

El Comprimido

PROGRAMA
INFORMED

Depòsit Legal PM-2460-2007

ISSN 1988-4184

IB-SALUT

Servei de Salut de les Illes Balears

ÍNDEX

EDITORIAL..... 1

ÀCID ZOLEDRÒNIC INTRAVENÓS
PER A L'OSTEOPOROSI.....2

TRACTAMENT FARMACOLÒGIC
DEL GLAUCOMA CRÒNIC
D'ANGLE OBERT5

PREGABALINA EN DOLOR
NEUROPÀTIC.....11

EDITORIAL

LA IMPORTÀNCIA DE CONÈIXER ELS RISCS DELS MEDICAMENTS

“És segur el medicament X?” Contestar **sí** o **no** és difícil.

Tots els medicaments tenen riscos, fins i tot emprant-los correctament. La seva seguretat és relativa: depèn de qui l'ha de prendre, de per a què l'ha de prendre (el benefici ha de superar el risc) i de si hi ha alternatives terapèutiques. A més, el coneixement sobre els riscos varia amb el temps.

Si s'autoritza la comercialització d'un fàrmac és perquè, amb la informació disponible, és raonablement segur per a l'ús recomanat. Però en el moment de sortir al mercat, aquesta informació és limitada: els assaigs clínics ofereixen dades d'un nombre petit de pacients seleccionats i només durant el temps que dura l'estudi; per això no es detecten les reaccions adverses a medicaments (RAM) que es produeixen a llarg termini ni les que tenen una incidència baixa ni, per descomptat, les que afecten grups de pacients no inclosos en els estudis.

Quan l'ús d'un medicament determinat s'estengui en el temps, en nombre de persones i en condicions reals d'ús, ¿en tindrem més dades sobre la seguretat? En bona part, dependrà de nosaltres, és a dir, de la notificació espontània de sospites de RAM. La coneguda targeta groga (<http://portalsalut.caib.es/psalutfront/subarea?idSubArea=38986>) és el mitjà pel qual tots els professionals sanitaris podem notificar (i tenim l'obligació de fer-ho segons el Reial decret 1344/2007) al centre autonòmic de farmacovigilància les sospites de RAM. Cal prioritzar-ne les greus, les inesperades i les relacionades amb medicaments nous -comercialitzats en els darrers cinc anys-, identificats actualment mitjançant un triangle groc. ▲

La Direcció General de Farmàcia i el Servei de Salut de les Illes Balears treballen per incorporar a la història clínica informatitzada un mòdul per notificar electrònicament les sospites de RAM. Amb això confiam que els professionals sanitaris tinguin a l'abast una eina útil i fàcil d'emprar, en benefici de tota la comunitat.

Comitè Editorial

COMITÈ EDITORIAL

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

IMATGE DEL MES



La clau de l'èxit és el
coneixement del valor de les coses

John Boyle O'Reilly

ÀCID ZOLEDRÒNIC INTRAVENÓS PER A L'OSTEOPOROSI: LA INCORPORACIÓ D'UNA MALALTIA DE L'ATENCIÓ PRIMÀRIA A UN NOU NIVELL ASSISTENCIAL

L'osteoporosi és un problema de salut que, en el nostre medi, consumeix una gran quantitat de recursos assistencials, a causa principalment de les fractures per fragilitat i la morbimortalitat que comporten.

S'estima que a les Illes Balears hi ha 8.100 pacients tractats amb bifosfonats orals, que es consideren d'elecció quan està indicat el tractament farmacològic contra l'osteoporosi. L'alendronat i el risedronat presenten evidències d'eficàcia basada en resultats clínics; l'alendronat en administració setmanal és el més coste-efectiu i el recomanat en la *Guia farmacoterapèutica internivells de les Illes Balears*. Recentment s'ha comercialitzat l'àcid zoledrònic (AZ) (*Aclasta*[®]), que és d'ús hospitalari i la dosi recomanada és de 5 mg en perfusió intravenosa una vegada l'any.

Àcid zoledrònic intravenós: quin és el seu lloc en la terapèutica?

La indicació d'AZ està aprovada en el tractament contra l'osteoporosi en dones postmenopàusiques i en homes amb risc alt de fractura, inclosa la fractura de maluc per un traumatisme recent d'impacte baix, i també contra l'osteoporosi induïda per glucocorticoides.

No es disposa d'assaigs clínics que comparin directament l'AZ amb altres bifosfonats i que, alhora, mesurin variables clíniques rellevants. Tanmateix, mitjançant evidències indirectes i estudis directes amb variables intermèdies es pot considerar que l'AZ presenta una **eficàcia equivalent als bifosfonats orals** en el tractament contra l'osteoporosi^{3,4}. Els dos assaigs clínics principals sobre el tractament contra l'osteoporosi s'han fet amb placebo. En l'assaig amb dones postmenopàusiques es va obtenir una reducció absoluta de l'1,05% de la incidència de fractures de maluc, mentre que en l'assaig en què es va administrar AZ després de la reparació d'una fractura de maluc⁵ la reducció de fractures no vertebrals va ser del 3,3%⁶.

D'altra banda, el cost anual directe de l'AZ és un 18% superior al de l'alendronat; però també cal tenir en compte els recursos addicionals, com el suport assistencial per al seguiment del pacient i els llocs a l'hospital de dia per a l'administració de la infusió.

L'àcid zoledrònic simplifica el règim terapèutic de l'osteoporosi?

La promoció comercial es basa en la suposició de que la disminució del nombre d'administracions milloraria l'adherència al tractament i evitaria alguns dels efectes secundaris digestius associats a la via oral.

L'adherència al tractament és un problema important, ja que alguns estudis mostren que menys de la meitat dels pacients als quals es prescriu medicació contra l'osteoporosi continuen complint el tractament al cap d'un any^{7, 8}. El règim posològic anual de l'àcid zoledrònic facilita l'adherència al tractament amb bifosfonats, no obstant això, no elimina la necessitat d'administrar altres medicaments per abordar adequadament l'osteoporosi, com ara els suplementos orals diaris de calci i de vitamina D. Per tant, l'adherència al tractament no pot ser un criteri absolut que justifiqui l'elecció. Les avaluacions fetes per les comissions de farmàcia i terapèutica dels hospitals de les Illes Balears^{3,9} conclouen que l'AZ estaria indicat com a alternativa per als pacients que no tolerin o tinguin contraindicats els bifosfonats administrats per la via oral.

El seu perfil de seguretat és diferent al dels bifosfonats orals?

Les reaccions adverses (RA) relacionades més sovint amb els bifosfonats orals es produeixen a **nivell digestiu** (nàusees, dolor abdominal, dispèpsia, disfàgia, gastritis). Aquestes RA gastrointestinals es relacionen amb l'abandonament del tractament, però alguns estudis han demostrat que presenten una incidència similar amb bifosfonats orals i placebo. **Les esofagitis i les erosions esofàgiques** són menys freqüents, encara que poden ser greus i es produeixen principalment quan l'administració és inadequada i no es manté la posició vertical durant 30-60 minuts després de l'administració. L'AZ no presenta aquest risc, per la qual cosa podria ser una alternativa per als pacients que presentin esofagitis després de l'administració de bifosfonats orals¹⁰.

Les reaccions adverses més freqüents amb relació a l'àcid zoledrònic són símptomes gripals, febre, miàlgies i artràlgies en els tres primers dies posteriors a la infusió. Usualment les presenten un terç dels pacients i es poden pal·liar administrant paracetamol. Aquesta **síndrome pseudogripal** també s'ha descrit -encara que amb una freqüència menor- amb l'ús de bifosfonats orals, sobretot al començament del tractament¹⁰.

La RA més greu descrita amb relació a l'AZ és la **disfunció renal**, generalment reversible. Segons la recomanació de la fitxa tècnica, l'AZ no s'ha d'emprar quan el ClCr < 35 ml/min. Cal monitoritzar la funció renal, assegurar una hidratació adequada abans de la infusió i que la durada sigui de 15 minuts, com a mínim. Recentment, l'Agència Americana de Medicaments i Aliments (FDA) ha comunicat 24 casos d'insuficiència renal aguda, 18 dels quals varen requerir hospitalització i set varen morir¹¹.

L'AZ s'ha associat amb un major risc de **fibril·lació auricular** basant-se en l'assaig clínic Horizon PFT⁵. Aquest efecte no s'ha vist en altres assaigs amb AZ i no està ben definit si hi contribueix. Alguns estudis també atribueixen aquest risc a l'alendronat i al risedronat, igualment sense una relació definida clarament¹⁰ però que es podria associar a un efecte de classe¹².

L'**osteonecrosi de mandíbula** és una RA associada a l'administració de dosis altes d'AZ en processos oncològics, amb incidències entre l'1% i el 12%. En els assaigs clínics sobre l'osteoporosi no s'ha detectat, però no es pot descartar fins que no es disposi de dades més àmplies del període posterior a la comercialització. Respecte als bifosfonats orals, s'ha comunicat que la incidència pot ser de menys d'un cas per cada 10.000-100.000 persones per any d'exposició^{10, 13}. Altres estudis assenyalen incidències inferiors al 0,1%. Ja que el risc de patir osteonecrosi està relacionat amb la dosi acumulada, la incidència pot ser major en el futur si augmenta el nombre de persones exposades de manera prolongada als bifosfonats¹⁴. A pesar que l'evidència d'una relació causal directa és molt feble¹³, als Estats Units actualment hi ha processos judicials oberts que impliquen l'alendronat d'administració setmanal.

En general, es recomana mantenir una bona higiene bucodental, fer-se revisions periòdiques i, si el pacient requereix alguna intervenció odontològica, fer-la abans de l'administració. En la nota publicada recentment per l'AEMPS s'exposen molt detalladament les precaucions i les mesures preventives recomanades¹⁴.

Altres RA descrites són la hipocalcèmia transitòria -més freqüent amb l'administració d'AZ per la via parenteral- i la possibilitat paradoxal de disminució de la reparació de microfractures òssies i de producció de fractures atípiques.

L'AZ, com tot medicament recent comercialitzat, necessita experiència d'ús per determinar-ne la seguretat a llarg termini i confirmar si el perfil global entre el risc i el benefici és similar al d'altres bifosfonats d'eficàcia clínica demostrada. De fet, a mesura que hi ha més població exposada i durant més temps als bifosfonats -tant orals com parenterals- van apareixent problemes de seguretat. Per això, segons les revisions més recents, hem d'estar atents a valorar-ne la indicació de manera molt més selectiva¹².

Osteoporosi: una malaltia d'atenció primària?

El tractament i el seguiment dels pacients amb osteoporosi es duen a terme majoritàriament des de l'atenció primària. No obstant això, actualment sembla estar entrant en la senda d'altres malalties per a les quals es requereix intensificar la sempre necessària coordinació entre els nivells assistencials.

Les alternatives terapèutiques amb l'àcid zoledrònic poden beneficiar un grup de pacients seleccionats sempre que s'apliquin amb garanties de seguretat. Per això es requereix que la prescripció i el seguiment no vagin per camins independents. Cal establir un circuit de comunicació per tal d'evitar la duplictat terapèutica, és a dir, que es prescriuï AZ intravenós en l'àmbit hospitalari i un altre bifosfonat oral en atenció primària. D'altra banda, és molt important assegurar l'administració de suplementos adequats de calci i de vitamina D i prescriure-los com a part del tractament contra l'osteoporosi.

L'aparició dels bifosfonats parenterals i la prevista comercialització d'una nova generació de fàrmacs biològics per al tractament contra l'osteoporosi (com el denosumab)¹⁵ fan cada vegada més necessària aquesta coordinació respecte d'una entitat clínica amb una prevalença tan alta. L'accés compartit entre l'atenció especialitzada i l'atenció primària a una història de salut única i l'elaboració de protocols terapèutics internivells són dos dels punts bàsics per assegurar la continuïtat i la qualitat de l'atenció al pacient.

Francesc Puigventós Latorre.

Servei de Farmàcia de l'Hospital Universitari Son Dureta

Laura Álvarez Arroyo i Raquel Rodríguez Rincón.

Farmacèutiques d'atenció primària del sector Ponent, Hospital Universitari Son Dureta

BIBLIOGRAFIA

1. Gestor de la Prestación Farmacéutica GAIA-IB: Número de CIPs inclosos a recepta electrònica del ib-salut del 05/2008 a 05/2009.
2. Calvo C (coord) et al: Tractament farmacològic de l'osteoporosi primària posmenopàusica. En Guia Farmacoterapèutica interniveles de las Islas Baleares. Abril-juny 2009. <http://www.elcomprimido.com/GFIB/osteoporosis.htm> (consultat el 27/09/2009).
3. Hernández RG, Puigventós F. Àcido zoledrònico. Informe para la comisi3n de farmacia y terapèutica del H.U. Son Dureta. 24-11-2008. http://www.elcomprimido.com/FARHSD/EVALZOLEDRONATO_OSTEOPOROSIS92.doc (consultat el 27/09/2009).
4. Zoledronic acid for osteoporosis. Rational Assessment of Drugs and Research - RADAR. March 2009. National Prescribing Service Limited. En: http://www.nps.org.au/health_professionals/publications/nps_radar/current/april_2009/zoledronic_acid (consultat el 27/09/2009).
5. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 2007;356:1809-22.
6. Lyles KW, Col3n-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF et al. Zoledronic Acid and Clinical Fractures and Mortality after Hip Fracture. N Engl J Med 2007, 357:1799-809.
7. Siris ES, Selby PL, Saag KG, Borgstr3m F, Herings RM, Silverman SL. Impact of osteoporosis treatment adherence on fracture rates in North America and Europe. Am J Med 2009;122 (Suppl 2): S3-S13.
8. Bri3sacher BA, Andrade SE, Fouayzi H, Chan KA. Comparison of drug adherence rates among BA patients with seven different medical conditions. Pharmacotherapy 2008;28:437-43.
9. Calder3n B. Zoledr3nico en la osteoporosis posmenopàusica. Informe para la Comisi3n de Farmacia y Terapèutica del H Son LLàtzer. 08-12-2008 http://genesis.sefh.es/Documents/Zoledronico%20en%20Osteoporosis_HSL_1208.pdf (consultat el 27/09/2009).
10. Kennel KA, Drake MT. Adverse effects of bisphosphonates: Implications for osteoporosis management. Mayo Clin Proc 2009;84:632-8.
11. FDA: Zoledronic acid for osteoporosis. Renal impairment and acute renal failure. Drug Safety Newsletter. 2009;2:13-5.
12. An3nimo. Bifosfonatos, una relaci3n beneficio riesgo dudosa. Butlletí Groc, 2009. 22 (3): 9-12.
13. Khan AA, Sandor GKB, Morrison AD, Alsalhi A, Amin F, Peters E et al. Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. J Rheumatol 2009;36:478-90.
14. AEMPS. Comunicaci3n de riesgos de medicamentos: Recomendaciones para la prevenci3n de la osteonecrosis de maxilar asociada al tratamiento de bifosfonatos. Ref 2009/10. 25 Sep 2009. En: http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/NI_2009-10_bifosfonatos.htm (consultat el 27/09/2009).
15. Khosla S: Increasing options for the treatment of osteoporosis. N Eng J Med 2009;361:818-20.

TRACTAMENT FARMACOLÒGIC DEL GLAUCOMA CRÒNIC D'ANGLE OBERT

L'Acadèmia Americana d'Oftalmologia¹ defineix el **glaucoma primari d'angle obert (GPAA)** com una malaltia crònica que afecta els adults, generalment bilateral i caracteritzada per les troballes següents: afectació del nervi òptic i alteracions en el camp visual amb un angle de la cambra anterior normal o obert i en absència de causes secundàries de glaucoma d'angle obert.

El GPAA és el tipus de glaucoma més prevalent i la segona causa de ceguesa irreversible al món, per darrere de la retinopatia diabètica². La prevalença és del 2,1 % en la població major de 40 anys² i del 10 % en majors de 74 anys³. És més freqüent en la raça negra (7-9 %) i en homes (OR 1,37, IC 95 % 1,22-1,53)⁴.

La seva etiologia és multifactorial i es caracteritza per la pèrdua progressiva de les cèl·lules ganglionars de la retina, la qual cosa produeix ceguesa si no es tracta. No se sap quina és exactament la fisiopatologia del glaucoma. Es postulen dues teories: la mecànica, segons la qual el dany en el nervi òptic es produeix a causa de la compressió directa de l'axó neuronal, i la vascular, que defensa la isquèmia arterial com a causa de la mort cel·lular. Els factors de risc majors per desenvolupar glaucoma són la **pressió intraocular (PIO)** alta, l'edat avançada, la raça negra i els antecedents familiars de glaucoma². Altres factors de risc descrits són la pressió arterial diastòlica baixa, la malaltia cardiovascular, la miopia, l'hipotiroïdisme i la diabetis *mellitus*⁵. Els nivells alts d'anticossos anticardiolipina també s'han relacionat amb aquesta malaltia⁶.

La **hipertensió intraocular** és l'elevació de la PIO per damunt de 21 mm Hg sense indicis de glaucoma. La prevalença en la població és del 5-10 %².

Un pacient pot ser classificat com **amb sospita de GPAA** quan el nervi òptic és suggestiu de GPAA amb un camp visual normal o bé si hi ha un defecte campimètric amb un nervi òptic aparentment sa.

COM DIAGNOSTIQUEM EL GLAUCOMA?...

Per detectar l'alteració del camp visual que ocasiona el glaucoma cal fer una campimetria. Actualment hi ha altres proves diagnòstiques, anomenades morfològiques, com la Tomografia Retinal de Heidelberg, la Tomografia de Coherència Òptica i la Polarimetria Làser d'Escàner (GDx), que mesuren les alteracions de la papil·la i de la capa de fibres nervioses. Aquestes proves són capaces de detectar una alteració glaucomatosa anys abans que tinguin repercussió campimètrica, però amb una sensibilitat del 60 % i una especificitat del 95 %⁷.

... I LA PRESSIÓ INTRAOCULAR?

Una PIO alta (> 22 mm Hg) no implica el diagnòstic de GPAA, ja que un de cada tres casos amb afectació del camp visual presenta una tensió ocular normal; és l'anomenat **glaucoma de tensió normal**. Per això, si s'establís el punt de tall de PIO en < 21 mm Hg, la sensibilitat per diagnosticar el GPAA seria baixa (47,1 %), mentre que l'especificitat assoliria el 90 %⁸.

Per mesurar la PIO hi ha diversos mètodes, el més acceptat dels quals és la tonometria d'aplanament de Goldmann. La precisió d'aquesta tècnica depèn del gruix i de les característiques elàstiques de la còrnia: si és prima, s'infravalora la PIO; si és gruixuda, passa el contrari. Per això, els resultats de la tonometria d'aplanament s'han de complementar mesurant el gruix del centre de la còrnia amb una paquimetria.

Les opcions terapèutiques del GPAA són el tractament farmacològic, la trabeculoplastia amb làser i la trabeculectomia.

TRACTAMENT FARMACOLÒGIC DEL GPAA

Actualment, s'ha demostrat que l'única opció efectiva per preservar la funció visual dels pacients amb glaucoma és disminuir la PIO⁹; com més precoçment s'instauri aquesta mesura, més eficaç serà¹⁰. Tant el diagnòstic com la indicació i l'elecció del tractament els ha de fer un oftalmòleg.

1. TRACTAMENT TÒPIC

És la via principal d'administració del tractament farmacològic i la que ha demostrat que prevé els defectes del camp visual (OR 0,48, IC 95 % 0,28-0,82)¹¹. Els fàrmacs considerats de primera línia són els beta-blocadors i els anàlegs de les prostaglandines, mentre que els altres grups farmacològics es consideren de segona elecció.

Primera línia

1.1 Beta-blocadors: S'agrupen en dues categories: els no selectius (timolol, carteolol, levobunolol) i els beta1-selectius (betaxolol). **Mecanisme d'acció.** Redueixen la producció de l'humor aquós pel cos ciliar. **Eficàcia.** Disminueixen la PIO entre un 20 % i un 27 %¹². Són els únics que han demostrat que redueixen la progressió del defecte del camp visual (NNT de 25)⁹, tot i que no s'han evidenciat diferències entre els diferents beta-blocadors en la reducció de l'afectació del camp visual ni en la disminució de la PIO¹³. **Seguretat.** Redueixen la secreció lacrimal, que provoca irritació conjuntival, coïssor i llagremeig. Els no selectius estan contraindicats per a pacients amb MPOC, asma, insuficiència cardíaca no controlada, bradicàrdia sinusal i blocatge cardíac. Els abandonaments a causa dels efectes adversos dels blocadors són similars als abandonaments del placebo, tot i que menys amb el betaxolol que amb el timolol⁹. **Posologia.** Els beta-blocadors s'administren dues vegades al dia, excepte el levobunolol i els gels de timolol, que requereixen només una dosi diària.

1.2 Anàlegs de les prostaglandines: Els fàrmacs comercialitzats són el latanoprost, el bimatoprost, el travaprost i el trafluprost. **Mecanisme d'acció.** Augmenten el drenatge de l'humor aquós a través de la via uveoescleral. **Eficàcia.** Redueixen la PIO en més d'un 30 % i són lleugerament més efectius que els beta-blocadors (diferències entre 1,0 i 1,5 mm Hg)¹². Els diferents anàlegs no presenten diferències en l'efecte hipotensor¹³. **Seguretat.** Els efectes secundaris més importants es produeixen localment, com ara l'enfosquiment de l'iris (irreversible), l'augment del gruix i de la llargada de les pestanyes, la hipertricosi malar, la hiperèmia conjuntival, la blefaritis i el dolor ocular. Els efectes sistèmics són poc freqüents. **Posologia.** Una dosi diària.

Segona línia

1.3 Inhibidors de l'anhidrasa carbònica: Els fàrmacs disponibles són la dorzolamida i la brinzolamida. Estan més indicats com a teràpia coadjuvant que com a monoteràpia. **Mecanisme d'acció.** Disminueixen la secreció de l'humor aquós. **Eficàcia.** L'efecte hipotensor varia entre el 15 % i el 20 %¹². **Seguretat.** Els efectes adversos poden ser sistèmics (alteracions del gust, nàusees, fatiga, cefalees, boca seca) o locals (queratitis, irritació, visió borrosa). **Posologia.** En teràpia combinada s'administren cada 12 hores, mentre que en monoteràpia s'han d'administrar cada 8 hores.

1.4 Simpaticomimètics: Els més emprats són els agonistes alfa-2 selectius: l'apraclonidina, la brimonidina i la clonidina. L'apraclonidina s'empra només en intervals curts de temps, ja que la ràpida disminució de l'efecte impedeix emprar-la en el tractament del GPAA. La brimonidina és la més emprada a causa del més bon perfil de seguretat, tant en monoteràpia -quan els fàrmacs de primera línia estan contraindicats- com en teràpia combinada. Els no selectius (l'epinefrina i la dipivefrina) són menys emprats a causa dels efectes secundaris. **Mecanisme d'acció.** Inicialment redueixen la secreció de l'humor aquós i posteriorment en faciliten el drenatge. **Eficàcia.** Disminueixen la PIO de manera similar als beta-blocadors (25 %)¹², però menys que els anàlegs de les prostaglandines¹⁴. **Seguretat.** La brimonidina produeix menys taquiflàxia i efectes adversos locals que la resta. La lipofília d'aquests fàrmacs fa que puguin superar la barrera hematoencefàlica, per la qual cosa estan contraindicats per a infants petits i per a pacients tractats amb IMAOS. **Posologia.** S'administren cada 12 hores.

1.5 Parasimpaticomimètics: La pilocarpina tòpica (0,5-4 %) actua directament sobre el múscul ciliar i facilita la sortida de l'humor aquós. El seu paper en el tractament del glaucoma ha perdut força, no tant pels efectes secundaris com per la limitada eficàcia.

1.6 Combinacions de fàrmacs tòpics: Es comercialitzen diverses combinacions de timolol amb un inhibidor de l'anhidrasa carbònica, amb un simpaticomimètic o amb un anàleg de les prostaglandines en un mateix col·liri. No hi ha proves que una de les combinacions sigui superior a les altres. Aquesta opció terapèutica permet simplificar les pautes i reduir l'administració de conservants en la superfície ocular. Tanmateix, aquest possible avantatge no s'ha traduït en una major eficàcia en la reducció de la PIO quan es compara amb l'administració dels fàrmacs per separat¹⁵, tot i que sí per reduir la hiperèmia conjuntival secundària en el tractament tòpic¹⁶. L'inconvenient principal és la manca d'un col·liri associat que no contingui un beta-blocador, la qual cosa limita l'ús d'aquestes combinacions.

Taula 1. Principi actiu i nom comercial del tractament tòpic del GPAA.

Beta-blocadors	Anàlegs de les prostaglandines
<p>BETAXOLOL Betaxolol Alcon® 0,5% Betoptic® suspensió 0,25%</p> <p>CARTEOLOL Arteptic® 2% Elebloc® 1% i 2% Mikelan oftàlmic® 1% i 2%</p> <p>LEVOBUNOLOL Betagan® 0,5%</p> <p>TIMOLOL Cusimolol® 0,25% i 0,5% Timofol® 0,25% i 0,5% Timogel® 0,1%, flascó multidosis i envàs monodosis Timolol® Sandoz 0,25% i 0,5%</p>	<p>BIMATOPROST - Lumigan® 0,3%</p> <p>LATANOPROST - Xalatan® 0,005%</p> <p>TRAVOPROST - Travatan® 0,004%</p> <p>TAFLUPROST - Taflotan®, envàs monodosis</p>
	Inhibidors de l'anhidrasa carbònica
	<p>BRINZOLAMIDA - Azopt® 1%</p> <p>DORZOLAMIDA - Trusopt® 2%</p>
Parasimpaticomimètics	Simpaticomimètics
<p>PILOCARPINA</p> <p>Colircusí Pilocarpina® 2%</p> <p>Isopto Carpina® 1%</p>	<p>APRACLONIDINA - Iopimax® 0,5%</p> <p>BRIMONIDINA - Alphagan® 0,2%</p> <p>CLONIDINA - Isoglaucan® 0,125%</p>
Combinacions de fàrmacs	
<p>TIMOLOL + BRIMONIDINA - Combigan®</p> <p>TIMOLOL + DORZOLAMIDA - Cosopt®</p> <p>TIMOLOL + BRINZOLAMIDA - Azarga®</p>	<p>TIMOLOL + TRAVOPROST - Duotrav®</p> <p>TIMOLOL + BIMATOPROST - Ganfort®</p> <p>TIMOLOL + LATANOPROST - Xalacom®</p>

Font: Catàleg Corporatiu de Medicaments de l'Ib-salut (juny de 2009).

2. TRACTAMENT ORAL

L'acetazolamida és un inhibidor de l'anhidrasa carbònica que redueix la formació de l'humor aquós. L'ús per la via oral només es recomana quan la teràpia tòpica no és efectiva o factible a causa dels importants efectes adversos: parestèsies, litiasi renal, depressió, acidosi metabòlica, desequilibri electrolític i tots els efectes no volguts dels derivats de les sulfamides, com ara l'anafilaxi i l'eritema multiforme. No es recomana emprar-lo en cas d'afecció hepàtica o renal, insuficiència suprarenal, acidosi hiperclorèmica i qualsevol hiponatrèmia o hipopotassèmia.

ÉS BO EL COMPLIMENT TERAPÈUTIC AMB AQUESTS MEDICAMENTS?

El tractament del GPAA es caracteritza per un compliment baix, degut al fet que és una malaltia asimptomàtica. Un estudi va mostrar que un de cada quatre pacients no va complir el tractament quan la posologia era de quatre vegades al dia i que un de cada cinc no ho va fer quan la pauta era de dues vegades al dia¹⁷. En una altra revisió¹⁸, l'adherència al tractament va ser inferior al 50 % al cap d'un any de seguiment. Hi va haver diferències entre fàrmacs: el tractament amb anàlegs de les prostaglandines va ser el que va tenir la major taxa de compliment terapèutic.

S'ha comprovat que simplificar la pauta de tractament, fer recordatoris o individualitzar l'educació als pacients millora l'adherència al tractament hipotensor¹⁹. En aquesta tasca, el metge de família hi juga un paper clau, tant en el seguiment de les reaccions adverses com en el de l'adherència i el compliment terapèutic.

QUINS FÀRMACS ORALS S'HAN D'EVITAR EN EL TRACTAMENT DEL GPAA?

El tractament amb corticoides inhalats i nasals està associat a un major risc d'increment de la PIO i a desenvolupar glaucoma primari d'angle obert²⁰. En persones ancianes, el tractament crònic amb corticoides orals durant almenys dues setmanes també incrementa el risc de desenvolupar glaucoma; aquest augment és dependent de la dosi i de la durada del tractament²¹. Tanmateix, els fàrmacs amb efecte anticolinèrgic sistèmic -per exemple, els antidepressius- són segurs per als pacients amb GPAA tractats, però no per als pacients amb un angle estret, ja que pot desencadenar un glaucoma agut.

RECOMANACIONS GENERALS SOBRE EL TRACTAMENT FARMACOLÒGIC DE LA HTO AMB SOSPITA DE GPAA I DEL GPAA ESTABLERT, SEGONS LA GUIA NICE²²

En la recent guia NICE sobre el diagnòstic i el tractament del GPAA establert i de la HTO amb sospita de GPAA, es fan les recomanacions següents sobre el tractament farmacològic:

- Els beta-blocadors i els anàlegs de les prostaglandines són el tractament d'elecció. Si un fàrmac no és efectiu, s'ha de canviar per un altre de l'altre grup farmacològic.
- Si es dona intolerància o no es redueix el risc de progressió del glaucoma amb un fàrmac dels grups anteriors, s'oferirà un tractament alternatiu en combinació amb algun dels altres grups terapèutics.
- Només s'oferiran col·liris lliures de conservants als pacients amb al·lèrgia a aquests i amb GPAA o alt risc de progressió del GPAA.
- Quan la teràpia farmacològica no sigui efectiva, s'ha de recórrer a altres opcions, com la trabeculoplastia amb làser i la trabeculectomia (cirurgia filtrant).

En els casos de HTO amb sospita de GPAA, ¿quan s'ha d'iniciar el tractament?

En aquests casos, l'inici del tractament s'ha de basar en el risc de progressió a GPAA, segons el gruix corneal, la PIO i l'edat (taula 2):

Taula 2. Criteris per iniciar el tractament farmacològic de la hipertensió intraocular amb sospita de GPAA.

Gruix corneal	>590 µm		555-590 µm		<555 µm		qualsevol
	>21-25	>25-32	>21-25	>25-32	>21-25	>25-32	
PIO	>21-25	>25-32	>21-25	>25-32	>21-25	>25-32	>32
Edat	qualsevol		<60 anys*		<65 anys*	<80 anys*	qualsevol
Tractament farmacològic	No	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí

(*) L'oftalmòleg n'ha de valorar la retirada només si la visió és normal i el tractament és preventiu.
Font: Guia NICE 2009.

I en el cas del GPAA establert?

El tractament s'ha d'iniciar sempre en el moment del diagnòstic i amb un anàleg de les prostaglandines o amb un beta-blocador.

QUIN ÉS EL COST DEL TRACTAMENT DEL GLAUCOMA?

El darrer any, la despesa global del tractament del glaucoma en el Servei de Salut de les Illes Balears (prescripció amb recepta, del maig de 2008 al maig de 2009) va ser de 3,7 milions d'euros. La major despesa va correspondre als anàlegs de les prostaglandines (44,37 %), tot i que els beta-blocadors varen ser els més prescrits pel que fa al nombre d'envasos (47,5 %). Malgrat la diferència de preu, segons la Guia NICE els anàlegs de les prostaglandines són més cost-efectius que els beta-blocadors per a qualsevol estadi del GPAA²².

RESUMIM...

- La hipertensió ocular és un factor de risc més per al desenvolupament del glaucoma crònic d'angle obert (GPAA).
- La decisió de tractar l'ha de prendre l'**oftalmòleg** de manera individualitzada per a cada pacient, basant-se en els factors de risc, en els valors de la PIO, en l'afectació del camp visual i en les proves estructurals del nervi òptic.
- La millor estratègia terapèutica per reduir les complicacions del glaucoma és reduir la PIO.
- El tractament tòpic d'elecció són els beta-blocadors i els anàlegs de les prostaglandines.
- Els efectes sistèmics dels col·liris beta-blocadors són rellevants i estan contraindicats per a pacients asmàtics, amb MPOC i si existeixen blocatges cardíacs.
- Simplificar la posologia i individualitzar el consell millora l'adherència al tractament tòpic.
- El **metge de família** pot jugar un paper important en el seguiment del tractament, principalment en la detecció d'efectes adversos i en la millora del compliment.

Josep M. Coll Benejam,
metge de família de l'EAP Verge del Toro (Maó)

Jordi Bosch Valero,
oftalmòleg de l'Hospital General Mateu Orfila (Menorca)

BIBLIOGRAFIA

1. American Academy of Ophthalmology Preferred Practice Patterns Committee Glaucoma Panel. Preferred Practice Patterns. Primary Open-Angle Glaucoma. San Francisco, CA. American Academy of Ophthalmology; 2005.
2. Leske MC Open-Angle Glaucoma-An Epidemiologic Overview. Ophthalmic Epidemiology 2007;14:166-72.
3. Friedman DS, Jampel HD, Muñoz B, West SK. The prevalence of open-angle glaucoma among blacks and whites 73 years and older: the Salisbury Eye Evaluation Glaucoma Study. Arch Ophthalmol 2006;124:1625-30.
4. Rudnicka AR, Mt-Isa S, Owen CG, Cook DG, Ashby D. Variations in Primary Open-Angle Glaucoma Prevalence by Age, Gender, and Race: A Bayesian Meta-Analysis. Invest Ophthalmol Vis Sci Oct 2006;47:4254-61.
5. Ellis, JD, Evans, JM, Ruta, DA, et al. Glaucoma incidence in an unselected cohort of diabetic patients: is diabetes mellitus a risk factor for glaucoma? DARTS/MEMO collaboration. Diabetes Audit and Research in Tayside Study. Medicines Monitoring Unit. Br J Ophthalmol 2000;84:1218-24.
6. Chauhan, BC, Mikelberg, FS, Balaszi, AG, et al. Canadian Glaucoma Study: 2. risk factors for the progression of open-angle glaucoma. Arch Ophthalmol 2008;126:1030-36.
7. Kwartz AJ, Henson DB, Harper RA, Spencer AF, McLeod D. The effectiveness of the Heidelberg Retina Tomograph and laser diagnostic glaucoma scanning system (GDx) in detecting and monitoring glaucoma. Health Technol Assess 2005;9:1-148.

8. Tielsch JM, Katz J, Singh, K, et al. A population-based evaluation of glaucoma screening: the Baltimore Eye Survey. *Am J Epidemiol* 1991;134:1102-10.
9. Vass C, Hirn C, Sycha T, Findl O, Bauer P, Schmetterer L. Intervenciones médicas para el glaucoma de ángulo abierto primario y la hipertensión ocular (Revisió Cochrane traduïda). En: *La Biblioteca Cochrane Plus, número 3*, 2008. Oxford, Update Software Ltd. Disponible en: <www.update-software.com>. (Traduïda de *The Cochrane Library*, Issue . Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
10. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M; Early Manifest Glaucoma Trial Group. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol* 2002;120:1268-79.
11. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Archives of ophthalmology* 2002;120:701-13.
12. Van der Valk R, Webers CA, Schouten JS, Zeegers MP, Hendrikse F, Prins MH. Intraocular pressure-lowering effects of all commonly used glaucoma drugs: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ophthalmology* 2005;112:1177-85.
13. Denis PH, Lafuma A, Khoshnood B, Mimaud V, Berdeaux A. Meta-analysis of topical prostaglandin analogues intra-ocular pressure lowering in glaucoma therapy. *Current Medical Research and Opinion* 2007;2383:601-08.
14. Fung AT, Reid SE, Jones MP, Healy PR, McCluskey PJ, Craig JC. Meta-analysis of randomized controlled trials comparing latanoprost with brimonidine in the treatment of open-angle glaucoma, ocular hypertension or normal-tension glaucoma. *British Journal of Ophthalmology* 2007;91:62-68.
15. Eve J, Higginbotham; Robert Feldman; Michael Stiles; Harvey Dubiner; for the Fixed Combination Investigative Group. Latanoprost and Timolol Combination Therapy vs Monotherapy: One-Year Randomized Trial. *Arch Ophthalmol* 2002;120:915-22.
16. Vinuesa-Silva JM, Vinuesa-Silva I, Pinazo-Durán MD, Soto-Alvarez J, Delgado-Ortega L, Díaz-Cerezo S. Development of conjunctival hyperemia with the use of a fixed combination of latanoprost/timolol: systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2009;84:199-207.
17. Kass MA, Gordon M, Morley RE Jr et al. Compliance with topical timolol treatment. *Am J Ophthalmol* 1987;103:188-193.
18. Schwartz GF, Quigley HA. Adherence and persistence with glaucoma therapy. *Surv Ophthalmol* 2008;53 (Suppl1):S57-68.
19. Gray TA, Orton LC, Henson D, Harper R, Waterman H. Interventions for improving adherence to ocular hypotensive therapy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. num. CD006132. DOI: 10.1002/14651858.CD006132.pub2.
20. Garbe E, LeLorier J, Boivin JF, Suissa S. Inhaled and nasal glucocorticoids and the risks of ocular hypertension or open-angle glaucoma. *JAMA* 1997;277:722-7.
21. Garbe E, LeLorier J, Boivin JF, Suissa S. Risk of ocular hypertension or open-angle glaucoma in elderly patients on oral glucocorticoids. *Lancet* 1997;350:979-82.
22. Glaucoma: diagnosis and management of chronic open angle glaucoma and ocular hypertension. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) <www.nice.org.uk>. Londres: Clinical Guidelines Centre for Acute and Chronic Conditions (NCGACC) [actualitzat 14 abril 2009; citat 27 set. 2009]. Disponible en: <<http://guidance.nice.org.uk/CG85>> (Consulta: 1 oct. 2009).

INFORME D'AVALUACIÓ: Pregabalina en dolor neuropàtic

Lyrice® (càpsules de 25, 75, 150 i 300 mg)

Els estudis amb pregabalina contra el dolor neuropàtic perifèric han mostrat una eficàcia superior al placebo, però no s'han publicat estudis en què es compari amb altres alternatives terapèutiques. En l'únic estudi comparatiu -no publicat- es va mostrar inferior a l'amitriptilina.

Els efectes adversos més freqüents són mareigs i somnolència, generalment dosidependents.

El cost és superior als tractaments amb amitriptilina i gabapentina (trenta-cinc vegades i dues vegades superior, respectivament).

Qualificació: no suposa un avanç terapèutic.

Indicacions aprovades

Tractament del dolor neuropàtic perifèric i central, de les crisis epilèptiques parcials amb generalització secundària o sense i del trastorn d'ansietat generalitzada en adults.

Mecanisme d'acció

La pregabalina és un anàleg de l'àcid γ - aminobutíric (GABA) i està relacionada estructuralment amb la gabapentina. S'uneix a la subunitat auxiliar dels canals de calci voltatge dependents i redueix l'entrada de calci en les terminacions nervioses; com a conseqüència, disminueix l'alliberament de neurotransmissors excitadors.

Posologia

El rang de la dosi habitual oscil·la entre 150 mg/d i 600 mg/d administrats en dues o tres preses, amb aliments o sense. La dosi inicial recomanada contra el dolor neuropàtic és de 150 mg/d. Depenent de la resposta i de la tolerància, se'n pot augmentar la dosi a 300 mg/d després d'un interval de tres a set dies. Si aquesta dosi no és suficient, es pot incrementar fins a un màxim de 600 mg/d després d'un període de set dies. La interrupció del tractament s'ha d'efectuar gradualment durant almenys una setmana.

Farmacocinètica

La biodisponibilitat oral és del 90%. La major part de la dosi s'excreta inalterada amb l'orina. La semivida biològica és de 6,3 hores en els pacients amb funció renal normal.

EFICÀCIA CLÍNICA

S'han publicat vuit assaigs clínics controlats amb placebo (cinc sobre neuropatia diabètica, dos sobre neuràlgia postherpètica i un que inclou ambdues neuropaties). La variable principal d'eficàcia va ser la reducció del dolor al final de l'estudi, mesurada segons una escala numèrica d'11 punts i basada en les anotacions del pacient en el seu diari. En quatre dels assaigs varen ser exclosos els pacients que no havien respost a la gabapentina, amb la qual cosa es podien haver seleccionat pacients que tinguessin més probabilitats de respondre a la pregabalina. En els dos estudis sobre la neuràlgia postherpètica (de vuit setmanes) s'hi varen observar diferències significatives en la disminució del dolor: -1,20 i -1,69 en l'escala numèrica. En els cinc assaigs sobre neuropatia diabètica (de cinc a dotze setmanes), el terme mitjà de disminució del dolor respecte al placebo va ser estadísticament significatiu amb les dosis de 300 mg/d i de 600 mg/d de pregabalina (-1,26 i -1,45, respectivament).

En un estudi publicat només en el *dossier* de l'EMA, es varen comparar 600 mg/d de pregabalina amb 75 mg/d d'amitriptilina i amb placebo: els resultats varen mostrar beneficis significatius només per a l'amitriptilina comparada amb el placebo; en canvi, no es varen observar diferències entre la pregabalina i el placebo.

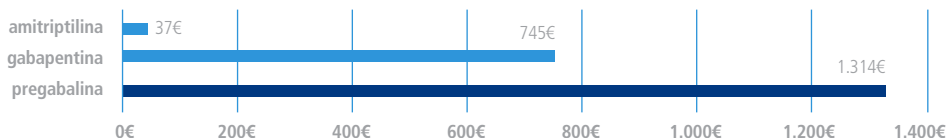
En una metaanàlisi que inclou onze assaigs clínics amb una durada entre cinc i tretze setmanes es varen comparar de manera indirecta la duloxetina, la pregabalina i la gabapentina amb el placebo. Els tres fàrmacs varen ser superiors al placebo en les variables d'eficàcia. En comparar la duloxetina amb la pregabalina, no hi hagué diferències significatives en la reducció del dolor en 24 hores, però sí en la incidència de mareigs, que va ser major amb la pregabalina. En comparar la duloxetina amb la gabapentina, no s'hi varen produir diferències significatives en cap de les variables.

SEGURETAT (efectes adversos, contraindicacions, precaucions i interaccions)

Els efectes adversos més freqüents són mareigs (30%) i somnolència (23%), seguits d'edema perifèric, augment de pes i sequedat de boca (1% - 10%). La limitada durada dels assaigs (de cinc a dotze setmanes) de moment no permet establir-ne la seguretat a llarg termini. Es recomana precaució amb pacients diabètics que guanyin pes durant el tractament amb pregabalina -pot ser necessari ajustar la medicació hipoglucemiant-, amb ancians -pot incrementar-ne les caigudes- i amb pacients que menin o manegin maquinària.

La pregabalina pot potenciar els efectes de l'etanol i del lorazepam; a més, sembla tenir un efecte additiu en l'alteració de la funció cognitiva i motora causada per l'oxicodona.

COST COMPARATIU (import per pacient i any)



Font: GAIA-IB. Sistema d'Informació de la Prestació Farmacèutica. Catàleg Corporatiu del Servei de Salut, abril de 2009.

Lloc en la terapèutica

La pregabalina ha demostrat eficàcia comparada amb el placebo contra el dolor per neuropatia diabètica i contra la neuràlgia postherpètica, encara que no es disposa d'estudis sobre la resta de neuropaties. Es disposa d'un assaig que es compara amb l'amitriptilina en el qual aquesta resulta més eficaç que no aquella, però no s'han fet estudis comparatius directes amb la gabapentina -amb la qual està farmacològicament relacionada- ni amb altres tractaments considerats de primera línia. Així doncs, **no està justificat utilitzar la pregabalina**, ja que no ha demostrat major eficàcia o seguretat que l'amitriptilina o la gabapentina.

Autor: Santos Navarro de Lara, farmacèutic de l'Hospital Residència Assistida Cas Serres, d'Eivissa

Revisors: Margarita Prats Riera, farmacèutica de l'Hospital de Formentera
Nora Izko Gartzia, farmacèutica d'atenció primària, sector Migjorn de Mallorca

Comissió d'Avaluació de Medicaments de l'ib-salut

BIBLIOGRAFIA

1. Disponible en el web de la Comissió d'Avaluació de Medicaments: http://www.elcomprimido.com/EVALUACION/evaluacion_portada.htm

El Comprimido és una publicació dirigida als professionals sanitaris del ib-salut amb la finalitat d'oferir informació objectiva sobre medicaments i farmacoteràpia.

Edita: Servei de Salut de les Illes Balears. C/Reina Escalaramunda 9, 07003 Palma de Mallorca. Telf: 971 17 56 16.

Els diferents números del butlletí poden consultar-se a: <http://www.elcomprimido.com>