

Prevenció de l'osteoporosi produïda per corticoides

I també: Nous antiparkinsonians:
pramipexol i entacapona

Data de redacció: **març de 2000**

En el proper número: **Resistències bacterianes als antibiòtics.**

Butlletí d'informació terapèutica del Servei Català de la Salut

Directora M. Antònia Viedma i Martí. **Subdirector** Antoni Gilabert i Perramon. **Coordinadora** Maria Eugènia Carballo i López.

Redacció Fundació Institut Català de Farmacologia. **Cap de redacció** Joan-Ramon Laporte i Roselló. **Redactora** Montserrat Bosch i Ferrer.

Comitè científic Antònia Agustí i Escasany, Xavier Bonafont i Pujol, Montse Bosch i Ferrer, Josefina Caminal i Homar, Joan Costa i Pagès, Eduard Diogène i Fadini, Maria Ignàsia Ferrer i Salvans, Pau Ferrer i Salvans, Antoni Gilabert i Perramon, Francesc Jané i Carrencà, Joan-Ramon Laporte i Roselló, Albert Ledesma i Castelltort, Pilar López i Calahorra, Carles Llor i Vilà, Eduard Mariño i Hernández, Rosa Monteserín i Nadal, Pau Salvà i Lacombe.

Secretària tècnica Sílvia Vila Florensa

Composició i impressió Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria de la Comissió d'Informació Terapèutica, Servei Català de la Salut**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números del butlletí publicats durant l'any 1999 a:
<http://www.gencat.es/sanitat/cat/cindex.html> (apartat de salut pública)

El tractament prolongat amb corticoides per via oral dona lloc a una pèrdua de massa òssia, i alguns estudis suggereixen que també augmenta el risc de fractures vertebrals i de coll de fèmur (*N Engl J Med*, 309, 265-268, 1983; *Lancet*, 353, 1327, 1999). La magnitud del risc depèn de la dosi i sobretot de la durada del tractament, entre d'altres factors, i no sembla estar influida pel corticoide emprat (*Drug Ther Bull*, 37, 57-58, 1999). Aquesta pèrdua de massa òssia podria ser reversible en aturar l'administració dels corticoides (*Ann Intern Med*, 119, 963-968, 1993; *J Rheumatol*, 24, 1495-1503, 1997). Tot i que els corticoides per via inhalatòria poden alterar alguns marcadors bioquímics del metabolisme ossi, no s'ha demostrat que disminueixin la densitat òssia ni que augmentin el risc de fractures (*Drug Ther Bull*, 37, 73-77, 1999).

ticoides, com derivats de la vitamina D amb suplement de calci, tractament substitutiu amb estrògens en les dones, bifosfonats, calcitonina i fluorur sòdic. No s'ha demostrat que cap redueixi el risc de fractures, però sí que s'han vist efectes incrementadors de la densitat òssia.

Una revisió sistemàtica dels assaigs clínics realitzats amb derivats de la **vitamina D** administrada durant 2 anys juntament amb suplement de calci, mostra que limiten la pèrdua de massa òssia en la columna lumbar i el radi distal. En els assaigs en els quals es va avaluar el risc de fractures, els pacients van rebre colecalciferol (vitamina D₃) (500 UI al dia) o bé calcitriol (0,5-1 µg al dia) i 1 g al dia de calci, s'hi va observar una tendència estadísticament no significativa a un efecte reductor del risc de fractures (*The Cochrane Library*, 4, 1999).

En un altre assaig clínic, de 2 anys de durada, es va observar que els pegats d'**estradiol** (associat amb norestisterona durant 12 dies al mes) en usuàries de corticoides eviten la disminució de la densitat òssia a la columna lumbar,

Fàrmacs emprats en la prevenció

S'han avaluat diferents fàrmacs en la prevenció de l'osteoporosi en pacients tractats amb cor-

en comparació amb les que van rebre només 400 mg de calci al dia. No s'hi va registrar disminució de la incidència de noves fractures vertebrals (*Arthritis Rheum*, 37, 1499-1505, 1994).

Una revisió sistemàtica de 13 assaigs clínics amb bifosfonats, la majoria dels quals amb **etidronat** administrat de manera cíclica, ha mostrat que aquests fàrmacs prevenen la pèrdua de massa òssia induïda per corticoides en la columna lumbar i el coll del fèmur durant 2 anys, però no s'hi va veure que redueixin la incidència de fractures (*The Cochrane Library*, 4, 1999). Un estudi recent confirma que aquest efecte sobre la massa òssia es manté al cap de 3 anys (*J Rheumatol*, 26, 1545-1549, 1999). Administrat durant 48 setmanes, l'**alendronat** redueix la pèrdua de massa òssia en la columna lumbar i el coll de fèmur de pacients tractats amb un mínim de 7,5 mg al dia de prednisona, comparats amb els que rebien només 1 g de calci i 250-500 UI de vitamina D al dia (*N Engl J Med*, 339, 292-299, 1998). Tot i que el grup tractat amb alendronat presentava una menor incidència de noves fractures vertebrals, aquesta no era estadísticament significativa; en canvi, presentaven més efectes adversos gastrointestinals.

L'únic assaig en el qual s'ha avaluat l'eficàcia de la **calcitonina** per via nasal per prevenir l'osteoporosi per corticoides, no ha detectat cap efecte sobre la densitat òssia (*N Engl J Med*, 328, 1747-1752, 1993).

Per tal de limitar els efectes indesitjats dels corticoides, es recomana administrar-ne la dosi mínima necessària i assegurar una ingesta suficient de calci (prop d'1 g al dia). Tot i que no hi ha estudis comparatius entre els diferents fàrmacs en la prevenció de l'osteoporosi per corticoides, els resultats dels assaigs clínics indiquen que tots semblen tenir una eficàcia similar. Atès que els derivats de la vitamina D tenen una menor toxicitat i una presentació adequada per a la seva administració a llarg termini, se'ls pot considerar de primera elecció.

Conclusió

La pèrdua de massa òssia causada pel tractament prolongat amb corticoides per via oral és proporcional a la durada i a la dosi. Per tal de minimitzar-ne les conseqüències adverses, es recomana administrar-ne la dosi mínima necessària i assegurar una ingesta adequada de calci. Dels fàrmacs avaluats per prevenir l'osteoporosi per corticoides, els derivats de la vitamina D (calcitriol i colecalciferol, juntament amb suplementes de calci), els bifosfonats (etidronat i alendronat) i els pegats d'estrògens han mostrat que limiten la pèrdua de massa òssia en grau similar, però no el risc de fractures. Atès que els derivats de la vitamina D són més ben tolerats, es consideren d'elecció.

Nous antiparkinsonians: pramipexol i entacapona

La levodopa, associada a un inhibidor perifèric de la dopadescarboxilasa (carbidopa o bense-razida), és d'elecció en la malaltia de Parkinson. No obstant, el seu ús prolongat s'associa amb una pèrdua de l'eficàcia i amb complicacions motores incapacitants. Els agonistes dopaminèrgics derivats del sègol banyut, com bro-mocriptina, lisurida i pergolida, emprats com a adjuvants de la levodopa en la malaltia avançada, redueixen les fluctuacions motores i les dosis necessàries de levodopa. El pramipexol (Mira-pexin®) és un nou agonista dopaminèrgic no ergòtic que, com el ropinirol, actua de manera selectiva sobre els receptors D₂ i D₃ de la dopamina. L'entacapona (Comtan®) és un inhibidor reversible de la catecol O-metiltransferasa (COMT) perifèrica, enzim que metabolitza la levodopa. Se suggereix que l'entacapona no és hepatotòxica com ho va ser la tolcapona, que va haver de ser retirada del mercat poc després de la seva comercialització (*Butlletí Groc*, 12, 6, 1999).

Característiques farmacològiques

El **pramipexol** estimula els receptors D₂ i D₃ de la dopamina, però no té activitat sobre els receptors D₁ dopaminèrgics ni sobre els serotoninèrgics. No obstant, no està clara la rellevància clínica d'aquestes diferències de selectivitat pels diferents subtipus de receptors dopaminèrgics respecte als altres agonistes dopaminèrgics. S'absorbeix bé per via oral i té una biodisponibilitat superior al 90%. S'elimina majoritàriament de manera inalterada per via renal i té una semivida d'eliminació de 8 a 12 h (*Med Lett Drugs Ther*, 39, 109-110, 1997).

L'**entacapona** inhibeix la COMT perifèrica, de manera que alenteix l'eliminació plasmàtica de levodopa i n'augmenta la biodisponibilitat (*Lancet*, 351, 1221-1222, 1998). S'absorbeix bé per via oral, és metabolitzada al fetge i té una semivida d'eliminació d'1,5 a 3 h (*Drugs*, 58, 159-177, 1999).

Eficàcia

En comparació amb placebo, en les fases inicials de la malaltia de Parkinson, el **pramipexol** en monoteràpia millora els símptomes motors i les activitats quotidianes (*Neurology*, 49, 724-728, 1997; *JAMA*, 278, 125-130, 1997). En la malaltia de Parkinson avançada, diversos assaigs clínics controlats amb placebo de fins a 6 mesos de durada en un total de 676 pacients han mostrat que, afegit a la levodopa, millora els símptomes motors i permet reduir les dosis de levodopa (*Neurology*, 49, 162-168, 1997; *Neurology*, 49, 1060-1065, 1997; *Eur J Neurol*, 5, 235-242, 1998).

En dos assaigs clínics controlats amb placebo de 6 mesos de durada en un total de 376 pacients amb fluctuacions motores secundàries al tractament amb levodopa, l'addició d'**entacapona** al tractament va disminuir les fluctuacions motores i va permetre reduir la dosi de levodopa (*Ann Neurol*, 42, 747-755, 1997; *Neurology*, 51, 1309-1314, 1998). Prop d'un 65% dels pacients rebien tractament amb selegilina i fins a un 50% amb agonistes dopaminèrgics. No hi ha estudis publicats en pacients sense fluctuacions motores, ni estudis comparatius amb agonistes dopaminèrgics com a tractament adjuvant de la levodopa (*Drug Ther Bull*, 37, 36-40, 1999).

Efectes indesitjats

El **pramipexol** produeix efectes indesitjats típics dels agonistes dopaminèrgics, com al·lucinacions, nàusea, somnolència, insomni, vertigen, hipotensió ortostàtica i discinèsies. Atès que en estudis en animals s'ha observat que el pramipexol pot ser tòxic ocular, es recomana vigilància periòdica de la vista. S'han comunicat diversos casos de son sobtat en pacients parkinsonians tractats amb pramipexol o amb ropinirol, alguns dels quals es van produir mentre conduïen i que van donar lloc a accidents de trànsit (*Neurology*, 52, 1908-1919, 1999). L'Agència Europea del Medicament (EMA) recomana advertir els pacients tractats

que no condueixin o facin activitats en les quals l'afectació de l'estat de vigília suposi un perill per a ells o per a altres persones, que els pacients que n'han experimentat un episodi es posin en contacte amb el seu metge; atesa la possibilitat d'efectes additius, també recomanar prudència quan els pacients prenen altres medicaments amb efectes sedants o alcohol, junt amb pramipexol (*Butll Groc*, 12, 13-14, 1999).

Quan s'administra de manera concomitant amb cimetidina, ranitidina, verapamil, quinidina, procainamida o triamterè es recomana reduir la dosi de pramipexol perquè aquests fàrmacs en poden disminuir l'eliminació.

Els efectes adversos més freqüents de l'**entacapona** són l'empitjorament de les discinèsies induïdes per levodopa (27%), nàusea (11%), diarrea (8%), dolor abdominal (7%) i sequegat de boca (4%). S'han descrit casos aïllats d'augment de les transaminases. Tot i que no s'han descrit casos d'hepatotoxicitat greu, l'EMA adverteix sobre el risc d'hepatotoxicitat. A més, recomana que la suspensió del tractament sigui gradual i sota supervisió mèdica, arran d'alguns casos de síndrome neurolèptica maligna i rabdomiòlisi després de la interrupció brusca del tractament amb tolcapona (*WHO Drug Information*, 13, 17, 1999).

Dosificació

Inicialment es recomanen 0,125 mg de **pramipexol** tres vegades al dia, que es poden augmentar cada 5-7 dies; la dosi de manteniment és d'1,5 a 4,5 mg al dia. En cas d'insuficiència renal cal reduir la dosi.

La dosi recomanada d'**entacapona** és de 200 mg, juntament amb cada presa de levodopa més carbidopa o benserazida, fins a un màxim de deu vegades al dia. En les primeres setmanes de tractament amb entacapona, cal reduir la dosi diària de levodopa entre un 10 i un 30%, segons la resposta del pacient. Atesa la limitada experiència clínica amb entacapona, es recomana que el tractament l'iniciï l'especialista.

Conclusió

Malgrat la introducció de nous fàrmacs en el tractament de la malaltia de Parkinson, la levodopa continua essent el més eficaç i ben conegut per alleujar els símptomes i és d'elecció; no obstant, sovint s'associa a efectes motors incapacitants. El **pramipexol** és un nou agonista dopaminèrgic que, administrat com a adjuvant als pacients tractats amb levodopa, millora els símptomes motors i permet reduir la dosi de levodopa. Manquen estudis comparatius entre els diferents agonistes dopaminèrgics, així com dades d'eficàcia i de seguretat a llarg termini.

En les fases avançades de la malaltia, l'**entacapona** redueix les fluctuacions motores dels pacients tractats amb levodopa, i permet reduir-ne les dosis. No hi ha dades en pacients sense fluctuacions motores ni estudis comparatius amb agonistes dopaminèrgics. El tractament adjuvant amb entacapona es podria considerar en els pacients amb malaltia avançada que presenten fluctuacions motores malgrat que prenen levodopa, associat amb un inhibidor de la dopadescarboxilasa, i un agonista dopaminèrgic.

Estudi econòmic d'alguns fàrmacs emprats en la prevenció de l'osteoporosi per corticoides

fàrmac	dosi diària	cost diari (ptes.)	Cost de 30 dies de tractament (ptes.)
calcitriol ^a	0,5-1 µg	116	3500
colecalfiferol ^a	500 UI	29	878
estradiol (pegat) 1 pegat cada 3-4 dies			2000
etidronat ^b	400 mg	23	690
alendronat	10 mg	240	7200

^a Més suplementes d'1 g al dia de calci.

^b Durant 14 dies, i després 500 mg de calci i 400 UI al dia de vitamina D durant 76 dies.