

També en aquest número:

Miopia aguda i glaucoma per topiramat

pàg. 12

Prevenició cardiovascular i dislipèmia

En els darrers anys, el concepte de prevenició de malalties cardiovasculars ha canviat profundament. La diferenciació entre prevenició primària i secundària, segons que l'individu hagi sofert abans un esdeveniment cardiovascular, porta camí de ser superada. La distinció entre prevenició primària i prevenició secundària es basava en què el risc cardiovascular és molt diferent segons que s'hagi patit un esdeveniment (angina/infart, ictus isquèmic o claudicació), i que això indicava l'aplicació de mesures preventives. No obstant, les dades procedents d'estudis epidemiològics i d'assaigs clínics controlats en pacients amb diferents riscos cardiovasculars indiquen que la població mostra un gradient continu de risc cardiovascular, l'estimació del qual s'ha de basar en l'avaluació conjunta dels diferents factors de risc: antecedents familiars, tabaquisme, sedentarisme, obesitat, dislipèmia, hipertensió arterial, diabetis i altres malalties concomitants.

Les recomanacions sobre el tractament dels diferents factors de risc fetes de manera aïllada, que identifiquen els pacients segons diagnòstics específics, semblen cada vegada més superades.

En els pacients amb dislipèmia, la decisió d'iniciar el tractament farmacològic depèn tant de les concentracions plasmàtiques de colesterol LDL,

HDL o total, com del risc cardiovascular global en els propers 10 anys que presenta cada pacient. ¿A partir de quines concentracions de colesterol, de quin risc cardiovascular i en quins pacients, doncs, està justificat iniciar un tractament farmacològic que, en principi, s'hauria de mantenir de manera indefinida? Les dades procedents d'estudis epidemiològics i d'assaigs clínics poden oferir, fins a cert punt, algunes respostes.

Dislipèmies: les «proves»

Els assaigs clínics sobre prevenició de la cardiopatia isquèmica en pacients que ja n'han patit un primer episodi, han mostrat que la **simvastatina** i la **pravastatina** redueixen la mortalitat i la taxa de reinfart en pacients de menys de 75 anys i amb xifres elevades de colesterol.¹ El **gemfibrozil** també redueix la incidència de reinfart o de mort en pacients amb xifres baixes de colesterol HDL. Tot i que l'objectiu del tractament està en discussió, en general es recomana que es redueixi la concentració de colesterol LDL per sota de 100 mg/dl. Dades preliminars de l'assaig HPS (*Heart Protection Study*), en 20.536 pacients amb antecedent de cardiopatia isquèmica, malaltia vascular perifèrica, o diabetis o hipertensió, i amb

Què sabem i què desconeixem

- Per decidir el tractament d'un pacient amb dislipèmia, cal avaluar el **risc cardiovascular global**, i no sols s'han de considerar les concentracions plasmàtiques de colesterol de manera aïllada.
- Diversos **assaigs clínics** en prevenció secundària de la cardiopatia isquèmica han mostrat que la simvastatina i la pravastatina disminueixen la mortalitat i la taxa de reinfart, i que el gemfibrozil redueix la incidència de reinfart. En prevenció primària, el gemfibrozil, la colestiramina, la pravastatina i la lovastatina disminueixen la morbiditat cardiovascular.
- No obstant, aquests estudis s'han fet a països del nord d'Europa i dels Estats Units, on la morbimortalitat per cardiopatia isquèmica és considerablement superior a la del **nostre medi**, i on la contribució de les dislipèmies com a factor de risc cardiovascular és més important.
- A més, no s'hi han inclòs pacients d'**edat avançada** (que són precisament els de més risc) i només una baixa proporció de **dones**.
- D'altra banda, l'**efecte beneficiós de les estatines** s'ha atribuït no sols a una reducció de les concentracions de colesterol, sinó també a una millora de la funció endotelial, una disminució de l'agregació plaquetària i la formació de trombes, i una reducció de la inflamació vascular.
- Per tant, calen estudis que avaluïn l'efectivitat del tractament de les dislipèmies en pacients sense cardiopatia isquèmica, però amb un risc cardiovascular elevat.

Per a més informació sobre les característiques i els resultats dels principals assaigs clínics amb hipolipemians en prevenció de la cardiopatia isquèmica podeu consultar a: www.icf.uab.es/bgc

concentracions de colesterol superiors a 135 mg/dl, suggereixen que l'addició de **simvastatina** (40 mg al dia) redueix la incidència d'esdeveniments cardiovasculars i la mortalitat, independentment de les xifres de colesterol LDL; aquest efecte beneficiós també s'observa en els pacients d'edat avançada.²

Per al tractament de la dislipèmia en pacients sense antecedents cardiovasculars, diversos assaigs clínics han mostrat que el **gemfibrozil**, la **colestiramina**, la **pravastatina** i la **lovastatina** disminueixen la morbiditat cardiovascular.¹ Una metaanàlisi recent mostra que, en conjunt, aquests fàrmacs també poden disminuir la mortalitat per cardiopatia isquèmica, tot i que no redueixen la mortalitat global.³ No obstant això, aquests estudis es van fer a països del nord d'Europa i dels Estats Units, on la morbimortalitat coronària és molt més elevada que a Catalunya, i on la contribució de les dislipèmies com a factor de risc cardiovascular és més important.⁴ A més, s'hi van incloure majoritàriament homes relativament joves; només en un assaig amb lovastatina s'hi va incloure una petita proporció de dones i de pacients de més de 65 anys.

Les incerteses

Es fa palesa, doncs, la necessitat d'avaluar l'efectivitat de mesures preventives en pacients d'edat avançada, homes i dones, i al nostre medi.

D'altra banda, manquen dades sobre l'efecte del tractament hipolipemiant en pacients amb altres factors de risc, com la **diabetis** o la hipertensió. Estan en curs diversos assaigs clínics que avaluen l'efecte de les estatines en pacients diabètics o hipertensos amb altres factors de risc.⁵ Els resultats preliminars de l'assaig HPS han mostrat que la simvastatina (40 mg al dia) també redueix la incidència de cardiopatia isquèmica, AVC o mort cardiovascular en els diabètics sense altres factors de risc de malaltia cardiovascular.² Atès que aquestes reduccions són independents de la concentració inicial de colesterol de cada pacient, s'ha suggerit que la simvastatina podria exercir el seu efecte per mecanismes d'acció diferents a la disminució de colesterol. De fet, diversos estudis suggereixen que les estatines poden millorar la funció endotelial, disminuir l'agregació plaquetària i la formació de trombes, i reduir la inflamació vascular.⁶ Les darre-

res recomanacions nord-americanes equiparen el risc cardiovascular dels pacients diabètics amb el dels pacients amb cardiopatia isquèmica,⁷ a partir dels resultats d'estudis epidemiològics fets a països nòrdics.⁸ No obstant, estudis recents suggereixen que el risc cardiovascular podria ser menor en els diabètics, comparats amb els que ja han patit un infart.⁹ Al nostre medi persisteixen les incerteses sobre la magnitud del risc cardiovascular conferit per les concentracions elevades de colesterol, així com sobre el risc en pacients diabètics.¹⁰

Per tal d'esbrinar si les estatines disminueixen el risc de cardiopatia isquèmica en pacients amb característiques determinades, s'han realitzat diversos estudis. Una subanàlisi de l'assaig AFCAPS/TexCAPS amb lovastatina en prevenció primària suggereix que, entre els pacients amb concentracions relativament baixes de colesterol LDL, la disminució del risc de cardiopatia isquèmica és més evident en els que a la vegada tenen concentracions més elevades de **proteïna C reactiva**. S'ha suggerit que la mesura de les concentracions de proteïna C reactiva podria ser útil com a predictor del risc cardiovascular i permetria identificar els pacients que necessiten tractament amb estatines.¹¹

La decisió d'iniciar el tractament farmacològic en persones de risc elevat i sense malaltia cardiovascular s'ha de basar en la predicció del risc coronari en cada pacient. Aquest es calcula amb l'ajut de taules que, com la de Framingham, combinen l'impacte dels diversos factors de risc. Al nostre medi, encara no es disposa de taules basades en dades locals per fer aquesta avaluació. L'Institut Català de la Salut ha publicat una guia de pràctica clínica que té per objecte assegurar el tractament dels pacients amb risc més elevat d'esdeveniments cardiovasculars (per sobre de 30% en 10 anys), i per evitar-lo en els de risc més baix. No obstant, aquestes recomanacions, basades en dades de Framingham, també inclouen àrees d'incertesa. Atès que al nostre entorn la morbiditat per cardiopatia isquèmica és sensiblement inferior a la dels països del nord d'Europa i dels Estats Units,¹² l'aplicació d'aquestes taules i recomanacions podria sobreestimar el risc i, fins i tot, induir a la sobreutilització de mesures farmacològiques.¹³ Caldrà esperar la propera publicació de taules locals basades en l'estudi REGICOR.¹⁴

En general, les diferents recomanacions i guies de pràctica clínica presten més atenció a les possibles intervencions farmacològiques que a l'avaluació global del risc cardiovascular de cada pacient. Qualsevol estudi descriptiu o d'intervenció hauria de contribuir a sensibilitzar el metge sobre la necessitat d'aquesta valoració cardiovascular global, en comptes de l'avaluació de cada factor de risc per separat.¹⁵ Aquestes consideracions fan necessària la promoció de recerca encaminada a avaluar l'efectivitat de diferents estratègies preventives al nostre medi.

Conclusió

Cada vegada hi ha més dades procedents d'assaigs clínics que indiquen que lovastatina, pravastatina i simvastatina poden ser molt efectives per a la prevenció cardiovascular en pacients de risc. No obstant, no està clar que la hipercolesterolèmia constitueixi un factor de risc cardiovascular al nostre medi, ni, si ho és, quant de risc confereix. Tampoc no està clar que les estatines actuïn només a través d'un efecte hipocolesterol·lemiant, perquè també tenen acció antiagregant, antiinflamatòria i milloradora de la funció endotelial.

D'altra banda, és cada cop més evident que no té sentit abordar els diferents components del risc cardiovascular per separat, i que en cada pacient la valoració ha de ser global. Cal promoure assaigs clínics participatius i d'orientació pragmàtica per esbrinar aquestes incerteses en la nostra població.

Bibliografia

1. *Índex Farmacològic 2000*. 5a edició. Barcelona: Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i de Balears; 2000. p. 36-9.
2. Anònim. *Scrip* 2001;2700:26.
3. Pignone M, Phillips C, Mulrow C. *BMJ* 2000; 321:983-6.
4. Verschuren WMM, Jacobs DR, Bloemberg BPM, et al. *JAMA* 1995;274:131-6.
5. Armitage J, Collins R. *Heart* 2000;84:357-60.
6. Rosenson RS, Tangney CC. *JAMA* 1998; 279:1643-50.
7. Cleeman JI, Grundy SM, Becker D, et al. *JAMA* 2001;285:2486-97.
8. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. *N Engl J Med* 1998;339:229-43.
9. Evans JMM, Wang J, Morris AD. *BMJ* 2002; 324:939-42.
10. Maiques A. *Aten Primaria* 2002;29:211-2.
11. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, et al. *N Engl J Med* 2001;344:1959-65.
12. Kuulasmaa K, Tunstall-Pedoe H, Dobson A, et al, for the WHO MONICA Project. *Lancet* 2000; 355:675-87.
13. Vilaseca J, Buxeda C, Cámara C, Flor F, Pérez R, Sánchez M. *Aten Primaria* 1997;20:49-53.
14. Pérez G, Pena A, Sala J, Roset P, Masiá R, Marrugat J, and the REGICOR Investigators. *Int J Epidemiol* 1998;27:599-604.
15. Antón F, Maiques A, Franch M, Aleixandre E, Gómez AB, Sotoca R. *Aten Primaria* 2001; 28:642-7.

Miopia aguda i glaucoma per topiramat

El topiramat (Topamax®) és un nou antiepilèptic, comercialitzat des de 1998 per al tractament adjuvant de les crisis epilèptiques parcials en els pacients que no responen als fàrmacs de primera línia, i autoritzat enguany també en monoteràpia.¹ Recentment, s'han descrit diversos casos de miopia aguda^{2,3} i d'augment de la pressió intraocular (glaucoma)⁴⁻⁶ en pacients tractats amb aquest fàrmac.

Els efectes adversos més freqüents del topiramat són els neuropsiquiàtrics, com dificultat de concentració, lentitud del pensament, somnolència, vertigen, parestèsia, nerviosisme i confusió. La seva incidència depèn de la dosi i són més freqüents a l'inici del tractament, de manera que l'augment gradual de la dosi en disminueix la freqüència. També pot produir anorèxia i pèrdua de pes. S'ha descrit litiasi renal, probablement per inhibició de l'anhidrasa carbònica en un 1,5% dels pacients tractats; el risc n'és més alt si el pacient en té antecedents. En els assaigs clínics s'havien observat trastorns de l'acomodació ocasionals: miopia en un 1% dels nens i trastorns de la visió inespecífics en un 13% dels adults tractats amb dosis de 200 a 400 mg al dia.

El mes de setembre de 2001 l'FDA nord-americana, juntament amb el laboratori fabricant de topiramat, va enviar una carta a tots els metges en la qual informava sobre aquest risc.⁷ Fins aleshores s'havien rebut 23 notificacions de sospites de miopia aguda i de glaucoma relacionades amb l'ús de topiramat, una de les quals en un nen. Els símptomes acostumen a aparèixer durant el primer mes de tractament, i els pacients descriuen una disminució ràpida de l'agudesesa visual i/o dolor ocular. L'exploració

oftalmològica revela miopia, disminució de la profunditat de la cambra anterior de l'ull, i augment de la pressió intraocular, amb o sense midriasi. El mecanisme d'aquests trastorns visuals no és del tot conegut. No obstant, se sap que l'acetazolamida, un altre inhibidor de l'anhidrasa carbònica, pot produir miopia transitòria, que s'ha atribuït a una modificació osmòtica del medi intraocular; el topiramat podria produir miopia per aquest mateix mecanisme. En cas que aparegui algun d'aquests trastorns, es recomana suspendre el tractament al més aviat possible, i consultar un oftalmòleg.

A Espanya, l'Agència Espanyola del Medicament no ha modificat la fitxa tècnica, el prospecte i altres informacions sobre el fàrmac, ni n'ha advertit els prescriptors.

Bibliografia

1. Anònim. *Butll Inf Ter SCS* 2000;12:82-4.
2. Sen HA, O'Halloran HS, Lee WB. *Arch Ophthalmol* 2001;119:775-7.
3. Gubbay SS. *Epilepsia* 1998;39:451.
4. Banta JT, Hoffman K, Budenz DL, Ceballos E, Greenfield DS. *Am J Ophthalmol* 2001;132:112-4.
5. Sankar PS, Pasquale LR, Grosskreutz CL. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1210-1.
6. Rhee DJ, Goldberg MJ, Parrish RK. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1721-3.
7. <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2001/topamax.htm>

Director Joan-Ramon Laporte. **Redacció i coordinació** Montserrat Bosch.

Comitè editorial A Agustí, JM Arnau, M Bosch, D Capellà, JM Castel, G Cereza, E Diogène, A Figueras, I Fuentes, L Ibáñez, JR Laporte, R Llop, 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 és independent dels laboratoris farmacèutics i de les administracions sanitàries. No té finalitats de lucre i promou un ús òptim dels medicaments.

Els articles i notes publicats a **Butlletí Groc** no poden ser utilitzats per a anuncis, publicitat o altra promoció de vendes, ni poden ser reproduïts sense permís escrit.

ISSN 0214-1922 - Dipòsit legal: B-20.962-88

Subscripcions. Espanya, 2.800 ptes. (16,83 €); estranger 14,49 \$. Les peticions de subscripció d'estudiants, que són gratuïtes, s'han de dirigir a la Fundació Institut Català de Farmacologia (envieu-nos la fotocòpia del carnet d'estudiant).

Aquesta publicació es realitza amb el suport del



Generalitat de Catalunya
Departament de Sanitat
i Seguretat Social

Hay una versión de este boletín en castellano. Si desea recibir información de manera regular en castellano, comuníquelo a la Fundació Institut Català de Farmacologia.