

Rev Soc Esp Dolor
2017; 24(3): 151-152

Experiencia clínica con desvenlafaxina en el tratamiento de pacientes con fibromialgia

DOI: 10/20986/resed.2016.3487/2016

Sr. Director:

Varias clases de fármacos, incluyendo antidepresivos tricíclicos (ATC), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), anticonvulsivantes y sedantes, solos o en combinación, se utilizan en el tratamiento de la fibromialgia (FM) (1). Sin embargo, solo 3 medicamentos (duloxetina, milnacipran y pregabalina) han recibido la aprobación regulatoria para el tratamiento del dolor en pacientes con FM en Estados Unidos.

La desvenlafaxina es el principal metabolito activo de la venlafaxina, un IRSN que mostró una reducción estadísticamente significativa del dolor en un pequeño ensayo en pacientes con FM (2). La desvenlafaxina está indicada en el tratamiento del trastorno depresivo mayor (TDM) en adultos (3). Además, presenta unas características farmacocinéticas interesantes, como son no ser sustrato ni tener actividad sobre la glicoproteína P, y tener un metabolismo que prácticamente no depende del sistema del citocromo P450, lo que limita el riesgo de interacciones farmacocinéticas y los potenciales problemas de tolerabilidad asociados cuando se administra con fármacos que sean inhibidores moderados o potentes del CYP2D6 o con otros sustratos de esta isoenzima. Estas características hacen de la desvenlafaxina un antidepresivo distinto y especialmente útil en algunos subgrupos de pacientes con dolor crónico (como polimedcados y pacientes con insuficiencia hepática), donde la depresión comórbida es frecuente (4).

Debido a su mecanismo de acción y la eficacia demostrada por otros fármacos IRSN, se planteó la hipótesis de que la desvenlafaxina podría tener una eficacia similar para el dolor asociado a la FM.

Así, dos ensayos aleatorios, doble ciego, controlados con placebo, se llevaron a cabo como parte del programa de desarrollo de desvenlafaxina en FM (5).

El Estudio 1 fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, para valorar la eficacia y seguridad de 4 dosis fijas de desvenlafaxina (50, 100, 200, 400 mg/día) en hombres o mujeres con dolor asociado a FM (ensayo fase 2b). El estudio tuvo una duración de 27 semanas y se llevó a cabo entre abril de 2006 y junio de 2007 en 58 centros en los Estados Unidos. Los objetivos primarios del estudio fueron evaluar la eficacia y seguridad de desvenlafaxina en pacientes adultos ambulatorios con

FM, e identificar las dosis de desvenlafaxina que serían más eficaces y mejor toleradas en la FM (5).

Una extensión abierta de 6 meses del Estudio 1 (Estudio 1B) fue diseñado para evaluar la seguridad a largo plazo y la eficacia de desvenlafaxina para el tratamiento del dolor asociado con FM. Se trataba de un estudio abierto, de dosis flexible, llevado a cabo entre noviembre de 2006 y junio de 2007, incluyendo pacientes que completaron el Estudio 1. Los pacientes recibieron durante 6 meses tratamiento abierto con desvenlafaxina a dosis flexible (100-400 mg/día). Los pacientes recibieron 100 mg de desvenlafaxina durante las 2 primeras semanas del estudio de extensión, después del cual la dosis podía ser ajustada en base a la eficacia y la tolerabilidad (5).

El Estudio 2 fue un ensayo fase 2, aleatorizado, doble ciego, con placebo y con control activo (pregabalina), ensayo de grupos paralelos. El estudio se realizó entre junio de 2008 y enero de 2009 en 26 centros de Estados Unidos en mujeres con dolor asociado a FM. El diseño del estudio incluía un periodo simple ciego con placebo de 7 días (periodo preinclusión), y una fase de tratamiento doble ciego de 8 semanas de duración que incluyó un periodo de titulación de 2 semanas. Después del periodo de preinclusión, los pacientes fueron asignados al azar para recibir desvenlafaxina 200 mg/día, pregabalina 450 mg/día, o placebo; los pacientes con una reducción del 30 % o mayor en la escala de dolor numérica NRS (Numeric Rating Scale) durante el periodo de preinclusión fueron excluidos de la fase de tratamiento doble ciego. Este Estudio 2 fue diseñado y llevado a cabo después que el análisis intermedio del Estudio 1 fuese completado, y se aplicó la información de dicho análisis al diseño de este estudio usando el número necesario más pequeño de brazos de tratamiento con el fin de asignar a los pacientes de manera eficiente entre los grupos de tratamiento y aumentar la probabilidad de que hubiera una diferencia estadística con respecto al placebo. El objetivo principal del Estudio 2 fue evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de desvenlafaxina comparado con placebo en el tratamiento del dolor en mujeres con FM. El objetivo secundario fue determinar la(s) dosis apropiada(s) que cumplían los criterios mínimos de eficacia para ser estudiados en estudios de confirmación fase 3. Se incluyó la pregabalina como comparador activo para proporcionar una medida de la sensibilidad del ensayo (5).

La variable principal de eficacia en ambos estudios fue el cambio en la puntuación de la escala de dolor numérica NRS desde la situación basal. Análisis provisionales intermedios específicos fueron planeados en los protocolos después de 12 (Estudio 1) y 8 (Estudio 2) semanas de tratamiento. Se recogieron los datos de seguridad. En total, 697 pacientes fueron

asignados aleatoriamente al tratamiento en el Estudio 1. En el análisis intermedio (n = 346), ninguna de las dosis desvenlafaxina reunió los criterios de eficacia y se dio por terminado el estudio. El Estudio 2 fue detenido por razones de negocios antes del análisis intermedio previsto. Las puntuaciones NRS en la semana 8 fueron -1,98 (0,37), -1,60 (0,37) y -1,70 (0,38) para el placebo (n = 26), desvenlafaxina 200 mg/día (n = 24), y la pregabalina 450 mg/día (n = 21), respectivamente; por lo que el tratamiento activo no fue significativamente diferente del placebo. Desvenlafaxina fue, en general, segura y bien tolerada en ambos estudios (5).

Según estos estudios, no hay evidencia de eficacia demostrada con desvenlafaxina para el tratamiento del dolor en pacientes con FM.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

A. Alcántara Montero y A. González Curado
Unidad del Dolor. Hospital Don Benito-Villanueva de la Serena. Don Benito, Badajoz

Correspondencia: Antonio Alcántara Montero
a.alcantara.montero@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Clauw DJ. Fibromyalgia: A clinical review. *JAMA* 2014;311(15):1547-55. doi: 10.1001/jama.2014.3266
2. Dwight MM, Arnold LM, O'Brien H, Metzger R, Morris-Park E, Keck PE Jr. An open clinical trial of venlafaxine treatment of fibromyalgia. *Psychosomatics* 1998;39(1):14-7. doi: 10.1016/S0033-3182(98)71375-1
3. Desvenlafaxina MedP EU-FT [Internet] [consultado el 4 de julio de 2016]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/75560/FT_75560.pdf
4. Alcántara Montero A, González Curado A. Utilidad de desvenlafaxina en dolor crónico. *Rev Soc Esp Dolor* 2016;23(5):256-9. doi: 10.20986/resed.2016.3448/2016
5. Allen R, Sharma U, Barlas S. Clinical experience with desvenlafaxine in treatment of patients with fibromyalgia syndrome. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2016. doi: 10.1002/cpdd.271. DOI: 10.1002/cpdd.271