

El Comprimido

PROGRAMA
INFORMED

Depósito Legal PM-2460-2007

ISSN 1988-4184

IB-SALUT

Servei de Salut de les Illes Balears

ÍNDICE

EDITORIAL..... 1

ZOLÉDRÓNICO INTRAVENOSO
PARA LA OSTEOPOROSIS.....2

TRATAMIENTO
FARMACOLÓGICO DEL
GLAUCOMA CRÓNICO DE
ÁNGULO ABIERTO5

PREGABALINA EN DOLOR
NEUROPÁTICO.....11

COMITÉ EDITORIAL

M ^a Victoria Álvarez	Gemma Melero
Fernando Becerril	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	

IMAGEN DEL MES



La llave del éxito es el
conocimiento del valor de las cosas

John Boyle O'Reilly

EDITORIAL

LA IMPORTANCIA DE CONOCER LOS RIESGOS DE LOS MEDICAMENTOS

“¿Es seguro el medicamento X?”. Contestar *sí* o *no* es complicado.

Todos los medicamentos tienen riesgos, incluso utilizándolos correctamente. Su seguridad es relativa, depende de quién lo va a tomar, de para qué (el beneficio debe superar al riesgo) y de si hay otras alternativas terapéuticas. Además, el conocimiento sobre sus riesgos varía con el tiempo.

Si se autoriza la comercialización de un fármaco es porque, con la información disponible, es razonablemente seguro para el uso recomendado. Pero en el momento de salir al mercado esa información es limitada: los ensayos clínicos ofrecen datos de un número reducido de pacientes seleccionados y sólo durante el tiempo que dura el estudio; por ello no se detectan las reacciones adversas a medicamentos (RAM) que se producen a largo plazo, ni las que tienen una baja incidencia, ni las que afectan a grupos de pacientes no incluidos en los estudios.

Cuando su uso se extienda en el tiempo, en número de personas y en condiciones reales de uso, ¿tendremos más datos sobre su seguridad? En buena parte, dependerá de nosotros, es decir, de la notificación espontánea de sospechas de RAM. La conocida tarjeta amarilla (<http://portalsalut.caib.es/psalutfront/subarea?idSubArea=38986>) es el medio por el cual todos los profesionales sanitarios podemos -y estamos obligados por el RD 1344/2007- a notificar al Centro Autonómico de Farmacovigilancia las sospechas de RAM. Se deben priorizar las graves o inesperadas y las relacionadas con medicamentos nuevos -comercializados en los últimos cinco años-, actualmente identificados mediante un triángulo amarillo. ▲

La Dirección General de Farmacia y el Servicio de Salud de las Islas Baleares trabajan para incorporar a la historia clínica informatizada un módulo para la notificación electrónica de sospechas de RAM. Con ello confiamos en que los profesionales sanitarios tengan a su alcance una herramienta útil y fácil de emplear, en beneficio de toda la comunidad.

Comité Editorial

ZOLEDRÓNICO INTRAVENOSO PARA LA OSTEOPOROSIS: LA INCORPORACIÓN DE UNA ENFERMEDAD DE ATENCIÓN PRIMARIA A UN NUEVO NIVEL ASISTENCIAL

La osteoporosis es un problema de salud que, en nuestro medio, consume una elevada cantidad de recursos asistenciales debido, sobre todo, a las fracturas por fragilidad y la morbimortalidad que éstas conllevan.

En Baleares, se estima que hay 8.100 pacientes¹ tratados con bisfosfonatos orales, que se consideran de elección cuando está indicado el tratamiento farmacológico de la osteoporosis. Alendronato y risedronato presentan evidencias de eficacia basada en resultados clínicos, siendo el alendronato semanal el más coste efectivo y el recomendado en la Guía Farmacoterapéutica Interniveles de Baleares². Recientemente, se ha comercializado el ácido zoledrónico (AZ) (*Aclasta*®), que es de uso hospitalario, siendo la dosis recomendada de 5 mg en perfusión intravenosa una vez al año.

Zoledrónico intravenoso: ¿cuál es su lugar en la terapéutica?

El AZ tiene indicación aprobada en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y en varones con riesgo elevado de fractura, incluyendo fractura de cadera por traumatismo de bajo impacto reciente, así como en la osteoporosis inducida por glucocorticoides.

No se dispone de ensayos clínicos que comparen de forma directa AZ con otros bisfosfonatos y que, al mismo tiempo, midan variables clínicas relevantes, pero se puede considerar, por las evidencias indirectas y por estudios directos con variables intermedias, que AZ presenta una **eficacia equivalente a los bisfosfonatos orales** en el tratamiento de la osteoporosis^{3,4}. Los dos principales ensayos clínicos en el tratamiento de la osteoporosis se han hecho frente a placebo. En el ensayo realizado en mujeres posmenopáusicas, se obtuvo una reducción absoluta del 1,05% de la incidencia de fracturas de cadera, mientras que en el ensayo en que se administró después de la reparación de una fractura de cadera, la reducción de fracturas no vertebrales fue del 3,3%.⁶

Por otro lado el coste anual directo de AZ es un 18% superior al de alendronato, pero deben tenerse también en cuenta los recursos adicionales, como el soporte asistencial para el seguimiento del paciente y los puestos en hospital de día para la administración de la infusión.

¿Zoledrónico simplifica el régimen terapéutico de la osteoporosis?

Su promoción comercial se basa en que la disminución del número de administraciones mejoraría la adherencia al tratamiento y evitaría algunos de los efectos secundarios digestivos asociados a la vía oral.

La adherencia al tratamiento es un problema importante ya que algunos estudios muestran que menos de la mitad de los pacientes a los que se prescribe medicación para la osteoporosis siguen cumpliendo el tratamiento al cabo de un año^{7,8}. El régimen posológico anual del AZ facilita la adherencia al tratamiento con bisfosfonatos, sin embargo no elimina la necesidad de administrar otros medicamentos para el adecuado abordaje de la osteoporosis, como son los suplementos orales diarios de calcio y vitamina D. Por tanto, la adherencia al tratamiento no puede ser un criterio absoluto que justifique su selección. Las evaluaciones realizadas en las comisiones de farmacia y terapéutica de los hospitales de Las Islas Baleares^{3,9} concluyen que el AZ estaría indicado como alternativa en los pacientes que no toleren o tengan contraindicados los bisfosfonatos orales.

¿Su perfil de seguridad es diferente al de los bisfosfonatos orales?

Las reacciones adversas (RA) más frecuentemente relacionados con los bisfosfonatos orales se producen a **nivel digestivo** (náuseas, dolor abdominal, dispepsia, disfagia, gastritis). Estas RA gastrointestinales se relacionan con el abandono del tratamiento, pero algunos estudios han demostrado que presentan una incidencia similar en bisfosfonatos orales y placebo. Las **esofagitis y las erosiones esofágicas** son menos frecuentes, pero pueden ser graves y se producen principalmente cuando la administración es inadecuada y no se mantiene la posición erguida durante los 30-60 minutos post-administración. El AZ no presenta este riesgo, por lo que podría ser una alternativa en pacientes que presenten esofagitis tras la administración de bisfosfonatos orales.¹⁰

Las RA más frecuentes de AZ son síntomas gripales, fiebre, mialgias y artralgias en los tres primeros días post infusión. Usualmente los presentan un tercio de los pacientes y puede paliarse con la administración de paracetamol. Este **síndrome pseudogripal** también se ha descrito aunque con menor frecuencia con el uso de bisfosfonatos orales, sobre todo al inicio del tratamiento¹⁰.

La RA más grave descrita para el AZ es la **disfunción renal**, generalmente reversible. Según recomendación de ficha técnica, AZ no se debe utilizar cuando el ClCr < 35 ml/min. Es necesario monitorizar la función renal, asegurar una adecuada hidratación antes de la infusión y que la duración sea de al menos 15 minutos. Recientemente la FDA ha comunicado 24 casos de insuficiencia renal aguda, de los cuales 18 requirieron hospitalización y siete fallecieron¹¹.

El AZ se ha asociado con un mayor riesgo de **fibrilación auricular**, en base al ensayo clínico Horizon PFT⁵. Este efecto no se ha visto en otros ensayos con AZ, y no está bien definida su contribución al mismo. Algunos estudios también atribuyen este riesgo a alendronato y risedronato, igualmente sin una relación claramente definida¹⁰, pero que podría asociarse a un efecto de clase¹².

La **osteonecrosis de mandíbula** es una RA asociada a la administración de AZ a dosis elevadas en procesos oncológicos, con incidencias del orden del 1% al 12%. En los ensayos clínicos en osteoporosis no se ha detectado, pero no puede descartarse hasta tener datos más amplios del período postcomercialización. Con los bisfosfonatos orales, se ha comunicado que la incidencia puede ser de menos de un caso por 10.000 a 100.000 personas-año de exposición^{10, 13}. Otros estudios señalan incidencias inferiores al 0,1%. Puesto que el riesgo de osteonecrosis está relacionado con la dosis acumulada, la incidencia puede ser mayor en el futuro, al aumentar la población con exposiciones prolongadas a bisfosfonatos¹⁴. A pesar de que la evidencia de una relación causal directa es muy débil¹³, actualmente en E.E.U.U. hay procesos judiciales abiertos que implican a alendronato semanal.

En general, se recomienda seguir una buena higiene buco-dental, realizar revisiones periódicas y si el paciente requiere de alguna intervención odontológica, hacerla previamente a la administración. En la reciente nota publicada por la AEMPS se exponen de forma muy detallada las precauciones y medidas preventivas recomendadas¹⁴.

Otras RA descritas son la hipocalcemia transitoria, más frecuente con el AZ parenteral, y la posibilidad paradójica de disminución de la reparación de microfracturas óseas y producción de fracturas atípicas.

El AZ, como todo medicamento recién comercializado, necesita de experiencia de uso para determinar su seguridad a largo plazo y confirmar si su perfil global riesgo-beneficio es similar al de otros bisfosfonatos de eficacia clínica demostrada. De hecho, a medida que hay más población expuesta y durante más tiempo a bisfosfonatos tanto orales como parenterales, van apareciendo nuevos problemas de seguridad y, según las más recientes revisiones, deberemos estar atentos a valorar su indicación de forma mucho más selectiva¹².

Osteoporosis: ¿una enfermedad de atención primaria?

El tratamiento y seguimiento de los pacientes con osteoporosis se realiza mayoritariamente desde atención primaria, pero actualmente parece estar entrando en la senda de otras enfermedades en las que se requiere intensificar la siempre necesaria coordinación entre niveles asistenciales.

La aparición de nuevas alternativas terapéuticas, como el AZ, puede beneficiar a un grupo de pacientes seleccionado, siempre que se realice con garantías de seguridad. Para ello, se requiere que la prescripción y el seguimiento no vayan por caminos independientes. Se debe establecer un circuito de comunicación para evitar una posible duplicidad terapéutica, debido al riesgo de que se prescriba AZ intravenoso a nivel hospitalario y otro bisfosfonato oral en atención primaria. Por otro lado, es muy importante asegurar la administración de suplementos adecuados de calcio y vitamina D y su prescripción como parte del tratamiento de la osteoporosis.

La aparición de los bisfosfonatos parenterales y la prevista comercialización de una nueva generación de fármacos biológicos para el tratamiento de la osteoporosis, como el denosumab¹⁵, hacen cada vez más necesaria esta coordinación, en una entidad clínica de tan alta prevalencia. El acceso compartido entre atención especializada y primaria a una historia de salud única y la elaboración de protocolos terapéuticos interniveles, son dos de los puntos básicos para asegurar la continuidad y la calidad de la atención al paciente.

Francesc Puigventós Latorre.

Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Son Dureta

Laura Álvarez Arroyo, Raquel Rodríguez Rincón.

Farmacéuticas de Atención Primaria del Sector Ponent, Hospital Universitario Son Dureta

BIBLIOGRAFÍA

1. Gestor de la Prestación Farmacéutica GAIA-IB: Número de CIPs mediante receta del ib-salut de 05/2008 a 05/2009.
2. Calvo C (coord) et al: Tratamiento farmacológico de la osteoporosis primaria posmenopáusica. En Guía Farmacoterapéutica interniveles de las Islas Baleares. Abril-junio 2009. <http://www.elcomprimido.com/GFIB/osteoporosis.htm> (consultado el 27/09/2009).
3. Hernández RG, Puigventós F. Ácido zoledrónico. Informe para la comisión de farmacia y terapéutica del H.U. Son Dureta. 24-11-2008. http://www.elcomprimido.com/FARHSD/EVALZOLEDRONATO_OSTEOPOROSIS92.doc (consultado 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 (consultado 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, Colón-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, Borgström 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. Briesacher BA, Andrade SE, Fouayzi H, Chan KA. Comparison of drug adherence rates among patients with seven different medical conditions. Pharmacotherapy 2008;28:437-43.
9. Calderón B. Zoledrónico en la osteoporosis postmenopáusica. Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del H Son LLàtzer. 08-12-2008 http://genesis.sefh.es/Documents/Zoledronico%20en%20Osteoporosis_HSSL_1208.pdf (consultado 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. Anónimo. Bisfosfonatos, una relación beneficio riesgo dudosa. Butlletí Groc, 2009. 22 (3): 9-12.
13. Khan AA, Sandor GKB, Morrison AD, Alshahi A, Amin F, Peters E et al. Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. J Rheumatol 2009;36:478-90.
14. AEMPS. Comunicación de riesgos de medicamentos: Recomendaciones para la prevención de la osteonecrosis de maxilar asociada al tratamiento de bisfosfonatos. Ref 2009/10. 25 Sep 2009. En: http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/NI_2009-10_bisfosfonatos.htm (consultado el 27/09/2009).
15. Khosla S: Increasing options for the treatment of osteoporosis. N Eng J Med 2009;361:818-20.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL GLAUCOMA CRÓNICO DE ÁNGULO ABIERTO

La Academia Americana de Oftalmología¹ define al **glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA)** como una enfermedad crónica, presente en adultos, generalmente bilateral, y caracterizada por los siguientes hallazgos: afectación del nervio óptico y alteraciones en el campo visual con un ángulo de la cámara anterior normal o abierto y en ausencia de causas secundarias de glaucoma de ángulo abierto.

El GPAA es el tipo de glaucoma más prevalente y constituye la segunda causa de ceguera irreversible en el mundo después de la retinopatía diabética². Su prevalencia es del 2,1% en la población mayor de 40 años² y del 10 % en mayores de 74 años³. Es más frecuente en la raza negra (7-9%) y en varones (OR 1,37, IC 95% 1,22-1,53)⁴.

Su etiología es multifactorial y se caracteriza por una pérdida progresiva de las células ganglionares de la retina que, si no se trata, conduce a la ceguera. No se conoce con exactitud cuál es la fisiopatología del glaucoma. Se postulan dos teorías: la mecánica, en la cual el daño en el nervio óptico se produce por la compresión directa del axón neuronal, y la vascular, que defiende a la isquemia arterial como causa de la muerte celular. Los factores de riesgo mayores para el desarrollo de glaucoma son la presión intraocular (PIO) elevada, la edad avanzada, la raza negra y los antecedentes familiares de glaucoma². Otros factores de riesgo descritos son la presión arterial diastólica baja, la enfermedad cardiovascular, la miopía, el hipotiroidismo y la diabetes mellitus⁵. Los niveles elevados de anticuerpos anticardiolipina también se han relacionado con esta enfermedad⁶.

La hipertensión intraocular (HTO) es la elevación de la presión intraocular ≥ 21 mm Hg sin indicios de glaucoma. Su prevalencia en la población es del 5-10%².

A su vez, un paciente puede ser clasificado **con sospecha de GPAA** cuando el nervio óptico es sugestivo de GPAA con un campo visual normal o bien si existe un defecto campimétrico con un nervio óptico aparentemente sano.

¿CÓMO DIAGNOSTICAMOS EL GLAUCOMA?...

Para detectar la alteración del campo visual que ocasiona el glaucoma, será necesario realizar una campimetría. Actualmente existen otro tipo de pruebas diagnósticas llamadas morfológicas como la Tomografía Retiniana de Heidelberg (HRT), la Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) y la Polarimetría Laser Escáner (GDx) que miden las alteraciones de la papila y de la capa de fibras nerviosas. Estas pruebas son capaces de detectar una alteración glaucomatosa años antes de su repercusión campimétrica pero con una sensibilidad del 60% y una especificidad del 95%⁷.

...¿Y LA PRESIÓN INTRAOCULAR?

Una PIO elevada (>22 mm Hg) no implica el diagnóstico de GPAA, ya que uno de cada tres casos con afectación del campo visual presentan una tensión ocular normal; es el llamado **glaucoma de tensión normal**. Por ello, si estableciésemos el punto de corte de presión intraocular en <21 mm Hg, la sensibilidad para diagnosticar el GPAA sería baja (47,1%) mientras que su especificidad se elevaría al 90%⁸.

Para medir la presión intraocular se dispone de diferentes métodos, siendo el más aceptado la tonometría de aplanación de Goldmann. La precisión de esta técnica depende del grosor y las características elásticas de cada córnea. Si ésta es delgada, se infravalora la presión intraocular y si es de mayor grosor, ocurre lo contrario. Por ello, los resultados de la tonometría de aplanación han de complementarse con la medida del grosor corneal central, mediante una paquimetría.

Las opciones terapéuticas del GPAA son el tratamiento farmacológico, la trabeculoplastia láser y la trabeculectomía.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL GPAA

En la actualidad, se ha demostrado que la única opción efectiva para preservar la función visual en el paciente con glaucoma es disminuir la presión intraocular (PIO)⁹ y cuanto más precozmente se instaure esta medida, mayor será su eficacia¹⁰. Tanto el diagnóstico como la indicación y la elección del tratamiento debe ser realizado por el oftalmólogo.

1. TRATAMIENTO TÓPICO

Es la principal vía de administración del tratamiento farmacológico y la que ha demostrado prevenir los defectos del campo visual (OR 0,48, IC95% 0,28-0,82)¹¹. Los fármacos considerados de primera línea son los betabloqueantes y los análogos de las prostaglandinas, mientras que los otros grupos farmacológicos se consideran de segunda elección.

Primera línea

1.1. Betabloqueantes: se agrupan en dos categorías, los no selectivos (timolol, carteolol, levobunolol) y los beta1-selectivos (betaxolol). **Mecanismo de acción.** Reducen la producción del humor acuoso por el cuerpo ciliar. **Eficacia.** Disminuyen la PIO entre un 20-27%¹². Son los únicos que han demostrado reducir la progresión del defecto del campo visual (NNT de 25),⁹ aunque no se han evidenciado diferencias entre los diferentes betabloqueantes en la reducción de la afectación del campo visual ni en la disminución de la PIO¹³. **Seguridad.** Reducen la secreción lagrimal que provoca irritación conjuntival, escozor y lagrimeo. Los no selectivos están contraindicados en pacientes con EPOC, asma, insuficiencia cardíaca no controlada, bradicardia sinusal o bloqueo cardíaco. Los abandonos por efectos adversos de los bloqueantes son similares al placebo e inferiores para betaxolol respecto a timolol⁹. **Posología.** Los betabloqueantes se administran dos veces al día excepto el levobunolol y los geles de timolol, que requieren únicamente una dosis diaria.

1.2. Análogos de las prostaglandinas: Los fármacos comercializados son el latanoprost, bimatoprost, el travaprost y el travafloprost. **Mecanismo de acción.** Aumentan el drenaje del humor acuoso a través de la vía uveoescleral. **Eficacia.** Reducen la PIO en más de un 30%, siendo ligeramente más efectivos que los betabloqueantes (diferencias entre 1,0 a 1,5 mm Hg)¹². No se han puesto de manifiesto diferencias en el efecto hipotensor entre los diferentes análogos¹³. **Seguridad.** Sus efectos secundarios más importantes se producen a nivel local, como el oscurecimiento del iris -irreversible-, el aumento del grosor y la longitud de las pestañas, la hipertricosis malar, la hiperemia conjuntival, la blefaritis y el dolor ocular. Los efectos sistémicos son poco frecuentes. **Posología.** Una dosis diaria.

Segunda línea

1.3. Inhibidores de la anhidrasa carbónica: los fármacos disponibles son la dorzolamida y la brinzolamida. Están más indicados como terapia coadyuvante que en monoterapia. **Mecanismo de acción.** Disminuyen la secreción del humor acuoso. **Eficacia.** Su efecto hipotensor varía entre el 15 y 20%¹². **Seguridad.** Los efectos adversos pueden ser sistémicos (alteraciones del gusto, náuseas, fatiga, cefaleas y boca seca) o locales (queratitis, irritación y visión borrosa). **Posología.** En terapia combinada se administran cada 12 horas, mientras que en monoterapia deben administrarse cada 8 horas.

1.4. Simpaticomiméticos: los más utilizados son los agonistas alfa-2 selectivos: la apraclonidina, la brimonidina y la clonidina. La apraclonidina se utiliza sólo en intervalos cortos de tiempo ya que su rápida disminución del efecto impide su uso en el tratamiento del GPAA. La brimonidina es la más empleada por su mejor perfil de seguridad tanto en monoterapia -cuando los fármacos de primera línea están contraindicados-, como en terapia combinada. Los no selectivos -la epinefrina y la dipivefrina- son menos empleados debido a sus efectos secundarios. **Mecanismo de acción.** Inicialmente reducen la secreción de humor acuoso y posteriormente facilitan su drenaje. **Eficacia.** Disminuyen la PIO de manera similar a los beta-bloqueantes (25%)¹², pero inferior al de los análogos de las prostaglandinas¹⁴. **Seguridad.** La brimonidina produce menos taquifilaxia y efectos adversos locales que el resto. La lipofilia de estos fármacos hace que puedan superar la barrera hematoencefálica, por lo que están contraindicados en niños pequeños y en pacientes tratados con IMAOS. **Posología.** Se administran cada 12 horas.

1.5. Parasimpaticomiméticos: la pilocarpina tópica (0'5%-4%) tiene una acción directa sobre el músculo ciliar y facilita la salida del humor acuoso. Su papel en el tratamiento del glaucoma ha perdido peso, no tanto por sus efectos secundarios, como por su limitada eficacia.

1.6. Combinaciones de fármacos tópicos: están comercializadas varias combinaciones de timolol con un inhibidor de la anhidrasa carbónica o un simpaticomimético o un análogo de las prostaglandinas en un mismo colirio. No existen pruebas de que una combinación sea superior a las otras. Esta opción terapéutica permite simplificar las pautas y reducir la administración de conservantes en la superficie ocular. Sin embargo, esta posible ventaja no se ha traducido en una mayor eficacia en la reducción de la presión intraocular cuando se compara con la administración de los fármacos por separado¹⁵, pero sí para reducir la hiperemia conjuntival secundaria al tratamiento tópico¹⁶. Como principal inconveniente, destaca la ausencia de un colirio asociado que no contenga un betabloqueante, lo que limita el uso de estas combinaciones.

Tabla 1. Principio activo y nombre comercial del tratamiento tópico del GPAA.

Betabloqueantes	Análogos de prostaglandinas
<p>BETAXOLOL Betaxolol Alcon® 0,5% Betoptic® suspensión 0,25%</p> <p>CARTEOLOL Arteoptic® 2% Elebloc® 1% y 2% Mikelan oftálmico® 1% y 2%</p> <p>LEVOBUNOLOL Betagan® 0,5%</p> <p>TIMOLOL Cusimolol® 0,25% y 0,5% Timofтол® 0,25% y 0,5% Timogel® 0,1%, frasco multidosis y envase monodosis Timolol® Sandoz 0,25% y 0,5%</p>	<p>BIMATOPROST - Lumigan® 0,3%</p> <p>LATANOPROST - Xalatan® 0,005%</p> <p>TRAVOPROST - Travatan® 0,004%</p> <p>TAFLUPROST - Taflotan®, envase monodosis</p>
	Inhibidores de la anhidrasa carbónica
	<p>BRINZOLAMIDA - Azopt® 1%</p> <p>DORZOLAMIDA - Trusopt® 2%</p>
Parasimpaticomiméticos	Simpaticomiméticos
<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 - Isoglaucón® 0,125%</p>
Combinaciones de fármacos	
<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>

Fuente: Catálogo Corporativo de Medicamentos del ib-salut, junio de 2009.

2. TRATAMIENTO ORAL

La acetazolamida es un inhibidor de la anhidrasa carbónica que reduce la formación del humor acuoso. Su uso por vía oral solo se recomienda cuando la terapia tópica no es efectiva o factible, debido a sus importantes efectos adversos: parestesias, litiasis renal, depresión, acidosis metabólica, desequilibrio electrolítico y todos los efectos indeseados de los derivados de las sulfamidas, como anafilaxia y eritema multiforme. No se recomienda su empleo en caso de afección hepática o renal, insuficiencia suprarrenal, acidosis hiperclorémica y en cualquier hiponatremia o hipopotasemia.

¿EL CUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO CON ESTOS MEDICAMENTOS ES BUENO?

El tratamiento del GPAA se caracteriza por un bajo cumplimiento, debido a que es una enfermedad asintomática. Un estudio mostró que uno de cada cuatro pacientes no cumplía con el tratamiento cuando la posología era de cuatro veces al día y que uno de cada cinco no lo hacía cuando la pauta era de dos veces al día¹⁷. En otra revisión¹⁸, la adherencia al tratamiento fue inferior al 50% al año de seguimiento, con diferencias entre clases de fármacos, siendo los análogos de las prostaglandinas el tratamiento con una mayor tasa de cumplimiento terapéutico.

Se ha comprobado que simplificar la pauta de tratamiento, realizar recordatorios o individualizar la educación al paciente mejora la adherencia al tratamiento hipotensor¹⁹. En esta tarea, el médico de familia jugará un papel clave, tanto en el seguimiento de las reacciones adversas como en el de la adherencia y el cumplimiento terapéutico.

¿QUÉ FÁRMACOS ORALES DEBEMOS EVITAR EN EL GPAA?

El tratamiento con corticoides inhalados y nasales está asociado con un mayor riesgo de incremento de la PIO y de desarrollar glaucoma primario de ángulo abierto²⁰. En ancianos, el tratamiento crónico con corticoides orales durante al menos dos semanas también incrementa el riesgo de desarrollar glaucoma; este aumento es dependiente de la dosis y la duración del tratamiento²¹. Sin embargo, los fármacos con efecto anticolinérgico sistémico -por ejemplo, los antidepresivos- son seguros en pacientes tratados con GPAA, pero no así en pacientes con un ángulo estrecho, ya que éstos pueden desencadenar un glaucoma agudo.

RECOMENDACIONES GENERALES DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA HTO CON SOSPECHA DE GPAA Y EL GPAA ESTABLECIDO SEGÚN LA GUÍA NICE²²

En la reciente guía NICE sobre el diagnóstico y tratamiento del GPAA establecido y de la HTO con sospecha de GPAA, se hacen las siguientes recomendaciones acerca del tratamiento farmacológico:

- Los betabloqueantes y los análogos de las prostaglandinas son el tratamiento de elección. Si un fármaco no es efectivo se cambiará por otro del otro grupo farmacológico.
- Si existe intolerancia o no se reduce el riesgo de progresión del glaucoma con un fármaco de los grupos anteriores, se ofrecerá un tratamiento alternativo en combinación con alguno de los otros grupos terapéuticos.
- Sólo se ofrecerán colirios libres de conservantes a aquellos pacientes con alergia a éstos y con GPAA o alto riesgo de progresión del GPAA.
- Cuando la terapia farmacológica no sea efectiva, se debe recurrir a otras opciones como son la trabeculoplastia láser y la trabeculectomía (cirugía filtrante).

Ante una HTO con sospecha de GPAA, ¿cuándo se debe iniciar el tratamiento?

En estos casos, el inicio del tratamiento se basará en el riesgo de progresión hacia GPAA, según el grosor corneal, la PIO y la edad (tabla 2):

Tabla 2. Criterios para el inicio del tratamiento farmacológico de la HTO con sospecha de GPAA.

Grosor corneal	>590 µm		555-590 µm		<555 µm		cualquiera
	>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
Edad	cualquiera		<60 años*		<65 años*		<80 años* cualquiera
Tratamiento farmacológico	No	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí

(*) El oftalmólogo valorará su retirada, sólo si la visión es normal y el tratamiento es preventivo.
Fuente: Guía NICE 2009.

¿Y en el caso del GPAA establecido?

El tratamiento se iniciará siempre en el momento del diagnóstico, con un análogo de prostaglandinas o un betabloqueante.

¿CUÁL ES EL COSTE DEL TRATAMIENTO DEL GLAUCOMA?

En el último año, el gasto global del tratamiento del glaucoma en el Servicio de Salud de las Islas Baleares (prescripción en receta, de mayo 2008 a mayo 2009) fue de unos 3,7 millones de euros. El mayor gasto correspondió a los análogos de las prostaglandinas (44,37%), aunque los betabloqueantes fueron los más prescritos en número de envases (47,5%). A pesar de la diferencia de precio, según el NICE, los análogos de las prostaglandinas son más costo-efectivos que los betabloqueantes para cualquier estadio del GPAA²².

VAYAMOS RESUMIENDO...

- La hipertensión ocular es un factor de riesgo más para el desarrollo del glaucoma crónico de ángulo abierto (GPAA).
- La decisión de tratar la realizará el **oftalmólogo** de manera individualizada para cada paciente, basándose en los factores de riesgo, en los valores de la presión intraocular, en la afectación del campo visual y en las pruebas estructurales del nervio óptico.
- La mejor estrategia terapéutica para reducir las complicaciones del glaucoma es reducir la presión intraocular.
- El tratamiento tópico de elección son los betabloqueantes y los análogos de las prostaglandinas.
- Los efectos sistémicos de los colirios betabloqueantes son relevantes y están contraindicados en asmáticos, en EPOC y ante la existencia de bloqueos cardiacos.
- Simplificar la posología e individualizar el consejo mejora la adherencia al tratamiento tópico.
- El **médico de familia** puede jugar un papel importante en el seguimiento del tratamiento, principalmente en la detección de efectos adversos y en la mejora del cumplimiento.

Josep M^a Coll Benejam.

Médico de familia del EAP Verge del Toro, Mahón

Jordi Bosch Valero.

Oftalmólogo del Hospital Mateu Orfila, Menorca

BIBLIOGRAFÍA

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, Hirm C, Sycha T, Findl O, Bauer P, Schmetterer L. Intervenciones médicas para el glaucoma de ángulo abierto primario y la hipertensión ocular (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus, número 3*, 2008. Oxford, Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, Issue . Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
10. Hejli 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. No.: 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) [<http://www.nice.org.uk>] Londres : Clinical Guidelines Centre for Acute and Chronic Conditions (NCGCACC) [actualizado 14 Abr 2009; Citado 27 Sep 2009]. Disponible en: <http://guidance.nice.org.uk/CG85> (consultado el 1/10/2009).

INFORME DE EVALUACIÓN: Pregabalina en dolor neuropático

Lyrica® (cápsulas de 25, 75, 150 y 300 mg.)

Los estudios con pregabalina en dolor neuropático periférico han mostrado una eficacia superior a placebo, pero no se han publicado estudios frente a otras alternativas terapéuticas. En el único estudio comparativo -no publicado- se mostró inferior a amitriptilina.

Los efectos adversos más frecuentes son mareos y somnolencia, generalmente dosis-dependientes.

Su coste es superior a los tratamientos con amitriptilina y gabapentina (treinta y cinco veces y dos veces superior, respectivamente).

Calificación: no supone un avance terapéutico.

Indicaciones aprobadas

Tratamiento del dolor neuropático periférico y central, crisis epilépticas parciales con o sin generalización secundaria y trastorno de ansiedad generalizada en adultos.

Mecanismo de acción

Pregabalina es un análogo del ácido γ -aminobutírico (GABA), relacionada estructuralmente con gabapentina. Se une a la subunidad auxiliar de los canales de calcio voltaje dependientes, reduciendo la entrada de calcio en las terminaciones nerviosas y, como consecuencia, disminuye la liberación de neurotransmisores excitadores.

Posología

El rango de dosis habitual oscila entre 150 a 600 mg/día administrados en 2 ó 3 tomas, con o sin alimentos. La dosis inicial recomendada en dolor neuropático es de 150 mg/día. En función de la respuesta y la tolerancia, la dosis puede aumentarse a 300 mg/día tras un intervalo de 3-7 días. Si esta dosis no es suficiente, puede incrementarse hasta un máximo de 600 mg/día, tras un periodo de siete días. La interrupción del tratamiento debe realizarse de forma gradual durante al menos una semana.

Farmacocinética

La biodisponibilidad oral es del 90%. La mayor parte de la dosis se excreta inalterada en orina, siendo la semivida biológica de 6,3 horas en pacientes con función renal normal.

EFICACIA CLÍNICA

Se han publicado ocho ensayos clínicos controlados con placebo (cinco en neuropatía diabética, dos en neuralgia postherpética y uno incluyendo ambas neuropatías). La variable principal de eficacia fue la reducción del dolor al final del estudio, medida según una escala numérica de 11 puntos y basada en las anotaciones del paciente en su diario. En cuatro de estos ensayos se excluyeron los pacientes que no habían respondido a gabapentina, lo que podría seleccionar a pacientes que tienen más posibilidad de responder a pregabalina. En los dos estudios de neuralgia postherpética (de 8 semanas) se observaron diferencias significativas en la disminución del dolor: -1,20 y -1,69 en la escala numérica. En los cinco ensayos en neuropatía diabética (de 5 a 12 semanas), las disminuciones promedio de dolor respecto a placebo fueron estadísticamente significativas con las dosis de 300 y 600 mg/día de pregabalina (-1,26 y -1,45, respectivamente).

En un estudio publicado únicamente en el *dossier* de la EMEA, se compararon 600 mg/día de pregabalina frente a 75 mg/día de amitriptilina y frente placebo: los resultados mostraron beneficios significativos sólo para amitriptilina en comparación con placebo, sin que se pudiesen de manifiesto diferencias entre pregabalina y placebo.

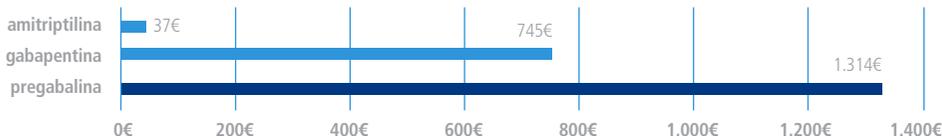
En un metanálisis que incluye 11 ensayos clínicos, con una duración entre 5 y 13 semanas se comparan de forma indirecta duloxetine, pregabalina y gabapentina frente a placebo. Los tres fármacos fueron superiores a placebo en las variables de eficacia. Al comparar duloxetine con pregabalina, no hubo diferencias significativas en la reducción del dolor en 24 horas, pero sí en la incidencia de mareo, que fue mayor con pregabalina. Al comparar duloxetine con gabapentina, no se produjeron diferencias significativas en ninguna de las variables.

SEGURIDAD (efectos adversos, contraindicaciones, precauciones e interacciones)

Los efectos adversos más frecuentes son mareos (30%) y somnolencia (23%), seguidos de edema periférico, aumento de peso y sequedad de boca (1-10%). La limitada duración de los ensayos (5-12 semanas) no permite por el momento establecer su seguridad a largo plazo. Se recomienda precaución en pacientes diabéticos que ganen peso durante el tratamiento con pregabalina -puede ser necesario un ajuste de la medicación hipoglucemiante-, en ancianos -puede incrementar las caídas- y en pacientes que conduzcan o manejen maquinaria.

Pregabalina puede potenciar los efectos del etanol y lorazepam y parece tener un efecto aditivo en la alteración de la función cognitiva y motora causada por oxicodona.

COSTE COMPARATIVO (importe por paciente y año)



Fuente: GAIA-IB. Sistema de Información de la Prestación Farmacéutica. Catálogo Corporativo del ib-salut, abril de 2009.

Lugar en terapéutica

Pregabalina ha demostrado eficacia frente a placebo en el dolor por neuropatía diabética y en la neuralgia postherpética, aunque no dispone de estudios en el resto de neuropatías. Se dispone de un ensayo frente a amitriptilina, en el que ésta última resulta más eficaz, pero no se han realizado estudios comparativos directos con gabapentina -con la que está farmacológicamente relacionada- u otros tratamientos considerados de primera línea. Así pues, **no está justificado el empleo de pregabalina**, ya que no ha demostrado mayor eficacia o seguridad que amitriptilina o gabapentina.

Autor: Santos Navarro de Lara, farmacéutico del Hospital Residencia Asistida Cas Serres, Ibiza

Revisores: Margarita Prats Riera, farmacéutica del Hospital de Formentera,
Nora Izko Gartzia, farmacéutica de atención primaria, sector Migjorn de Mallorca

Comisión de Evaluación de Medicamentos del ib-salut

BIBLIOGRAFÍA

1. Disponible en la web de la Comisión de Evaluación de Medicamentos: http://www.elcomprimido.com/EVALUACION/evaluacion_portada.htm

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>