

ACTUALÍZATE EN UN PLIS-PLAS

Nuevos anticoagulantes orales. Dudas y certezas

Antonio López Andrés

Subdirector de Atención Primaria Navarra Norte, Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea, Navarra, España

Hasta hace poco, la anticoagulación oral se venía realizando con warfarina y acenocumarol (antivitaminas K [AVK]). En España, el más utilizado con gran diferencia ha sido el acenocumarol. La anticoagulación oral es una terapia muy eficaz en la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular. Si bien el tratamiento con AVK es muy eficaz, su manejo es algo complicado por la cinética poco predecible de éstos, obligando a controles periódicos para ajustar la dosis. Las numerosas interacciones, tanto con alimentos como con medicamentos, dificultan aún más este control.

Para solventar estos problemas han aparecido los nuevos anticoagulantes orales (ACO). En España actualmente hay 2 aprobados en la fibrilación auricular no valvular, dabigatrán y rivaroxabán.

A. Dabigatrán. Ha recibido la autorización gracias al ensayo RELY. En este ensayo demostró ser más eficaz que warfarina evitando episodios cerebrovasculares a la dosis de 150 mg/12 h, pero con algo más de hemorragias globales, y a la dosis de 110 mg/12 h mostró menos hemorragias y una eficacia similar.

- *Certezas:* es un medicamento al menos tan eficaz como warfarina (a la dosis de 150 mg/12 h fue más eficaz) para prevenir los ictus en fibrilación auricular. No necesita ajuste de dosis. Su perfil global de seguridad es similar a warfarina, habiendo mostrado menos hemorragias intracraneales.

- *Dudas:* el ensayo RELY no era doble ciego; hubo mayores abandonos en el grupo dabigatrán; en el análisis de

subgrupos dabigatran era superior a warfarina sólo en los pacientes con mal control del INR; hubo un mayor número de infartos (demostrado en un metaanálisis); dudas acerca de cuál es la dosis ideal; mayores hemorragias en pacientes con función renal muy disminuida; no hay antídoto en caso de accidente o cirugía no programada, y han surgido al comienzo de su uso generalizado importantes alertas en Japón, Australia y Nueva Zelanda, lo que ocasionó una alerta por parte de la Agencia. La FDA no tiene aprobada la dosis de 110 mg/12 h.

B. Rivaroxabán. Esta indicación se le ha concedido gracias al estudio ROCKET-AF. En este estudio rivaroxabán demostró ser no inferior a warfarina para prevenir el número de ictus.

- **Certezas:** rivaroxabán ha demostrado ser no inferior a warfarina. No necesita ajuste de dosis y su dosificación es cada 24 h. Su perfil de seguridad es similar a warfarina y se observaron menos hemorragias intracraneales.
- **Dudas:** el control global de pacientes dentro del rango terapéutico del INR fue sólo del 55%; era un ensayo multicéntrico en el que el control del INR fue muy diferente dependiendo del país. ¿Y si el control del INR hubiese sido del 65-70%? ¿Es comparable el entorno sanitario de la India

a la realidad sanitaria occidental? En la transición de pacientes de rivaroxabán a warfarina hubo un número elevado de ictus. Tampoco tiene antídoto.

Certezas finales. El control periódico del INR es engorroso, pero es una garantía del control de la anticoagulación. La vitamina K es un antídoto que en ocasiones de emergencia puede ser útil en pacientes en tratamiento con AVK. Hemos aprendido a manejar los AVK, y se hace ampliamente en atención primaria. Los nuevos ACO son tan eficaces como los AVK y su perfil de seguridad es similar, siendo una alternativa al paciente mal controlado con AVK. A pesar de ello, el número de abandonos es mayor con éstos. En el actual entorno de crisis es inasumible su generalización.

Dudas finales. La utilización de estos medicamentos por pacientes ancianos polimedicados genera dudas de eficacia final, por el posible incumplimiento. El paciente poco cumplidor no sería candidato. La aparición de los nuevos ACO ha propiciado la creación de nuevas escalas de valoración de riesgo, con lo que la cifra de pacientes anticoagulados se incrementará notablemente. Esto puede suponer un riesgo para la eficacia global de la terapia farmacológica en pacientes con fibrilación auricular.

Novedades en el tratamiento de la diabetes

Alejandra García Ortiz

Técnico, Servicio de Prestación Farmacéutica, Gerencia Regional de Salud de Castilla y León, España

El cambio fundamental en el abordaje de la diabetes tipo 2 deriva de la constatación del riesgo asociado a un control glucémico intensivo ($HbA1c < 6,5\%$) en diabéticos ancianos, diabéticos de larga evolución o con comorbilidad. En este sentido, el documento de consenso ADA-EASD 2012 propone una adaptación de los objetivos a la situación de cada paciente y únicamente recomienda valores de $HbA1c < 6,5\%$ (con un nivel de evidencia menor) en los diabéticos de diagnóstico reciente y en sanos.

En el control de hipertensión arterial, los resultados de los estudios VADT, ACCORD y de un metaanálisis apoyan la propuesta de la Sociedad Europea de Hipertensión de mantener en los diabéticos una cifra de presión arterial sistólica (PAS) $< 140 \text{ mmHg}$, alejada de los objetivos más agresivos de PAS $< 130 \text{ mmHg}$.

En 2012, los GDPS (Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de Salud) han publicado un nuevo posicionamiento en el uso de estatinas en prevención primaria, objetivo LDL (lipoproteínas de baja densidad) $< 100 \text{ mg/dl}$ en pacientes con riesgo cardiovascular (RCV)-REGICOR $> 10\%$ y LDL $< 130 \text{ mg/dl}$ en RCV-REGICOR $< 10\%$.

Los nuevos antidiabéticos I-DPP4 y análogos de GLP-1 han demostrado eficacia en control glucémico y menos hipoglucemias que otros secretagogos. No se han publicado ensayos con resultados sobre otras variables que afecten a la morbilidad cardiovascular. Aunque su perfil de seguridad se va definiendo, la pancreatitis parece ser la RAM más grave asociada a estos fármacos.

La metformina se mantiene como fármaco de elección, algunos estudios observacionales apuntan diferencias de eficacia entre las sulfonilureas.

Diuréticos tiazídicos en la hipertensión arterial

Luis Carlos Saiz Fernández

Coordinador de Investigación en Farmacoterapia, Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea, Navarra, España

La controversia sobre la potencial equivalencia de todos los antihipertensivos continúa abierta. Mientras JNC-7 y Cochrane (Wright, 2009) recomiendan tiazidas como primera elección, la guía ESH-ESC 2012 y un reciente metaanálisis (Law, 2009) defienden la equivalencia.

Al contrario que IECA/ARA-II, el consumo de tiazidas en España permanece estabilizado desde los años noventa. A dosis bajas equipotentes, clortalidona presenta ventajas farmacocinéticas y clínicas sobre hidroclorotiazida, con similar perfil de seguridad: mejor control tensional nocturno-matutino por una mayor vida media y beneficios más sólidos en morbimortalidad cardiovascular (SHEP, ALLHAT). Las razones del extenso uso de hidroclorotiazida son eminentemente comerciales, exhibiendo sus resultados más destacables combinada con ahoradores de potasio. El estudio principal de indapamida (HYVET) no muestra claro beneficio en reducción de ictus. Las tiazidas provocan leves hiper-

glucemias sin repercusiones negativas constatadas, y en pacientes previamente diabéticos sus beneficios no parecen aminorarse. Son claramente superiores al prevenir la insuficiencia cardíaca.

En la guía NICE-2011, las dihidropiridinas desplazan a las tiazidas como primera elección, subrayándose su actual bajo coste, mayor equilibrio electrolítico y el no confirmado mejor control de la variabilidad tensional. Pese a ello, las diferencias en el análisis coste-efectividad fueron mínimas, los diuréticos continuaban siendo más económicos, el cálculo se realizó con clortalidona 50 mg, se asumía equivalencia en todos los diuréticos, cualquier diabetes era considerada perniciosa y el coste ponderado de amlodipino resultaba mucho mayor en España. NICE reconoce la superioridad de clortalidona, pero degrada globalmente a las tiazidas al tercer escalón basándose en el estudio ACCOMPLISH, que utilizó hidroclorotiazida y a dosis inadecuadas.

Novedades en el tratamiento de la osteoporosis

Lucía Jamart Sánchez

Farmacéutica de Atención Primaria, Dirección Asistencial Noroeste, Servicio Madrileño de Salud, Madrid, España

Es frecuente asociar la osteoporosis con una densidad mineral ósea baja, pero el evento clínico responsable de la morbimortalidad asociada son las fracturas por fragilidad. La calidad de vida está afectada significativamente en pacientes con fracturas vertebrales sintomáticas y de cadera, y no lo está de forma significativa en pacientes con fracturas vertebrales morfométricas. Por tanto, lo que se debe exigir a un fármaco es que reduzca el riesgo de fracturas vertebrales clínicas y de cadera, a corto y largo plazo.

Los fármacos disponibles, incluyendo los de más reciente comercialización (bazedoxifeno y denosumab), han demostrado eficacia fundamentalmente en la disminución de fracturas vertebrales morfométricas en pacientes de edad avanzada con elevado riesgo de fractura; por tanto, no está

justificado su uso en población de bajo riesgo. A pesar de que en mujeres posmenopáusicas sanas, la edad y la ausencia de factores de riesgo no justifican la instauración de tratamiento, el mayor consumo de fármacos está focalizado en este tipo de mujeres, debido a que el criterio de decisión suele ser únicamente densitométrico. Un estudio realizado en la Comunidad Valenciana muestra que en mujeres de 50 a 64 años, el 22% recibía tratamiento antiosteoporótico y solo el 0,7% presentaba un riesgo de fractura de cadera en los próximos 10 años $\geq 3\%$.

El beneficio de la intervención precoz, 15-20 años antes de que se produzcan las fracturas no se ha demostrado, y, dado que estos fármacos no están exentos de riesgos, no se debe comprometer innecesariamente la seguridad de los pacientes.

Novedades en el tratamiento del dolor neuropático

Itxasne Lekue Alkorta

Farmacéutica de Atención Primaria, Comarca Ezkerraldea-Enkarterri, Osakidetza, España

El dolor neuropático surge como resultado de una lesión o disfunción del sistema nervioso. Es una afectación neurológica que aparece como consecuencia de alteraciones tanto del sistema nervioso periférico como central. Los ejemplos más comunes son la neuropatía diabética dolorosa, la neuralgia postherpética y la neuralgia del trigémino. Constituye una experiencia sensorial y emocional desagradable que puede tener un impacto significativo sobre la calidad de vida.

El dolor neuropático es a menudo difícil de tratar, debido a que es resistente a muchos fármacos y también por los efectos adversos asociados a medicamentos eficaces. Se han utilizado antidepresivos, antiepilépticos, opiáceos y tratamientos tópicos como capsaicina y lidocaína. La selec-

ción del fármaco de primera elección, así como la secuencia óptima para su uso, son controvertidas. Entre las limitaciones de la evidencia destacan la falta de estudios comparativos y el sesgo de publicación. Las diferentes recomendaciones coinciden en señalar a amitriptilina, gabapentina, pregabalina, o duloxetina como tratamientos de primera elección, y en el caso de la neuralgia del trigémino, carbamazepina. Muchas personas requieren tratamiento con más de un fármaco. Además de la selección del fármaco, son importantes aspectos el incremento paulatino de las dosis, la evaluación periódica de la eficacia, la tolerabilidad y la aparición de efectos adversos, así como la necesidad de continuar el tratamiento.

Novedades en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Amparo Barreda Aznar

Farmacéutica de Atención Primaria, Hospital General de Castellón, Departament de Salut de Castellón, Agència Valenciana de Salut, Castellón, España

La recientemente publicada *Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Pacientes con EPOC-Guía Española de la EPOC (GesEPOC)* clasifica a los pacientes en 4 fenotipos clínicos distintos y establece para cada uno de ellos un tratamiento escalonado según el nivel de gravedad.

Indacaterol y roflumilast son los 2 fármacos de última aparición en el tratamiento de la EPOC. Indacaterol es el primer β -2-adrenérgico de acción larga (BALD) de administración única diaria. Comparado con salmeterol y formoterol, otros BALD ya disponibles y con tiotropio, ha mostrado eficacia similar a éstos. A la hora de seleccionar el broncodilatador de acción larga en el tratamiento de mantenimiento en monoterapia, GesEPOC no señala ninguno como primera elección frente a los otros. Sí recomienda realizar ensayos clínicos controlados y aleatorizados de indacaterol

frente a tiotropio señalando que la evidencia disponible es insuficiente para recomendar uno frente a otro.

Roflumilast, un inhibidor de la PDE4 de administración oral, aparece indicado en GesEPOC como terapia adicional al tratamiento de mantenimiento con broncodilatadores de acción prolongada, sólo en los pacientes con fenotipo agudizador con bronquitis crónica, como alternativa al tratamiento adicional con corticoides inhalados (CI); paradójicamente, sin embargo, GesEPOC también señala, al igual que lo hacen las recomendaciones NICE 2012, que la terapia adicional con roflumilast en lugar de un CI se realice en un contexto de investigación.

Próximos medicamentos a comercializarse: antimuscarínicos de larga duración (bromuro de aclidinio, recientemente autorizado, y bromuro de glicopirronio).

Combinaciones de medicamentos a dosis fijas, ¿son necesarias?

Carlos Fernández Oropesa

Farmacéutico de Atención Primaria, Servicio Andaluz de Salud, España

Las combinaciones de medicamentos a dosis fijas han sido utilizadas por la industria farmacéutica para prolongar artificialmente la patente de sus productos, en una época que se caracteriza por la escasez de nuevos *superventas*.

Su promoción pivota sobre la supuesta ventaja competitiva de que facilitan la simplificación de los regímenes terapéuticos y, por consiguiente, mejoran la adherencia terapéutica. Este tipo de argumentos obvia que la falta de adherencia obedece a causas que, más allá de los tratamientos, están relacionadas con el paciente, la enfermedad o el sistema sanitario. Por tanto, confiar ciegamente en la administración de asociaciones es una estrategia errónea, como así nos muestra la evidencia.

No obstante, no debemos generalizar ni olvidar que hay ejemplos, como las asociaciones de estrógenos y progestágenos (anticoncepción) o de levodopa y carbidopa (Parkin-

son), que facilitan la administración de fármacos de acción complementaria o sinérgica. Las combinaciones, asimismo, han simplificado tratamientos complejos como los del virus de la inmunodeficiencia humana o la tuberculosis, como así reconoce el listado de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la Salud.

Los detractores de las asociaciones ven un riesgo para la seguridad del paciente por la difícil investigación de los efectos adversos o una posible medicalización innecesaria. Además, sería importante determinar para cada caso si han demostrado alguna mejora en variables clínicas respecto a los medicamentos administrados de forma separada.

Para terminar, las dosis fijas imponen unas cantidades determinadas que no siempre se ajustan a las características del paciente. Por todo esto, su uso en patologías crónicas debería ser la excepción y no la norma.