



bg

Un recull de novetats en terapèutica

Com s'explicava en el número anterior, en aquesta nova etapa del Butlletí Groc ens proposem fer un seguiment de les novetats en terapèutica i relacionades amb l'ús de medicaments. En aquest número revisem les principals de l'any 2002 (vegeu també el quadre de la pàg. 8). Aquesta revisió es fa a partir de la base de dades bibliogràfica SIETES, Sistema d'Informació Essencial en Terapèutica i Salut (<http://www.sietes.org>), i la que presentem és un extret de l'Actualització en Farmacologia de la VIII Jornada d'Actualització en Medicina. Podeu consultar-ne el document complet a <http://www.icf.uab.es/informacion/Update%20JAM/UPDATE2003.doc>

Hipertensió arterial: diürètics de primera elecció

Els resultats de l'assaig ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial*) eren molt esperats.¹ S'hi van incloure 33.357 pacients d'ambdós sexes (67 anys de mitjana), amb xifres de pressió arterial de més de 140/90 mm Hg, i com a mínim un factor de risc cardiovascular addicional (antecedent d'infart de miocardi o d'accident vascular cerebral –AVC–, signes d'hipertròfia ventricular esquerra, diabetis, tabaquisme o dislipèmia). Els pacients van ser aleatoritzats a rebre clortalidona (12,5 a 25 mg al dia), amlodipina (2,5 a 10 mg al dia), o bé lisinopril (10 a 40 mg al dia).

Després de 4,9 anys, no es van observar diferències en la incidència de cardiopatia isquèmica mortal o no mortal –variable principal de l'assaig–. La mortalitat global tampoc no va ser diferent entre els grups (2,9% a l'any). En comparació de clortalidona, l'amlodipina es va associar a un increment del risc

d'insuficiència cardíaca i el lisinopril a un augment del risc de malaltia cardiovascular, d'AVC i d'insuficiència cardíaca. Aquests resultats favorables a la clortalidona es mantenen en el subgrup de pacients diabètics.

Al final, els pacients prenen dos antihipertensius de mitjana. La proporció de pacients que havien continuat amb el tractament inicial va ser més baixa (61%) en el grup de lisinopril que en els altres dos (71% i 72%).

Durant les darreres dues dècades, l'ús de diürètics tiazídics ha disminuït progressivament a mesura que arribaven al mercat nous grups d'antihipertensius de preus més elevats, i això ha determinat un augment considerable del cost del tractament de la hipertensió. L'assaig ALLHAT confirma que els diürètics tiazídics i la clortalidona són els fàrmacs de primera elecció per al seu tractament inicial, sempre que no hi hagi contraindicacions, i amb vigilància dels nivells de potassi.² Els diürètics tiazídics a dosis baixes són segurs, ben tolerats, còmodes i de baix cost. No obstant, al nostre mercat farmacèutic la clortalidona sola només està comercialitzada a dosis altes (50 mg) i la hidroclorotiazida ho està en presentacions de 25 mg i 50 mg.

Sobre el tractament de la hipertensió arterial, també es va publicar l'assaig LIFE, en pacients de 55 a 80 anys amb hipertensió i hipertròfia ventricular esquerra, i en el qual es va observar un efecte més favorable de losartan, sobretot en els diabètics, en comparació d'atenolol.^{3,4} No obstant, la reducció de la variable principal (combinada de mortalitat cardiovascular, infart o AVC) va ser a costa només de la reducció de l'AVC. Tampoc no hi va haver diferències en la mortalitat cardiovascular ni en la taxa d'infart. El principal problema d'aquest assaig és que el fàrmac de comparació va ser l'atenolol,

Per què es disfressava d'ovella el llop?

Tradicionalment, els laboratoris farmacèutics han promogut els seus nous productes a través sobretot de la visita mèdica, i també amb anuncis, reunions, sessions i congressos de caràcter més o menys científic i d'interès gastronomicoturístic variable.

Fa uns anys, aquestes pràctiques promocionals tradicionals es van ampliar als programes de formació continuada, en els quals la presència de la indústria és ja més que majoritària, mercès al desinterès de les organitzacions proveïdores de serveis per aquesta qüestió.

Darrerament no és rar rebre la visita, al lloc de treball, d'«experts» que vénen a fer una presentació sobre alguna novetat farmacològica. Tampoc no és rar trobar declaracions o preses de posició de determinades societats científiques, que recomanen tal o qual intervenció farmacològica.

Pel que fa a la hipertensió arterial, quan en els anys noranta es van plantejar dubtes sobre la inseguretat dels bloquejadors dels canals del calci dihidropiridínic, aquests experts profetitzaven que l'assaig ALLHAT seria «l'única resposta possible als nostres interrogants».

Ara que a l'ALLHAT s'hi ha vist que es poden aconseguir resultats lleugerament millors amb clortalidona que amb amlodipina o lisinopril, i a un cost unes 10 vegades més baix, l'ALLHAT ja no els interessa (el principal

argument per criticar-lo és que un terç dels participants eren negres). Ara els interessen més els assaigs amb fàrmacs més nous, que a la vegada són més cars i amb menys experiència.

Amb el tractament hormonal substitutiu ha passat una cosa semblant. L'any 2000, una anomenada «Asociación Española para el Estudio de la Menopausia» i diversos «experts» es lamentaven en els mitjans de comunicació que, en comparació d'altres països, a Espanya molt poques dones en edat postmenopàusica prenen estrògens. Ara que s'ha vist que el tractament hormonal substitutiu no sols no protegeix de la cardiopatia isquèmica i de la demència, sinó que pot augmentar el risc de les dues malalties, aquestes societats i experts no apareixen en els mitjans de comunicació explicant «les novetats».

O sí que apareixen, en ocasions: un número recent del BMJ es feia ressò de les maniobres de Wyeth i Schering, els principals fabricants mundials d'estrògens, per convèncer experts i organismes científics que diguin que els resultats dels assaigs clínics negatius amb estrògens no són necessàriament aplicables a la població europea.

Pel bé de la claredat en la comunicació dels missatges, seria convenient que la indústria farmacèutica es presenti com a tal, i no disfressada de persona o institució independent.

que no és el d'elecció en aquest grup d'edat i del que mai no s'ha demostrat que disminueixi el risc d'ictus en pacients amb hipertensió.

Un assaig clínic recent de 4 anys de durada en 6.083 pacients hipertensos d'edat avançada ha mostrat uns resultats lleugerament més favorables sobre la morbmortalitat cardiovascular amb enalapril que amb hidroclorotiazida.⁵ Això suggereix que els IECA poden ser una bona alternativa en els hipertensos d'edat avançada.

Prevenició cardiovascular i dislipèmia

En un número anterior revisàvem «les proves» sobre les estatines en la prevenició cardiovascular, i apuntàvem «les incerteses» identificades sobre la qüestió (vegeu *Butll Groc* 2002;15:9-11). Des d'aleshores, s'ha publicat l'assaig HPS, en pacients de 40 a 70 anys amb antecedent d'infart, o arteriopatia perifèrica, o bé diabetis o hipertensió.⁶ Els resultats indiquen que la simvastatina (40 mg al dia) redueix el risc d'infart, AVC i revascularització en prop d'un 25% (un 6,4% en termes absoluts en 5 anys). Aquest efecte preventiu és independent de l'edat, el sexe i les xifres inicials de colesterol. En l'assaig PROSPER, en pacients d'edat avançada amb antecedent de malaltia vascular o risc elevat de patir-la, la pravastatina va reduir la morbmortalitat cardiovas-

cular, a costa de la cardiopatia isquèmica i no de l'AVC.⁷

No obstant, en un subgrup de pacients de l'assaig ALLHAT amb hipercolesterolèmia moderada, la pravastatina no hi va reduir la mortalitat global ni la incidència d'esdeveniments coronaris.⁸ D'altra banda, en l'assaig ASCOT-LLA (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*), en 10.305 pacients de 40 a 79 anys amb hipertensió i una mitjana de 2,7 factors de risc addicionals i xifres de colesterol de 250 mg/dl o menys, després d'un seguiment de 3,3 anys els pacients tractats amb atorvastatina van presentar una menor incidència d'infart i AVC, i d'esdeveniments cardiovasculars, respecte dels tractats amb placebo.⁹ Aquest efecte no es va observar en diabètics ni en dones (que eren grups sobre els quals es van fer anàlisis preespecificades de subgrups). Els resultats expressats en termes absoluts indiquen que els aleatoritzats a placebo tenien una probabilitat de 95% de no presentar un esdeveniment coronari advers en 5 anys, i els aleatoritzats a atorvastatina en tenien una probabilitat de 97%. Això planteja dubtes sobre la cost-efectivitat d'aquest tractament.

Finalment, amb la publicació enguany dels resultats de l'estudi Regicor (Registre Gironí del Cor), disposem de dades sobre la nostra població per calcular el risc coronari.¹⁰ Aquestes dades indiquen que, amb els mateixos factors de risc, la probabilitat d'esdeveniment advers coronari és menor que la que es podria atribuir segons els criteris de les

taules de Framingham. Això implicaria que molts pacients actualment tractats no necessitarien rebre tractament farmacològic. Cal esperar que aquestes taules es validin per tal de poder-les aplicar sense córrer el risc d'infracturar els pacients.

Tractament hormonal substitutiu i risc cardiovascular

En els darrers anys s'ha promogut molt l'ús de tractament hormonal substitutiu (THS) amb estrògens o estrògens més progestàgens en dones postmenopàusiques. Alguns estudis observacionals havien suggerit que, a part de preservar la densitat mineral òssia i reduir el risc de fractures, també tindria un efecte preventiu de la cardiopatia isquèmica i del deteriorament de la funció cognitiva.

Els resultats dels assaigs clínics publicats sobre prevenció secundària (HERS,^{11,12} WAVE,¹³ ESPRIT¹⁴) i primària (*Women's Health Initiative*, WHI¹⁵) de la cardiopatia isquèmica en dones postmenopàusiques han mostrat que el THS no redueix el risc coronari, i que el seu ús s'associa a un augment de la incidència de càncer de mama, d'AVC, de malaltia tromboembòlica i possiblement de cardiopatia isquèmica (vegeu www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/annex162.03c.pdf).^{16,17} Aquests resultats van determinar la suspensió d'un altre assaig previst en unes 22.000 dones sanes durant 10 anys, en el qual s'havia d'avaluar l'efecte del THS sobre la incidència de malalties vasculars, càncer de mama, demència i osteoporosi i les seves complicacions, entre altres.¹⁸

S'acaben de publicar els resultats de l'assaig clínic a doble cec de la WHI sobre THS i demència,^{19,20} i sobre THS i ictus.²¹ Els resultats mostren que, lluny de protegir, el THS incrementa el risc de demència i també el d'ictus.

La història recent del THS ens indica que abans d'adoptar un nou tractament, cal que es disposi de proves clares sobre la seva relació benefici/risc. Això és especialment important en aquest cas, perquè la majoria de receptors d'aquest tractament són persones sanes i l'objectiu és fonamentalment preventiu.

Conclusions

Compilar les novetats en terapèutica permet fer un balanç entre els veritables progressos terapèutics (que ajuden a millorar la salut dels pacients) i la gran quantitat de preteses «novetats» o «innovacions» que són objecte de grans campanyes publicitàries i que no aporten cap progrés tangible per als pacients.

Un progrés terapèutic es mesura segons les alternatives disponibles, i la quantitat i la qualitat de les proves sobre l'eficàcia, els efectes adversos, la conveniència i la comoditat. Malauradament, però, aquest recull reflecteix un desequilibri entre algunes àrees que són objecte de molta recerca, com les malalties cardiovasculars, i d'altres «orfes» en les quals no es disposa d'un tractament eficaç, i també un desequilibri entre la investigació sobre medicaments per una banda, i la investigació sobre pacients i poblacions per l'altra. Tot plegat convida a reflexionar sobre les prioritats de la investigació clínica.

Bibliografia

- 1 The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. JAMA 2002;288:2981-97. <http://jama.ama-assn.org/cgi/reprint/288/23/2981.pdf>
- 2 Índex Farmacològic. 5a ed. Barcelona: Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i de Balears;2000:30-36. http://www.icf.uab.es/a_primaria/indexf_c.htm
- 3 Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al, for the LIFE study group. Lancet 2002;359:995-1003. <http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=61203>
- 4 Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, et al, for the LIFE study group. Lancet 2002;359:1004-10. <http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=61204>
- 5 Wing LMH, Reid CM, Ryan P, et al, for the Second Australian National Blood Pressure Study Group. N Engl J Med 2003;348:583-92. <http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=65045>
- 6 Heart Protection Study Collaborative Group. Lancet 2002;360:7-22. <http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=62966>
- 7 Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al, on behalf of the PROSPER study group. Lancet 2002;360:1623-1630. http://pdf.thelancet.com/pdfdownload?uid=llan.360.9346.original_research.23196.1&x=x.pdf
- 8 The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. JAMA 2002;288:2998-3007. <http://jama.ama-assn.org/cgi/reprint/288/23/2998.pdf>
- 9 Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al, for the ASCOT investigators. Lancet 2003;361:1149-58. <http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=65637>
- 10 Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, et al. Rev Esp Cardiol 2003;56:253-61. <http://db2.doyma.es/pdf/25/25v56n03a13043951pdf001.pdf>
- 11 Grady D, Herrington D, Bittner V, et al, for the HERS Research Group. JAMA 2002;288:49-57. <http://jama.ama-assn.org/cgi/reprint/288/1/49.pdf>
- 12 Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, et al, for the HERS Research Group. JAMA 2002;288:58-66. <http://jama.ama-assn.org/cgi/reprint/288/1/58.pdf>
- 13 Waters DD, Alderman EL, Hsia J, et al. JAMA 2002;288:2432-40. <http://jama.ama-assn.org/cgi/reprint/288/19/2432.pdf>
- 14 The ESPRIT team. Lancet 2002;360:2001-8. http://pdf.thelancet.com/pdfdownload?uid=llan.360.9350.original_research.23666.1&x=x.pdf
- 15 Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. JAMA 2002;288:321-33. <http://jama.ama-assn.org/cgi/reprint/288/3/321.pdf>
- 16 Rossouw JE. Lancet 2002;360:1996-7. http://pdf.thelancet.com/pdfdownload?uid=llan.360.9350.editorial_and_review.23760.1&x=x.pdf

- 17 Beral V, Banks E, Reeves G. Lancet 2002;360:942-4.
http://pdf.thelancet.com/pdfdownload?uid=llan.360.9337.editorial_and_review.22555.1&x=x.pdf
- 18 White C. BMJ 2002;325:987.
<http://bmj.com/cgi/reprint/325/7371/987>
- 19 Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, et al, for the WHIMS Investigators. JAMA 2003;289:2651-62.
<http://jama.ama-assn.org/cgi/reprint/289/20/2651.pdf>
- 20 Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA, et al, for the WHIMS Investigators. JAMA 2003;289:2663-72.
<http://jama.ama-assn.org/cgi/reprint/289/20/2663.pdf>
- 21 Wassertheil-Smoller S, Hendrix S, Limacher M, et al, for the WHI Investigators. JAMA 2003;289:2673-84.
<http://jama.ama-assn.org/cgi/reprint/289/20/2673.pdf>

Altres novetats d'interès

- Una metaanàlisi d'assaigs clínics en més de 22.000 pacients no confirma el temor que l'ús simultani d'àcid acetilsalicílic (AAS) i IECA redueixi els efectes preventius cardiovasculars de l'IECA.¹
- En l'assaig OPTIMAAL, el captopril va ser lleugerament superior al losartan en la prevenció secundària en pacients que han patit un infart i presenten disfunció ventricular o insuficiència cardíaca associades.²
- Una metaanàlisi d'estudis de casos i controls sobre el risc d'hemorràgia gastrointestinal associat a l'ús d'AINE ha confirmat un risc menor associat a ibuprofèn i diclofenac, i un risc especialment elevat amb ketoprofèn, piroxicam i naproxèn.³
- La publicació de l'assaig CLASS amb celecoxib va estar envoltada de polèmica per les seves irregularitats metodològiques (vegeu *Butll Groc* 2002;15:13-15).⁴ En un estudi observacional es va registrar un risc d'hemorràgia digestiva associat a rofecoxib de la meitat de l'associat als AINE clàssics, però del doble de l'associat a celecoxib.⁵ Altrament, persisteixen els dubtes sobre la toxicitat cardiovascular de rofecoxib; un estudi de cohorts retrospectiu suggereix que l'ús de rofecoxib s'associa a un augment del risc de cardiopatia isquèmica.⁶
- Els resultats d'una metaanàlisi sobre els efectes terapèutics i adversos de dosis baixes d'antidepressius tricíclics en pacients amb depressió suggereixen que el seu ús podria estar justificat.⁷
- Els resultats de l'assaig IBIS-1 sobre prevenció del càncer de mama amb tamoxifèn plantegen dubtes sobre la relació benefici/risc d'aquest tractament; tot i que va reduir la incidència de càncer de mama amb receptor estrogènic positiu i de carcinoma *in situ*, es va associar a un augment de la incidència de malaltia tromboembòlica i de càncer d'endometri, així com de la mortalitat.⁸
- A la Unió Europea, el Parlament i el Consell s'han reunit per discutir un Reglament i una Directiva que estableixen, entre d'altres, els procediments comunitaris per a l'autorització, la promoció i la publicitat, la supervisió de l'ús dels medicaments i la farmacovigilància (vegeu *Butll Groc* 2002;15:17-20).
- En un comentari editorial es denuncia el secretisme i la falta de transparència de les autoritats reguladores i les companyies farmacèutiques en tot el que fa referència a la farmacovigilància als països de la UE.⁹
- La calvície, la timidesa (batejada com a «fòbia social»), el còlon irritable, la disfunció erèctil i l'osteoporosi, són exemples de «malalties inventades o exagerades» per la indústria farmacèutica per ampliar el seu mercat. A tal fi, les companyies farmacèutiques utilitzen els serveis d'empreses especialitzades, per convèncer professionals sanitaris i l'opinió pública de la necessitat de prendre's «seriosament» aquestes suposades malalties.¹⁰
- Un assaig clínic en més de 10.000 dones de 33 països en desenvolupament ha mostrat que el sulfat magnèsic redueix el risc d'eclàmpsia a la meitat.¹¹

La bibliografia d'aquesta taula es pot trobar a www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/annex162.03c.pdf

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 autorització escrita.

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

Subscripcions. Espanya, 17,50 €; estranger 18,75 €. 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).

El Butlletí Groc és membre de:



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.