of community-acquired pneumonia: a population-based case-control study. Arch Intern Med 2007;167:950-5.
- 26 Dial S, Alrasadi K, Manoukian C, Huang A, Menzies D. Risk of Clostridium difficile diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors: cohort and case-control studies. CMAJ 2004;171:33-8.
- 27 García Rodríguez LA, Ruigómez A, Panés J. Use of acid-suppressing drugs and the risk of bacterial gastroenteritis. Clin Gastroenterol Hepatol 2007;5:1418-23.
- 28 Valuck RJ, Ruscini JM. A case-control study on adverse effects: H2 blocker or proton pump inhibitor use and risk of vitamin B12 deficiency in older adults. J Clin Epidemiol 2004;57:422-8.
- 29 Millen S et al. A survey of the use of gastroprotective agents with non-steroidal antiinflammatory drugs in surgical patients. Hosp Pharmacist 2003;10:457-60.

FIBROMIALGIA: ¿ES ÚTIL EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO?

La fibromialgia se ha convertido en un tema frecuente de debate, incluso en los medios de información no sanitarios, debido a su alta prevalencia -cerca al 2% en la población española¹-, a las dificultades que ocasiona su manejo terapéutico y al coste de la atención médica y de las incapacidades laborales asociadas.

Según los criterios del *American College of Rheumatology*, las dos características que definen la fibromialgia son la presencia de dolor generalizado de más de tres meses de duración y una sensibilidad anormal a la presión digital en varias zonas típicas del cuerpo². Además, son frecuentes otros síntomas como fatiga, insomnio, ansiedad y depresión.

Su etiología es desconocida aunque, sin duda, se trata de un proceso multifactorial. La hipótesis más aceptada es la existencia de un trastorno de la percepción, transmisión y modulación del dolor, de origen central, con un descenso del umbral del dolor y mala adaptación al ejercicio.³ No se ha detectado ninguna alteración orgánica que explique este trastorno y existe la posibilidad de una relación directa entre la fibromialgia, los problemas de tipo emocional y la patología psiquiátrica.

ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA FIBROMIALGIA

El objetivo terapéutico en la fibromialgia es disminuir la intensidad de los síntomas (dolor, fatiga, depresión, insomnio) y mejorar la capacidad funcional y la calidad de vida de los pacientes. Este abordaje es complejo y obliga a utilizar estrategias múltiples en las que se combinan el tratamiento farmacológico y no farmacológico.⁴

No existe un criterio unánime sobre cómo tratar la fibromialgia, y las recomendaciones disponibles provienen de las opiniones de comités de expertos.^{5,6} Se considera primordial la educación e información de los pacientes, la realización de ejercicio físico adecuado, la terapia psicológica, y un tratamiento farmacológico dirigido a aliviar la sintomatología predominante.⁴

Respecto a la terapia farmacológica, la dificultad para seleccionar el medicamento adecuado radica en que los estudios se han realizado siempre frente a placebo y presentan, en general, otras limitaciones, como un escaso número de pacientes, una corta duración de la intervención o un deficiente registro de los efectos adversos. A ello se añade la ausencia de herramientas adecuadas para medir su eficacia clínica, dado que la mayor parte de ellas no se han validado en la fibromialgia.⁷

¿QUÉ FARMACOS HAN DEMOSTRADO EFICACIA EN EL TRATAMIENTO DE LA FIBROMIALGIA?

A pesar de las deficiencias de los estudios, los fármacos que han obtenido mejores resultados son aquellos que actúan sobre el sistema nervioso central. Así, aunque estos medicamentos se etiqueten como antidepresivos, relajantes musculares o antiepilépticos, su mecanismo de acción sobre diferentes neurotransmisores (serotonina, noradrenalina o sustancia P) -que actúan en la transmisión y modulación del dolor- es lo que parece hacerlos efectivos en esta patología.⁶

Si hay dolor... lo más lógico sería empezar por un analgésico

Sin embargo, no hay evidencia de que el paracetamol o los AINE sean eficaces en el control del dolor de la fibromialgia.^{7,8} Parece razonable utilizar paracetamol como analgésico inicial, por su aceptable balance beneficio/riesgo y porque es el primer escalón analgésico recomendado en la mayoría de síndromes dolorosos.^{5,6} Los AINE no deberían emplearse de forma generalizada en el tratamiento de esta enfermedad, debido a su peor perfil de seguridad.

Tramadol dispone de ensayos clínicos en los que muestra eficacia como analgésico en la fibromialgia, tanto en monoterapia (50-100 mg c/6 horas, sin sobrepasar los 400 mg/día)⁹, como asociado a paracetamol. En un ensayo clínico de tres meses de duración, la combinación de tramadol más paracetamol (37,5/325 mg),

administrado hasta 4 veces al día, resultó más eficaz que placebo: el grupo que recibió tratamiento activo presentó una menor tasa de interrupción prematura del tratamiento y una modesta mejoría en el dolor.¹⁰

El resto de opioides no deben utilizarse como analgésicos en la fibromialgia, ya que carecemos de pruebas acerca de su beneficio.^{4,8}

Gabapentina y pregabalina: dos antiepilépticos para el dolor neuropático

Tanto gabapentina como pregabalina disponen de ensayos en el tratamiento del dolor asociado a la fibromialgia; no así carbamazepina, el otro antiepiléptico empleado en el dolor neuropático. Ninguno de los dos fármacos ha demostrado eficacia en el tratamiento de los síntomas depresivos.

Gabapentina se investigó, a dosis de 1.200-2.400 mg diarios, en un ensayo frente a placebo, de 12 semanas de duración, que incluía 150 pacientes con fibromialgia: el fármaco redujo el dolor respecto a placebo; también presentó como resultado una mejoría de la calidad del sueño.¹¹

Pregabalina dispone de numerosos ensayos, publicados o en curso, que evalúan su eficacia en la fibromialgia. En un primer ensayo, con 529 pacientes -mayoritariamente mujeres- y de 8 semanas de duración, pregabalina, a dosis de 450 mg diarios, disminuyó ligeramente el dolor frente a placebo, y mejoró la calidad del sueño y la fatiga.¹² Otros dos ensayos, de 13 y 14 semanas de duración y similares características, obtienen parecidos resultados con pregabalina a dosis de 300-600 mg diarios.^{13, 14}

Finalmente, en un ensayo de 6 meses, con pacientes respondedores a pregabalina, se midió el mantenimiento del efecto analgésico del fármaco frente a placebo: al final del estudio, el porcentaje de pacientes que presentaron una pérdida de respuesta terapéutica, fue menor en el grupo que recibió pregabalina (32% vs. 61%).¹⁵

Glucocorticoides: en general, no utilizar en la fibromialgia

El tratamiento sistémico con glucocorticoides no tiene utilidad en el tratamiento de la fibromialgia. Únicamente aquellos casos que presenten alguna región especialmente sensible al dolor podrían beneficiarse de la infiltración local con una mezcla de anestésico y glucocorticoide.⁶

Antidepresivos: un campo de investigación clínica

Se han publicado varias revisiones sistemáticas que evalúan la eficacia de los antidepresivos tricíclicos.^{16, 17} En todas ellas, amitriptilina a dosis de 25-50 mg/día, se mostró superior que placebo en la mejoría de la calidad del sueño -acompañada de una disminución de la sensación de fatiga-, el control del dolor y la reducción del número de puntos dolorosos, aunque el beneficio se consiguió sólo en un tercio de los pacientes. No existen datos que avalen la eficacia del tratamiento a medio o largo plazo.

En lo que respecta a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), el tratamiento con fluoxetina (20-60 mg/día), paroxetina (20-60 mg/día) y sertralina (50 mg/día), parece tener efectos beneficiosos en algunos pacientes con fibromialgia. En las revisiones sistemáticas, se puso de manifiesto una mejoría en los aspectos de dolor, insomnio, fatiga y depresión.^{16,17} Sin embargo, los resultados de algunos de los ensayos clínicos realizados con los ISRS no fueron coincidentes, por lo que únicamente se aconseja su utilización en aquellos casos que presentan síntomas depresivos o trastorno depresivo asociado.⁷

Recientemente se han publicado varios ensayos clínicos que investigan la eficacia de duloxetina en el tratamiento de la fibromialgia. En el primer ensayo, frente a placebo y de 12 semanas de duración, duloxetina a dosis de 60-120 mg/día no proporcionó mejoría en el dolor, en una población de 104 mujeres y hombres con fibromialgia.¹⁸

Por el contrario, en un ensayo posterior con 354 mujeres, también de 12 semanas de duración, duloxetina, a idénticas dosis, consiguió una modesta mejoría en el dolor frente a placebo.¹⁹

Por último, en un reciente ensayo frente a placebo, en el que se mide la eficacia y seguridad de 60-120 mg diarios de duloxetina a los 6 meses de tratamiento, en 520 pacientes, se ha observado una mejoría en el dolor y en la escala de calidad de vida PGI-I.²⁰

Una particularidad de los estudios con duloxetina es que incluyen una proporción considerable de pacientes con depresión mayor asociada, de manera análoga a lo que ocurre en la población real de pacientes con fibromialgia. En todos ellos, la eficacia fue independiente de la presencia o no de depresión.

A pesar de que duloxetina dispone de ensayos clínicos específicamente diseñados para el tratamiento de la fibromialgia, la EMEA rechazó en octubre de 2008 la solicitud de autorización de esta indicación, por considerar que los beneficios para el paciente -demasiado modestos como para considerarse relevantes- no son mayores que los riesgos que puede ocasionar.²¹

Un relajante muscular con una modesta evidencia: ciclobenzaprina

Ciclobenzaprina es un relajante muscular con unas características farmacológicas similares a la amitriptilina. En un metanálisis de ensayos clínicos frente a placebo, con 312 pacientes y una duración media de 6 semanas, se puso de manifiesto su eficacia -a dosis de 10-30 mg/día- en la mejoría de la calidad del sueño y en el control del dolor a las 4 semanas de tratamiento, aunque sin mejoría sobre la fatiga ni los puntos dolorosos.²²

Ansiolíticos y fibromialgia

Los resultados de los estudios con alprazolam o diazepam en fibromialgia, sugieren una mejoría a corto plazo en la calidad del sueño, pero sin eficacia analgésica. También hay estudios en los que zopiclona y zolpidem muestran eficacia en la mejora del sueño y tal vez de la fatiga. Estos fármacos pueden ser beneficiosos en aquellos pacientes con síntomas claros de ansiedad.

Tabla 1. Fármacos que disponen de estudios con resultados favorables en fibromialgia (adaptada de 8).

Fármaco	Posología	Beneficio*
Amitriptilina	25-50 mg al acostarse	Dolor, sueño, fatiga, puntos dolorosos
Ciclobenzaprina	10-30 mg al acostarse	Dolor, sueño
Fluoxetina	20-60 mg al acostarse	Depresión, dolor, sueño, fatiga
Duloxetina	60 mg cada 12-24 horas	Dolor
Gabapentina	1.200-2.400 mg/día	Dolor, sueño
Pregabalina	100-200 mg cada 8 horas	Dolor, sueño, fatiga
Tramadol ± paracetamol	200-300 mg/día (tramadol)	Dolor

*Síntomas que presentan una mejoría estadísticamente significativa en los ensayos clínicos.

RECOMENDACIONES

El tratamiento del paciente con fibromialgia debe ser individualizado, empleando únicamente aquellos fármacos que hayan demostrado eficacia en el tratamiento de los síntomas predominantes.

Inicialmente, parece razonable utilizar paracetamol como analgésico. En caso de no resultar efectivo, amitriptilina a dosis de 25-50 mg al acostarse es el fármaco de elección. Se aconseja iniciar el tratamiento con una dosis de 10 mg, aumentando progresivamente -según tolerancia- hasta alcanzar la dosis plena. Si no es efectiva en unas pocas semanas, no debe insistirse en su uso.

En algunos casos puede ser útil emplear ciclobenzaprina a dosis de 10-30 mg al acostarse, y en pacientes con dolor generalizado como único síntoma, puede ser eficaz el tramadol.

Cuando existe una sintomatología depresiva relevante, se recomienda el tratamiento con uno de los ISRS que hayan demostrado eficacia en fibromialgia.

Los pacientes que no respondan a analgésicos, relajantes musculares o antidepresivos pueden ser tratados, como última alternativa, con gabapentina o pregabalina.

La falta de respuesta a un medicamento indica la necesidad de probar o añadir otro. Dado que la respuesta terapéutica no suele ser duradera, el tratamiento farmacológico de la fibromialgia requiere una revisión periódica y una posible rotación de fármacos. Por otra parte, aunque no hay evidencia a favor de las asociaciones, la mayoría de los pacientes presentan numerosos síntomas y precisarán de tratamiento simultáneo con varios medicamentos.

Aunque hay casos de fibromialgia que mejoran con la combinación de tratamiento farmacológico y no farmacológico, los resultados que se obtienen en estos pacientes son, en general, poco satisfactorios.

Jordi Fiter Aresté, reumatólogo. Hospital Universitario Son Dureta

Cecilia Calvo Pita, farmacéutica. Servicios Centrales ib-salut

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Carmona L, Ballina FJ, Gabriel R, Laffon A, EPISER Study Group. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a nation-wide study. *Ann Rheum Dis* 2001;60:1040-5.
- 2 Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: report of the Multicentre Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990;33:160-72.
- 3 Abeles AM, Pillinger MH, Solitar BM, Abeles M. Narrative review: the pathophysiology of fibromyalgia. *Ann Intern Med* 2007;146:726-34.
- 4 Goldenberg DL, Burckhardt C, Crofford L. Management of fibromyalgia syndrome. *JAMA* 2004;292:2388-95.
- 5 Rivera J et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la fibromialgia. *Reumatol Clin* 2006;2 Supl 1:555-66.
- 6 Carville SF, Arendt-Nielsen S, Bliddal H, Blotman F, Branco JC, et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis* 2008;67:536-41.
- 7 Alegre C, Pereda CA, Nishishinya B, Rivera J. Revisión sistemática de las intervenciones farmacológicas en la fibromialgia. *Med Clin* 2005;125:784-7.
- 8 Abeles M, Solitar BM, Pillinger MH, Abeles AM. Update on fibromyalgia therapy. *Am J Med* 2008;121:555-61.
- 9 Russell IJ, Kamin M, Bennett RM, Schnitzer TJ, Green JA et al. Efficacy of tramadol in treatment of pain in fibromyalgia. *J Clin Rheumatol* 2000;6:250-7.
- 10 Bennett RM, Kamin M, Karim R, Rosenthal N. Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind randomized, placebo controlled study. *Am J Med* 2003; 114: 537-45.
- 11 Arnold LM, Goldenberg DL, Starford SB, Lalonde JK, Sandhu HS et al. Gabapentin in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arthritis Rheum* 2007;56:1336-44.
- 12 Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease PJ, Russell IJ, Dworkin RH et al. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:1264-73.
- 13 Mease PJ, Russell IJ, Arnold LM, Florian H, Young JP Jr et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of pregabalin in the treatment of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 2008;35:502-14.
- 14 Arnold LM, Russell IJ, Dini EW, Duan WR, Young JP Jr et al. A 14-week, randomized, double-blind, placebo-controlled monotherapy trial of pregabalin in patients with fibromyalgia. *J Pain* 2008;9:792-805.
- 15 Crofford LJ, Mease PJ, Simpson SL, Young Jr JP, Martin SA et al. Fibromyalgia relapse evaluation and efficacy for durability of meaningful relief (FREEDOM): a 6 month, double-blind, placebo-controlled trial with pregabalin. *Pain* 2008;136:419-31.
- 16 Perrot S, Javier RM, Marty M, Le Jeune C, Laroche F, and the CEDR. Is there any evidence to support the use of anti-depressants in painful rheumatological conditions? Systematic review of pharmacological and clinical studies. *Rheumatology* 2008;47:1117-23.
- 17 Üçeyler N, Häuser W, Sommer C. Systematic review on the effectiveness of treatment with Antidepressants in fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 2008;59:1279-98.
- 18 Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ, Wohlreich M, Detke MJ et al. A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine to placebo in the treatment of patients with fibromyalgia with or without major depressive disorder. *Arthritis Rheum* 2004;50:2974-84.
- 19 Arnold LM, Rosen A, Pritchett YL, D'Souza DN, Goldstein DJ, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder. *Pain* 2005;119:5-15.
- 20 Russell IJ, Mease PJ, Smith TR, Kajdasz DK, Wohlreich MM et al. Efficacy and safety of duloxetine for treatment of fibromyalgia in patients with or without major depressive disorder: results from a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose trial. *Pain* 2008;136:432-44.
- 21 European Medicines Agency. Questions and answers on recommendation for the refusal of a change to the marketing authorisation for Cymbalta/Xeristar. London, October 2008. Doc. Ref. EMEA/551181/2008. En: www.emea.europa.eu/pdfs/human/opinion/Cymbalta_55118108en.pdf (consultado el 10/11/2008).
- 22 Tofferi JK, Jackson JL, O'Malley PG. Treatment of fibromyalgia with cyclobenzaprine: A meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2004;51:9-13.

INFORME DE EVALUACIÓN: Exenatida en diabetes tipo 2

Byetta®

(plumas precargadas de 5 ó 10 mcg, 60 dosis)

Exenatida es un nuevo antidiabético que se administra por vía subcutánea dos veces al día. Se usa junto a metformina y/o una sulfonilurea, cuando éstas hayan resultado insuficientes, en pacientes con sobrepeso e IMC ≥ 30 kg/m², como alternativa a asociar insulina. Sus ventajas son que permite controlar mejor la glucemia postprandial, provoca saciedad y pérdida de peso y no requiere controles diarios de glucemia.

La reacción adversa más común son náuseas (>50%), a veces asociadas a vómitos (15%). Se han descrito casos de pancreatitis grave y de deterioro de la función renal. Su perfil de seguridad es incierto, puesto que la experiencia en su uso es todavía limitada.

Podría ser una alternativa a la insulina en situaciones concretas, cuando la obesidad sea una limitación del tratamiento.

Calificación: aporta en situaciones concretas.

Indicaciones aprobadas

Asociada con metformina y/o una sulfonilurea en diabetes tipo 2, cuando no se haya alcanzado un control glucémico adecuado con las dosis máximas toleradas de estos antidiabéticos orales.

Las condiciones del visado limitan su indicación a diabéticos tipo 2 con sobrepeso e índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m². No está autorizada para el tratamiento de la diabetes tipo 1.

Mecanismo acción

Exenatida es un mimético de la incretina GLP-1. Estimula la secreción de insulina dependiente de glucosa, inhibe la liberación de glucagón y enlentece el vaciado gástrico, provocando saciedad.

Posología

Iniciar con 5 mcg dos veces al día, administradas por vía subcutánea menos de una hora antes de las dos comidas principales del día, debiendo respetarse un intervalo mínimo de 6 horas entre dosis. Si al cabo de un mes la respuesta es insuficiente, se debe incrementar a 10 mcg dos veces al día.

Farmacocinética

Exenatida alcanza su nivel sérico máximo a las 2 horas tras la administración y tiene una vida media de 2,4 horas. No se metaboliza en hígado y tiene eliminación renal.

EFICACIA CLÍNICA

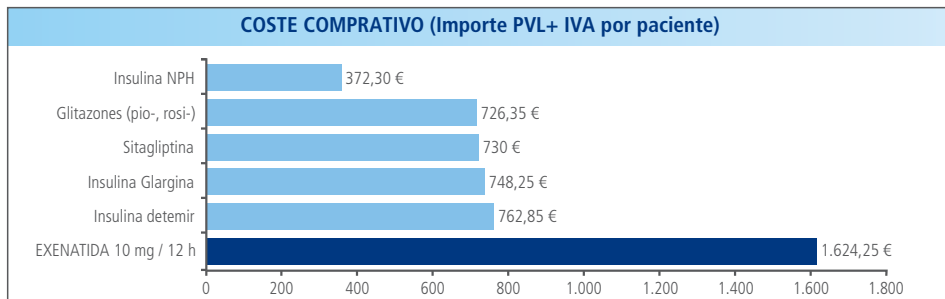
Se ha evaluado la eficacia de asociar exenatida frente a placebo (3 ensayos), insulina glargina o insulina aspart bifásica, en sujetos que no lograban un control adecuado de su glucemia pese a tratamiento con metformina y/o sulfonilurea. En otro ensayo frente a placebo, los sujetos recibían una glitazona (\pm metformina). Todos los ensayos se realizaron sobre poblaciones obesas (media de IMC >30 kg/m²).

Exenatida ha demostrado ser más eficaz que placebo para reducir la glucemia en ayunas y la HbA1c (reducción media de 1%) y para elevar el porcentaje de sujetos que alcanzan un valor $\leq 7\%$ de HbA1c. **Exenatida no fue inferior a insulina para las 2 últimas variables y controló mejor la glucemia postprandial.** Exenatida provoca descenso de peso, que es más llamativo cuando se compara con el incremento ponderal provocado por la insulina. Un metanálisis confirma estos resultados y encuentra que la diferencia de peso entre los sujetos que reciben exenatida y los tratados con insulina es de -4,76 kg (IC95% - 3,5 a - 6).

SEGURIDAD (efectos adversos, contraindicaciones, precauciones e interacciones)

Exenatida puede provocar náuseas (en más del 50% de los pacientes), vómitos o diarrea. Provoca la misma incidencia global de hipoglucemias que la insulina, pero con menos episodios nocturnos; el riesgo de hipoglucemia es mayor cuando se usa junto a una sulfonilurea. Se han notificado varios casos de **pancreatitis** -con dos muertes- aunque la incidencia es muy baja (0,27 por 1.000 pacientes-año) y la causalidad todavía no está clara.

Exenatida no debe usarse en insuficiencia renal grave (ClCr<30 mL/min) y se debe tener precaución en caso de que exista riesgo de deshidratación (vómitos, diuréticos, etc), ya que se han notificado casos de deterioro de la función renal y empeoramiento de la nefropatía diabética. Por su condición de péptido, la mayoría de pacientes (67%) desarrollan anticuerpos anti-exenatida, aunque por ahora no se ha confirmado que se asocien a una reducción relevante de su eficacia ni a un aumento de toxicidad.



Fuente: GAIA-IB. Sistema de Información de la Prestación Farmacéutica. Catálogo Corporativo ib-salut, octubre de 2008.

Lugar en terapéutica

Exenatida es una nueva alternativa para el tratamiento de la diabetes tipo 2, cuando la terapia con uno o dos antidiabéticos orales no consiga un control glucémico adecuado. Su eficacia es similar a la de asociar una insulina 'basal' (glargina) o dos dosis diarias de insulina aspart mezclada con NPH, con igual incidencia de hipoglucemias totales, pero menos episodios nocturnos.

Como principales ventajas, exenatida permite controlar mejor la glucemia postprandial, provoca un descenso de peso y no requiere controles diarios de glucemia. Como inconvenientes, el techo de su efecto es más bajo que el de insulina, no hay datos de eficacia en variables de morbimortalidad y su perfil de seguridad plantea muchas incertidumbres. Tampoco evita la necesidad de pincharse 2 veces al día y su coste es muy elevado (1.624 €/año).

Por todo ello, en sujetos que no respondan adecuadamente a los antidiabéticos orales, **la insulina sigue siendo la alternativa de elección**. Sin embargo, no debe ignorarse la ventaja que puede representar exenatida en aquellos casos concretos en los que la obesidad pueda ser un problema limitante para la insulinización.

Autor: Francisco Campoamor Landín (farmacólogo clínico, Hospital Universitario Son Dureta)
Revisores: Mar Crespi Monjo (farmacéutica del Hospital Universitario Son Dureta),
María Adrover Rigo (farmacéutica de la Residencia Sociosanitaria La Bonanova)
Comisión de Evaluación de Medicamentos del ib-salut

Bibliografía

1. Ficha técnica de Byetta[®]. EMEA. Accesible en: <www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/byetta/H-698-PI-es.pdf>.
2. Amori RE, et al. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. JAMA 2007;298:194-206.
3. Madsbad S, et al. Glucagon-like peptide receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of diabetes: a review of clinical trials. Curr Op Clin Nutr Metab Care 2008;11:491-9.
4. Prescrire Redaction. Exénatide (Byetta[®]). Diabète de type 2: pour quelques patients en surpoids. Rev Prescr 2007;27:485-9.
5. Reutens AT. Incretin mimetics and enhancers: clinical applications. Aust Prescr 2008;31:104-8.

El Comprimido es una publicación dirigida a los profesionales sanitarios del ib-salut con la finalidad de ofrecer información objetiva sobre medicamentos y farmacoterapia.
 Edita: Servei de Salut de les Illes Balears. C/Reina Escalaramunda 9, 07003 Palma de Mallorca. Telf: 971 17 56 16.
Los diferentes números del boletín pueden consultarse en: <http://www.elcomprimido.com>