

## **EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TIANEPTINA EN LA FIBROMIALGIA. ESTUDIO ALEATORIO, DOBLE CIEGO Y COMPARADO CON PLACEBO.**

Investigador principal: Dr. Ferran J. García-Fructuoso

### **INTRODUCCIÓN**

#### *Acerca de la Fibromialgia*

La Fibromialgia (FM) es una enfermedad compleja y crónica cuyo síntoma principal es el dolor generalizado y sin causa aparente, que no sigue distribución anatómica y se acompaña en muchos casos, de sensaciones disestésicas, fatiga, alteraciones del sueño y del estado de ánimo.

La FM es una enfermedad muy prevalente (2,47-13 % de la población general), de predominio mayoritario en mujeres (10/1) que causa un importante impacto sanitario, económico y social.

Actualmente, la FM se considera un trastorno central de la modulación del dolor que implica a varios neurotransmisores, cuyo papel no está precisado, pues existen estudios divergentes al respecto y la respuesta a los fármacos es, en muchas ocasiones, paradójica.

La Fibromialgia tiene, en muchos casos, un curso natural progresivo que se relaciona con fenómenos de neuroplasticidad y sumación temporal de la excitabilidad neuronal.

#### *Acerca de la Tianeptina*

La tianeptina es un psicofármaco con un novedoso perfil farmacológico y clínico. La característica principal es que además de poseer un potente efecto antidepresivo, ofrece un efecto ansiolítico adicional que no produce sedación. Esta ventaja se traduce en menor coprescripción de fármacos ansiolíticos, evitando los efectos adversos de los mismos.

Tianeptina tiene un mecanismo de acción que lo diferencia de los otros antidepresivos, pues aumenta la recaptación de serotonina a nivel de la sinapsis neuronal cerebral. Tianeptina no se une a ningún receptor, evitando los efectos adversos indeseables tales como: efectos anticolinérgicos, no produce sedación, no modifica el peso, no produce disfunción sexual.

Otro punto a resaltar es la acción específica de tianeptina en el daño ocasionado en el estrés. En modelos experimentales, se comprobó la protección de la tianeptina sobre las células del hipocampo, evitando la atrofia de las dendritas ocasionadas por el estrés crónico. Esta característica relacionada con la neuroplasticidad, posiciona a

tianeptina como un fármaco de primera elección en los casos de trastornos ocasionados por estrés crónico, y en los casos de asociados con deterioro cognitivo. Por su original mecanismo de acción Tianeptina previene el daño en el hipocampo provocado por la excitabilidad neuroplástica.

Con respecto a la farmacocinética de la tianeptina, tiene una ventaja con la mayoría de los otros antidepresivos: no utiliza la citocromo P450 para su metabolismo, pues lo hace por B-oxidación. Esto hace que carezca de interacciones con otras drogas y con el alcohol. Por este motivo es un antidepresivo de primera elección en pacientes polimedicados y en la depresión del paciente alcohólico.

La dosis recomendada de tianeptina es de 1 comprimido de 12.5mg en 3 tomas diarias.

Tianeptina tiene una notable eficacia antidepresiva, equivalente a la de fármacos de referencia tales como la fluoxetina y la imipramina.

Esto se pudo observar en un estudio realizado versus fluoxetina en 206 pacientes con depresión mayor o distimia, que presentaban molestias somáticas asociadas, que recibieron tratamiento durante 90 días. Al finalizar el estudio, se comprobó que en ambos grupos la mejoría fue igual para ambos fármacos. En este mismo estudio, a los dos grupos de pacientes se les administró una benzodiacepina, y al cabo de los 3 meses de tratamiento se pudo comprobar que la prescripción de ansiolíticos se redujo a la mitad en el grupo medicado con tianeptina y se mantuvo igual en el grupo tratado con fluoxetina. Este último punto refleja que tianeptina, además de poseer una buena eficacia antidepresiva, tiene una eficacia ansiolítica adicional.

Esta ventaja es muy importante, pues actualmente se sabe que más del 60% de los pacientes con depresión poseen algún síntoma de ansiedad y deben ser medicados con un antidepresivo y un ansiolítico que generalmente es una benzodiacepina.

Esta eficacia antidepresiva y ansiolítica lo posiciona como uno de los fármacos de primera elección en trastornos adaptativos. Esta acción fue demostrada en un estudio de pacientes con trastornos adaptativos mixtos donde se comparó tianeptina versus alprazolam, y se obtuvo resultados similares en ambos grupos.

Tianeptina brinda la posibilidad de administrarla en monoterapia en este tipo de pacientes, evitando los múltiples efectos adversos que ocasionan las benzodiacepinas (interacciones medicamentosas, somnolencia, sedación, trastornos del sueño, etc.)

## Seguridad

Tianeptina es un fármaco muy bien tolerado tanto en la administración a corto como a largo plazo.

Tianeptina tiene una muy baja incidencia de efectos adversos, evidenciándose por la baja tasa de abandonos registrada en los estudios.

Es importante resaltar que tianeptina: no actúa sobre el área cardiovascular, no modifica el peso corporal, no produce somnolencia, no tiene efectos anticolinérgicos, no afecta la libido y no produce disfunciones sexuales, lo que se puede considerar relevante en el contexto de la FM.



En un estudio realizado por en 1858 pacientes deprimidos, tratados durante 3 meses con 37,5 mg./día de tianeptina, se observó que la aceptabilidad de la tianeptina fue muy buena. Los efectos colaterales que exigiesen la interrupción del tratamiento se presentaron solamente en el 4.8% de los pacientes y las mismas carecieron de gravedad clínica. En 1050 pacientes se realizaron exámenes sanguíneos y las medias no presentaron ninguna variación significativa. Se comprobó una muy buena seguridad cardiovascular: no se observó modificaciones en la presión arterial, ni alteraciones significativas en los trazados ECG al finalizar el estudio. Otro dato relevante es que no se observaron signos de dependencia ni síntomas específicos de privación a la interrupción del tratamiento.

### *Pacientes polimedicados - Pacientes con dismetabolemia – Alcoholismo*

La vía farmacocinética de la tianeptina es la -oxidación, por lo tanto evita la utilización de la enzima Citocromo P450, la cual es utilizada por múltiples fármacos. De esta manera, tianeptina no compite con el uso de esta vía, es decir no modifica los niveles sanguíneos de la mayoría de las drogas. Esta ventaja farmacocinética, permite que tianeptina no tenga interacciones medicamentosas, permitiendo que se administre con otros fármacos. Este punto hace que tianeptina sea una de las drogas de primera elección para los pacientes depresivos polimedicados.

Este punto se ve favorecido con otra ventaja farmacocinética de tianeptina que es que en su vía metabólica no tiene primer paso hepático. Esta característica es la que le permite administrarlo en forma segura en pacientes deprimidos con daño hepático.

Debido a sus ventajas farmacocinéticas, también hay otro punto para destacar, que es la posibilidad de indicar tianeptina en pacientes alcohólicos depresivos.

Este punto es de particular interés, pues es muy frecuente la prevalencia de depresión entre los pacientes alcohólicos. Por su farmacocinética, tianeptina se puede administrar junto con el alcohol, no corriendo el riesgo de una intoxicación en este tipo de pacientes. Además éste fármaco, por su mecanismo de acción, reduce la compulsión a la ingesta alcohólica, facilitando superar los períodos de abstinencia en los casos de detoxificación. Esto, se ve favorecido por el efecto ansiolítico adicional de tianeptina, que disminuye la ansiedad generada durante el período de privación en el tratamiento del paciente alcohólico.

## **HIPÓTESIS**

La Tianeptina, puede ser eficaz en el tratamiento de la FM con especial componente alodínico y un cuadro progresivo sugerente de neuroplasticidad.



## **DISEÑO DEL ENSAYO**

Se seleccionarán aleatoriamente 30 enfermas con Fibromialgia diagnosticada en base a criterios ACR de 1990 de entre todas las que se presenten voluntarias para el estudio y sean mayores de edad. Dichas pacientes debe tener un diagnóstico inicial o confirmatorio en nuestro Servicio de Reumatología para ser incluidas en el ensayo. El ensayo no aceptará diagnósticos externos.

Las pacientes no deben presentar comorbilidades que obliguen a la toma de fármacos que puedan interferir con la Tianeptina o sesgar los resultados del estudio (procesos inflamatorios o traumáticos, enfermedad autoinmune, Síndrome de Fatiga Crónica), ingesta de suplementos o preparados herbales, enfermedad psiquiátrica inestable, abuso de sustancias, riesgo de suicidio, embarazo o lactancia, neurosis de renta, reclamación jurídica, laboral o social que, a juicio del investigador, pueda interferir en el estudio, etc.). Tampoco serán admitidas las personas que presenten un perfil de Trastorno Depresivo Mayor activo.

A la firma del consentimiento informado deberán suspender toda la medicación relacionada con la FM, con excepción de paracetamol, que será sustituida por TIANEPTINA oral a dosis de 12,5 mg./ cada 8 horas o Placebo de igual aspecto y sabor, durante doce semanas. La inclusión en uno de los dos grupos dependerá del Servicio de Farmacia Hospitalaria, será aleatoria e ignorada por el médico de seguimiento del protocolo.

## **SEGUIMIENTO**

Al inicio se palparán los puntos sensibles, estableciendo un recuento y se pasará el cuestionario FIQ y el SF-36

Las pacientes serán visitadas en tras la segunda semana de iniciar el protolo, la cuarta, la octava y la duodécima o de finalización. Todas las visitas serán gratuitas, así como la toma del fármaco, pero no se percibirá compensación alguna por la inclusión en el estudio nio se abonarán gastos de desplazamiento.

Cada visita incluirá el recuento de puntos sensibles y el Cuestionario de Impacto de Fibromialgia (FIQ). La visita inicial y la final incluirán además el SF-36.

## **CONCLUSIONES**

Una vez concluido el estudio se iniciará el trabajo estadístico y se redactará el original del ensayo, que será remitido para publicación y comunicado a los participantes que sabrán en ése momento, en qué grupo estuvieron asignados y sus resultados concretos.

