



También en este número:

Paracetamol y hepatotoxicidad

pág. 19

bg

Duloxetina en la depresión y la neuropatía diabética

A medida que aparecen nuevos antidepresivos, el uso de estos fármacos aumenta. No obstante, los nuevos no han supuesto un progreso terapéutico en términos de eficacia.^{1,2} Los resultados de una revisión sistemática de los ensayos clínicos comparativos entre los nuevos antidepresivos (ISRS, bupropiona, duloxetina, mirtazapina y venlafaxina) en el trastorno depresivo mayor no muestran diferencias significativas entre sí.³ Por otra parte, el uso de los antidepresivos se ha ampliado a muchas otras indicaciones como el dolor neuropático del paciente diabético.

La duloxetina es un nuevo antidepresivo de estructura similar a la fluoxetina, pero con un mecanismo de acción similar al de la venlafaxina; inhibe la recaptación de serotonina y noradrenalina. En la UE, se autorizó una especialidad (Yentreve®) para la incontinencia urinaria de esfuerzo de la mujer.⁴ Después, se aprobó otra para el tratamiento de la depresión y el dolor neuropático de los pacientes diabéticos, en las que está comercializada en España (Cymbalta® y Xeristar®).⁵

Una eficacia antidepresiva modesta

En dos ensayos de ocho semanas de duración comparativos entre duloxetina (40 a 120 mg al día), placebo y fluoxetina (20 mg al día), ni duloxetina ni fluoxetina fueron estadísticamente más eficaces que placebo para disminuir la puntuación

en la escala de depresión de Hamilton entre el inicio y el final del estudio.⁵ Sólo se observaron diferencias significativas en algunas variables secundarias.

La eficacia de la duloxetina (40-120 mg al día) en el tratamiento agudo de la depresión ha sido evaluada en seis ensayos clínicos de ocho a nueve semanas comparativos con placebo, cuatro de los cuales incluyeron también un grupo tratado con paroxetina.^{5,6} Los resultados no permiten concluir que la duloxetina (40 o 80 mg al día) sea más eficaz que placebo. En dos de estos ensayos, en los que la dosis de duloxetina fue de 60 mg al día (dosis recomendada),^{7,8} la superioridad sobre placebo fue muy modesta.

No obstante, pacientes y cuidadores consideran que es más adecuado determinar la eficacia de los antidepresivos en términos de remisión del episodio depresivo, más que en términos de su efecto sobre la puntuación en la escala de Hamilton. Pues bien, sólo en un estudio la duloxetina mostró eficacia en términos de remisión del episodio depresivo.

La duloxetina (60 mg al día) no ha sido comparada con paroxetina, ni con otros antidepresivos. En estos ensayos a corto plazo, aproximadamente un 30% de los pacientes no terminó el estudio.

En un ensayo de seis meses, en una muestra seleccionada de 278 pacientes con depresión que

habían respondido inicialmente al fármaco, la duloxetina (60 mg al día) redujo la **tasa de recaída** en comparación con placebo, de 28,5% a 17,4%.⁵

Neuropatía diabética: faltan ensayos comparativos

En dos ensayos comparativos con placebo en 457 y 334 pacientes respectivamente, con neuropatía diabética de por lo menos seis meses de evolución (no se especifican los tratamientos previos), de 12 semanas de duración, la duloxetina (60-120 mg al día) se mostró más eficaz que placebo.^{5,9} Sin embargo, la diferencia en la mejoría entre ambos grupos fue de 1,17 a 1,45 puntos sobre una escala de 0 a 10. La relevancia clínica de esta diferencia es dudosa. Por otra parte, la duloxetina no ha sido comparada con un antidepresivo tricíclico con eficacia demostrada en la neuropatía diabética.

Fibromialgia

La fibromialgia es una entidad clínica controvertida. No se conoce un tratamiento satisfactorio, y algunos pacientes reciben tratamientos con varios psicofármacos de eficacia incierta. Hay dos ensayos clínicos publicados en los que se ha evaluado la duloxetina (véase el Cuadro 1).^{10,11}

¿Efecto analgésico específico en pacientes deprimidos?

En los pacientes con depresión son frecuentes los cuadros dolorosos. Generalmente la mejoría de la depresión se acompaña de mejoría del dolor. Los mensajes promocionales de la duloxetina aseguran que tiene un efecto analgésico específico en los pacientes deprimidos (véase el Cuadro 2).¹²⁻¹⁴

Toxicidad

Los efectos adversos de la duloxetina son similares a los de los demás ISRS, aunque tiene más efectos anticolinérgicos. En el tratamiento de la depresión o del dolor neuropático, los efectos adversos más frecuentes son náusea, cefalea, insomnio, y efectos anticolinérgicos (sequedad de boca, estreñimiento). Se han notificado casos de hepatitis y de ictericia.¹⁵ En los pacientes con hepatopatía previa, el riesgo de afectación hepática puede ser mayor. En los ensayos también se ha observado que produce un aumento de la presión arterial que depende de la dosis; esto plantea incertidumbre sobre su posible toxicidad en pacientes con riesgo cardiovascular o con alguna cardiopatía. Dado que la duloxetina es metabolizada por los isoenzimas CYP1A2 y CYP2D6 del citocromo P450, podría ser objeto de interacciones con antidepresivos tricíclicos, fenotiacinas, o tolterodina.

Conclusión

En los últimos años se han comercializado nuevos antidepresivos que no constituyen un progreso terapéutico sobre los ya disponibles. La duloxetina es uno de estos fármacos. Actuaría inhibiendo la recaptación de serotonina y noradrenalina. En el tratamiento de la depresión y la neuropatía diabética, tiene una eficacia muy modesta. No hay estudios comparativos con otros antidepresivos. En la fibromialgia, una entidad clínica controvertida en la que la duloxetina no está aprobada, no se ha demostrado que tenga una eficacia analgésica tangible. El perfil de efectos adversos es similar al de la venlafaxina, aunque debe añadirse el riesgo de hepatopatía y de efectos anticolinérgicos. Su uso también comporta un riesgo de interacciones farmacológicas. En estas indicaciones la duloxetina no ofrece ninguna ventaja demostrada sobre otros fármacos ya disponibles.

Cuadro 1. Duloxetina en el tratamiento de la fibromialgia

- En un ensayo comparativo con placebo en 207 pacientes (un 38% con depresión mayor), después de 12 semanas los tratados con duloxetina (60 mg cada 12 h) presentaron una mejoría de la puntuación en una escala específica de la fibromialgia.¹⁰ La diferencia fue significativa, pero muy escasa, sólo de 5,5 puntos en una escala de 80.
- La disminución en la subescala del dolor, la otra variable principal, fue de 1,98 con duloxetina y de 1,35 con placebo, sobre una escala de 10, sin que la diferencia fuera significativa. Los tratados con duloxetina presentaron mejorías en algunas variables secundarias, de difícil interpretación. Por otra parte, el uso previo de antidepresivos había sido más frecuente en los pacientes del grupo placebo, y aproximadamente un 40% no finalizó el estudio. En definitiva, impide una interpretación clínica de los resultados.
- En otro ensayo comparativo con placebo en 354 mujeres con fibromialgia, tras 12 semanas la puntuación media de dolor (de 6,5 sobre 10 al inicio) disminuyó 2,4 con duloxetina 120 mg al día, 2,39 con duloxetina 60 mg al día, y 1,16 con placebo.¹¹ Aunque la diferencia fue estadísticamente significativa, fue muy escasa, y por tanto de relevancia clínica dudosa. Como en el otro ensayo, un 39% de los pacientes no finalizó el estudio.

Cuadro 2. Eficacia analgésica de la duloxetina

- Un ensayo a doble ciego de nueve semanas de duración en 282 pacientes con depresión y que sufrían dolores de diferentes tipos y localizaciones no mostró diferencias significativas entre la duloxetina (60 mg al día) y placebo en la escala del dolor al final del tratamiento.¹²
- En un análisis conjunto de tres ensayos, la diferencia de puntuación media de dolor entre los tratados con duloxetina y el grupo placebo no superó los 7,5 mm en una escala analógica visual de 100 mm.¹³
- Otro análisis conjunto de los resultados de dos ensayos comparativos con placebo concluyó que la mitad de la mejoría del dolor observada con duloxetina era explicable por un efecto analgésico específico y la otra mitad por su efecto antidepressivo.¹⁴ Aunque la mejoría del dolor, expresada en porcentaje, mostró una diferencia significativa entre los grupos, la traducción clínica de estos hallazgos es dudosa.

Bibliografía

1. Rodríguez D. Butll Inf Ter 2004;16:49-54.
<http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/pdf/bit1004.pdf>
2. Ausejo M, Sáenz A, Jiménez MA. Aten Primaria 2006;38:5-7.
3. Hansen RA, Gartlehner G, Lohr KN, Gaynes BN, Carey TS. Ann Intern Med 2005;143:415-26.
<http://www.annals.org/cgi/reprint/143/6/415.pdf>
4. European Medicines Agency. European public assessment report. Yentreve. 2005.
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/yentreve/yentreve.htm>
5. European Medicines Agency. European public assessment report. Cymbalta. 2005.
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/cymbalta/cymbalta.htm>
6. Anónimo. Rev Prescrire 2006;26:486.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=77674>
7. Detke MJ, Lu Y, Goldstein DJ, Hayes JR, Demitrack MA. J Clin Psychiatry 2002;63:308-15.
8. Detke MJ, Lu Y, Goldstein DJ, McNamara RK, Demitrack MA. J Psychiatr Res 2002;36:383-90.
9. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S. Pain 2005;116:109-18.
10. Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ, et al. Arthritis Rheum 2004; 50:2974-84.
11. Arnold LM, Rosen A, Lu Y, et al. Pain 2005;119:5-15.
12. Brannan SK, Mallinckrodt CH, Brown EB, Wohlreich MM, Watkin JG, Schatzberg AF. J Psychiatr Res 2005;39:43-53.
13. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Hudson J, Iyengar S, Demitrack MA. Psychosomatics 2004;45:17-8.
<http://psy.psychiatryonline.org/cgi/reprint/45/1/17>
14. Fava M, Mallinckrodt CH, Detke MJ, Watkin JG, Wohlreich MM. J Clin Psychiatry 2004;65:521-30.
15. Anónimo. WHO Pharmaceuticals Newsletter 2005;4:2.
http://www.who.int/medicines/publications/pn2005_4.pdf

bg

Paracetamol y hepatotoxicidad

A dosis terapéuticas el paracetamol es un analgésico bien tolerado. No tiene toxicidad gastrointestinal, lo que lo ha convertido en el analgésico y antipirético de primera elección. El principal problema de su uso generalizado es su toxicidad hepática cuando se toma a dosis más altas. El impacto puede ser importante. Se calcula que en Inglaterra y Gales cada año mueren entre 300 y 400 personas por intoxicación por una combinación a dosis fijas de paracetamol y dextropropoxifeno.¹

Un ensayo clínico reciente concluye que la administración de paracetamol a la dosis máxima recomendada en adultos sanos (4 g al día) se asocia a un importante aumento de enzimas hepáticas.² Estos resultados sorprendentes invitan a hacer un comentario sobre los hallazgos.

El estudio que genera incertidumbre

Después de que en un ensayo con una nueva combinación de paracetamol e hidrocodona se

observara una elevada incidencia de aumento de enzimas hepáticas, se realizó un ensayo clínico comparativo con placebo en 145 voluntarios sanos con el fin de determinar la incidencia y la magnitud de estas elevaciones. Los participantes fueron distribuidos en cinco grupos a recibir placebo, o bien 4 g al día de paracetamol, solo o combinado con un opiáceo (morfina, oxicodona o hidromorfona) durante 14 días. En los grupos tratados con paracetamol (solo o en combinación), de un 31 a un 44% presentaron elevaciones de transaminasa glutamicopirúvica (GPT) de tres veces por encima del límite de la normalidad (más de un 19% presentó más de cinco veces el valor normal), mientras que ninguno de los 39 participantes del grupo placebo las presentó. Las concentraciones plasmáticas de paracetamol no superaron en ningún caso los márgenes terapéuticos.

Estos resultados son preocupantes. En algunos estudios en adultos sanos tratados con 4 g al día de paracetamol se habían descrito aumentos de transaminasas,^{3,4} pero hasta ahora se desconocía la elevada incidencia observada en este ensayo.⁵

No se sabe cuál es la incidencia y la magnitud de esta alteración cuando el paracetamol se usa de manera crónica.

Un riesgo de hepatotoxicidad conocido en sobredosis

En caso de sobredosis aguda (más de 10-15 g), el paracetamol puede producir necrosis hepática, atribuida a un metabolito tóxico muy reactivo que se forma por la acción de los isoenzimas CYP2E1 y CYP3A4 en el hígado y el riñón.^{6,7} Cuando la concentración de paracetamol es alta, los depósitos de glutatión intracelular se agotan, y el metabolito provoca una reacción de lipoperoxidación en cadena que destruye las estructuras subcelulares del hepatocito y da lugar a necrosis hepatocelular. Por eso, los productos que rellenan las reservas de glutatión, como la acetilcisteína o la metionina, se utilizan como antídotos. Por el mismo motivo, en personas con un elevado grado de inducción enzimática (alcohólicos, fumadores, usuarios de fármacos inductores enzimáticos como la rifampicina, etc.) se forma más cantidad de metabolito tóxico y el riesgo de hepatotoxicidad es más alto, y también lo es cuando los depósitos de glutatión son bajos (en ayunas o tras consumir cantidades importantes de alcohol). En pacientes hepatopatas las consecuencias pueden ser especialmente importantes, y por eso el paracetamol está contraindicado.

Conclusión

Los resultados de un estudio reciente muestran que la administración de la dosis máxima recomendada de paracetamol en adultos sanos (4 g al día) se asocia a elevaciones de enzimas hepáticos. Aunque ya se conocía bien el riesgo de hepatotoxicidad en caso de sobredosis, estos aumentos con dosis terapéuticas en adultos sanos, sin hepatopatía ni alcoholismo, son sorprendentes. Se desconoce la relevancia clínica de estas observaciones.

Los datos recientes sobre los riesgos cardiovasculares y gastrointestinales de los AINE apuntan al paracetamol como analgésico y antipirético de elección en caso de dolor sin inflamación. Sin embargo, estos hallazgos inesperados nos recuerdan que no hay fármacos sin riesgos, y que se conocen pocas cosas incluso de los fármacos de uso más frecuente. El uso de cualquier fármaco implica un riesgo. Y sólo vale la pena correr este riesgo si los efectos beneficiosos esperados son claramente superiores a sus riesgos.

Bibliografía

1. Anónimo. *Scrip* 2005;3026:4.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=72665>
2. Watkins PB, Kaplowitz N, Slattery JT, et al. *JAMA* 2006;296:87-93.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=77581>
3. Kwan D, Bartle WR, Walker SE. *Dig Dis Sci* 1995;40:1951-55.
4. Kwan D, Bartle WR, Walker SE. *J Clin Pharmacol* 1999;39:68-75. <http://jcp.sagepub.com/cgi/reprint/39/1/68>
5. Kaplowitz N. *Hepatology* 2004;40:23-26.
6. Graham GG, Scott KF, Day RO. *Drug Saf* 2005;28:227-40. <http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=73085>
7. Anónimo. *Butll Groc* 1999;12:9-11.

Encontrarán más información sobre las cuestiones tratadas en este boletín en la base de datos SIETES en <http://www.icf.uab.es> o bien en <http://www.sietes.org>, usando las palabras clave DULOXETINA, y también PARACETAMOL y HEPATOTOXICIDAD. También pueden consultar en <http://w3.icf.uab.es/notibg> la noticia del 30 de octubre sobre nuevos datos de toxicidad de los AINE.

Director Joan-Ramon Laporte. **Redactora jefe** Montserrat Bosch.

Comité de redacción C Aguilera, A Agustí, M Bosch, I Danés, R Llop.

Comité editorial JM Arnau, D Capellà, JM Castel, G Cereza, E Diogène, A Figueras, I Fuentes, L Ibáñez, JR Laporte, C Pedrós, A Vallano, X Vidal.

Fundació Institut Català
de Farmacologia



© Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospital Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 428 30 29. Fax 93 489 41 09. <http://www.icf.uab.es>. La *Fundació Institut Català de Farmacologia* es independiente de los laboratorios farmacéuticos y de las administraciones sanitarias. No tiene finalidades de lucro y promueve un uso óptimo de los medicamentos.

Los artículos y notas publicados en Butlletí Groc no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin autorización escrita.

ISSN 0214-1930 - Depósito legal: B-20.962-88

Suscripciones. España, 17,50; extranjero 18,75. Las peticiones de suscripción de estudiantes, que son gratuitas, deben dirigirse a la Fundació Institut Català de Farmacologia (adjuntando fotocopia del carnet de estudiante).

El Butlletí Groc es miembro de:



Hi ha una versió d'aquest butlletí en català. Si desitgeu rebre informació de manera regular en català, comuniqui-ho a la Fundació Institut Català de Farmacologia.

