



També en aquest número:

Paroxetina i altres antidepressius, i risc de malformacions congènites

pàg. 15

Combinació d'antiagregants després d'un ictus?

pàg. 15

bg

Es posa en dubte l'eficàcia dels bloquejadors β -adrenèrgics en la hipertensió arterial

Alguns assaigs clínics de recent publicació, i sobretot una metaanàlisi, posen en dubte que els bloquejadors β -adrenèrgics s'hagin de seguir considerant de primera línia en el tractament de la hipertensió arterial.

- En una metaanàlisi de nou assaigs clínics sobre l'eficàcia de l'atenolol en pacients hipertensos en comparació de placebo, l'atenolol no va reduir la mortalitat ni la incidència d'infart, i només va reduir el risc d'ictus sense que la diferència fos estadísticament significativa.¹ En els assaigs comparatius amb altres antihipertensius, s'hi va observar un augment de la mortalitat i del risc d'ictus amb atenolol.
- A l'assaig clínic ASCOT-BPLA (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm*),² en 19.257 pacients hipertensos

d'alt risc, s'hi va comparar amlodipina (a la qual es podia afegir perindopril) amb atenolol (al qual es podia afegir una tiazida). Després de 5,5 anys, l'assaig es va interrompre a causa d'un augment de la mortalitat per totes les causes en la branca d'atenolol. No hi va haver diferències significatives en la variable principal combinada d'infart no mortal i cardiopatia isquèmica mortal, però hi va haver diferències favorables a l'amlodipina en variables secundàries com l'ictus mortal i no mortal, la mortalitat cardiovascular i la mort per totes les causes. Cal tenir en compte, tanmateix, que una proporció important dels pacients tenien més de 60 anys, en els quals l'atenolol hi és menys eficaç, no hi està recomanat com a de primera elecció, i per tant no hi seria el fàrmac de comparació més adequat.³ D'altra banda, les xifres de pressió arterial més baixes

Bloquejadors β -adrenèrgics en la hipertensió arterial

- Estudis recents posen en dubte que els bloquejadors β -adrenèrgics s'hagin de seguir considerant de primera elecció en el tractament de la hipertensió arterial.
- En dues metaanàlisis en pacients hipertensos, s'hi ha observat un augment del risc d'ictus en els tractats amb atenolol en comparació d'altres antihipertensius.
- Un assaig clínic en pacients hipertensos d'alt risc posa en dubte la relació benefici/risc favorable de l'atenolol en el tractament de la hipertensió arterial.
- Una metaanàlisi recent conclou que els bloquejadors β -adrenèrgics no s'haurien de considerar d'elecció en pacients hipertensos d'edat avançada, però en pacients més joves hi tenen una eficàcia similar a la d'altres antihipertensius.
- Amb les dades disponibles, els bloquejadors β -adrenèrgics es poden recomanar en el tractament de la hipertensió en pacients joves, i són d'elecció en pacients amb cardiopatia isquèmica, insuficiència cardíaca o fibril·lació auricular.

aconseguides amb l'amlodipina i algunes diferències sobre altres variables podrien explicar-ne els resultats.⁴ Aquest assaig posa en dubte la relació benefici/risc favorable de l'atenolol en el tractament de la hipertensió arterial, però no dóna informació útil per seleccionar el tractament de primera elecció de la hipertensió arterial.

- En una metaanàlisi posterior que va incloure els assaigs clínics amb bloquejadors β -adrenèrgics, s'hi va observar un augment d'un 16% en el risc d'ictus en comparació d'altres antihipertensius, però no hi va haver diferències en el risc d'infart.⁵ L'augment de risc només va ser significatiu per a atenolol (increment d'un 26%), però per a la resta de bloquejadors β -adrenèrgics no es van poder extreure conclusions a causa del nombre reduït d'esdeveniments. Aquesta metaanàlisi ha estat criticada perquè no s'hi van incloure tots els estudis rellevants, les poblacions eren heterogènies,⁶ i no s'hi van tenir en compte les diferències de pressió assolides en les branques de tractament.⁷

També cal tenir en compte que els bloquejadors β -adrenèrgics tenen una eficàcia ben contrastada en pacients amb cardiopatia isquèmica, insuficiència cardíaca o fibril·lació auricular. Si se'ls retira del tractament en pacients que els necessiten, sobretot si es fa de manera brusca, les conseqüències per al pacient poden ser greus.⁸

Cal considerar l'edat del pacient

La fisiopatologia de la hipertensió varia amb l'edat. En la gent gran, amb artèries menys elàstiques i més calcificades, l'eficàcia dels bloquejadors β -adrenèrgics per reduir la pressió arterial és menor que en els pacients més joves.⁹ D'altra banda, l'atenolol reduiria menys la pressió aòrtica que la braquial, i això podria explicar-ne la seva escassa eficàcia per reduir els esdeveniments cardiovasculars, bé que altres fàrmacs del grup podrien ser-hi eficaços.¹⁰

Recentment, els resultats d'una metaanàlisi sobre l'eficàcia dels bloquejadors β -adrenèrgics en diferents grups d'edat han confirmat que aquests fàrmacs no s'haurien de considerar de primera línia en pacients hipertensos d'edat avançada si no presenten una altra indicació per a aquests fàrmacs.¹¹ També han confirmat que en pacients més joves redueixen de manera significativa la morbmortalitat cardiovascular, i hi tenen una eficàcia similar a la d'altres antihipertensius.

A la llum d'aquestes dades, moltes guies de pràctica clínica han modificat o estan modificant

les recomanacions sobre el tractament de la hipertensió.¹² Les guies conjuntes del NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) i la Societat Britànica d'Hipertensió exclouen els bloquejadors β -adrenèrgics com a tractament de primera línia.¹³ La guia canadense, en canvi, els manté de primera línia abans dels 60 anys.¹⁴

Conclusió

Amb les dades disponibles, els bloquejadors β -adrenèrgics no es poden considerar d'elecció en els pacients hipertensos d'edat avançada, si no presenten una altra indicació per a aquests fàrmacs. No obstant, i malgrat les incerteses, es poden continuar considerant com a un dels grups de fàrmacs recomanats en el tractament de la hipertensió en pacients joves, i són d'elecció en pacients amb cardiopatia isquèmica, insuficiència cardíaca o fibril·lació auricular.

Bibliografia

1. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Lancet 2004; 364:1684-89.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=71833>
2. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. Lancet 2005;366:895-906.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=74795>
3. Fuchs FD, Gus M, Ribeiro JP. Lancet 2006;367:205.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=75988>
4. Poulter NR, Wedel H, Dahlöf B, et al. Lancet 2005;366:907-13.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=74796>
5. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Lancet 2005; 366:1545-53.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=75249>
6. Khan N, McAlister F. Lancet 2006;367:208.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=75993>
7. Ball SG. Lancet 2006;367:209-10.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=75995>
8. Beevers DG. Lancet 2005;366:1510-12.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=75243>
9. Cruickshank JM. Lancet 2006;367:209.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=75994>
10. Wilkinson IB, McEniery CM, Cockcroft JR. Lancet 2006;367:627-29.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=76240>
11. Khan N, McAlister FA. Can Med Assoc J 2006;174:1737-42.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=77438>
12. Williams B. Lancet 2006;368:6-8.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=77336>
13. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension: management of hypertension in adults in primary care.
<http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=CG34&c=cardiovascular>
14. Khan NA, McAlister FA, Rabkin SW, et al. Can J Cardiol 2006;22:583-93.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=16755313&query_hl=5&itool=pubmed_docsum

Paroxetina i altres antidepressius, i risc de malformacions congènites

L'ús d'antidepressius inhibidors selectius de la recaptació de serotonina (ISRS) en el darrer trimestre de la gestació s'associa amb un risc de síndrome d'abstinència en el nadó que pot cursar amb agitació, trastorns del to i de la succió o convulsions.^{1,2} També s'ha relacionat amb un risc d'hipertensió pulmonar del nadó.³ Els resultats de diversos estudis observacionals recents han suggerit que l'ús d'antidepressius ISRS (i de paroxetina en particular) en el primer trimestre de la gestació s'associa a un increment del risc de malformacions congènites.

- En un estudi de cohorts danès en 1.054 dones gestants s'hi va trobar que els fills de les que havien pres un ISRS durant el primer trimestre de la gestació tenien un risc més alt de malformacions congènites en general [risc relatiu (RR)=1,4 (IC95% 1,1-1,9)] i de malformacions cardíques en particular [RR=1,6 (IC95% 1,0-2,6)] en comparació de la població general.⁴
- En un estudi retrospectiu, els fills de mares que havien pres paroxetina durant el primer trimestre de la gestació varen presentar una incidència del doble de malformacions congènites en general i cardiovasculars en particular (la majoria comunicacions interauriculars o interventriculars) en comparació dels nens de mares que havien pres altres antidepressius en el primer trimestre.⁵
- L'anàlisi d'un registre suec indica que els nens nascuts de mares tractades amb paroxetina tenen el doble de risc de malformacions cardíques, sobretot comunicacions interauriculars i interventriculars [RR=2,2 (IC95% 1,4-3,6)] en comparació de la població general.⁶ Els resultats també suggerien que altres ISRS, com fluoxetina, sertralina i citalopram, no s'associen a un increment del risc de malformacions cardíques.

Aquests resultats suggereixen que en dones tractades amb paroxetina durant el primer trimestre de la gestació, el risc de malformacions congènites pot augmentar, en termes absoluts, d'un 3 a un 4% i el de malformacions cardíques d'un 1 a un 2%.

A la llum d'aquestes dades, diverses agències reguladores han obligat el laboratori fabricant a incloure advertències sobre els riscos de l'ús de paroxetina durant la gestació. A més, l'FDA ha modificat la categoria del risc teratogènic associat a l'ús de la paroxetina durant l'embaràs, passant-la del grup C al D, de més risc.⁷ En una dona gestant que necessiti tractament antidepressiu cal escollir alternatives a la paroxetina, i possiblement a tots els antidepressius ISRS.

Bibliografia

1. López A, Agustí A. Med Clin (Barc) 2000;114:354-55.
<http://www.icf.uab.es/WebistesDB/shortcut.asp?refid=49898>
2. Nordeng H, Spigset O. Drug Saf 2005;28:565-81.
3. Chambers CD, Hernández-Díaz S, Van Marter LJ, Werler MM, Louik C, Jones KL, Mitchell AA, et al. N Engl J Med 2006;354:579-87.
<http://www.icf.uab.es/WebistesDB/shortcut.asp?refid=76139>
4. Wogelius P, Nøgaard M, Munk EM, Mortensen PB, Lipworth L, Sørensen HT. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2005;14:S72-S73.
<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/110573598/PDFSTART>
5. GlaxoSmithKline Clinical Register.
<http://ctr.gsk.co.uk>
6. Paroxetine in early pregnancy and cardiac malformation in the child. 6 de desembre de 2006.
<http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GETFILE&dID=18001&noSaveAs=1&Rendition=WEB>
7. http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/SSRI_PPHN200607.htm

Combinació d'antiagregants després d'un ictus?

Els resultats de nombrosos assaigs clínics indiquen que en la prevenció secundària d'un accident vascular cerebral (AVC) isquèmic o una crisi isquèmica transitòria (TIA), l'àcid acetilsalicílic (AAS) a dosis de 75-100 mg al dia es considera l'antiagregant d'elecció.¹ A dosis més altes (325 mg al dia) no n'augmenta l'eficàcia i s'associa a un risc més elevat d'hemorràgia. No obstant això, es fa una forta

promoció de l'ús de combinacions d'antiagregants, sobretot clopidogrel o també dipiridamol. Vegem-ne la informació disponible.

En la prevenció secundària de l'AVC, la combinació d'AAS i clopidogrel (75 mg al dia) no és més eficaç que l'AAS sol, i s'associa a un risc més elevat d'hemorràgia. En l'assaig clínic MATCH (*Management*

of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-risk patients), en pacients amb antecedent recent d'ictus isquèmic o de TIA i almenys un factor de risc vascular addicional, la combinació de clopidogrel i AAS (75 mg al dia) no va reduir la freqüència d'esdeveniments cardiovasculars greus en comparació de clopidogrel sol, i va augmentar el risc d'hemorràgia greu.² En el recent assaig clínic CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance), el tractament combinat amb clopidogrel i AAS (75-162 mg al dia) no va reduir de manera significativa la incidència de mort cardiovascular, AVC o IAM en comparació d'AAS sol en un ampli grup de pacients amb antecedent de malaltia cardiovascular (IAM, AVC o malaltia vascular perifèrica) o factors de risc cardiovascular, i va augmentar el risc d'hemorràgia moderada.³

En la prevenció secundària de l'AVC també s'ha avaluat la combinació d'AAS i dipiridamol. En l'assaig clínic ESPS-2 (European Stroke Prevention Study 2) l'addició de dipiridamol d'alliberació sostinguda (200 mg cada 12 h) a dosis baixes d'AAS (50 mg al dia) va reduir el risc de presentar un nou AVC en comparació d'AAS sol.⁴ Tanmateix, aquests resultats són difícils d'interpretar i de traduir en una recomanació clínica, perquè la dosi d'AAS era més baixa que en assaigs anteriors i en la pràctica clínica, i la formulació de dipiridamol era diferent.

Recentment, s'ha publicat l'assaig clínic ESPRIT (European-Australian Stroke Prevention in Reversible Ischaemia Trial) en 2.739 pacients que havien patit una TIA o un AVC menor.⁵ Els resultats van mostrar que la combinació d'AAS (30-325 mg al dia) i dipiridamol (la majoria d'alliberació sostinguda) va reduir la incidència de mort vascular, AVC no mortal, IAM no mortal o hemorràgia major, en comparació d'AAS sol. No obstant, un terç dels pacients tractats amb la combinació van haver de deixar de prendre-la (34%, en comparació de 13% amb AAS sol) sobretot a causa de cefalea.⁶

Aquest estudi aporta més dades sobre l'eficàcia de la combinació d'AAS i dipiridamol en els pacients amb un ictus lleu, però no resol les incerteses:

- L'eficàcia de la combinació és modesta (reducció absoluta del risc d'un 1% a l'any).
- Els resultats es van basar sobretot en una variable combinada.
- El disseny va ser obert, no a doble cec.
- Les dosis d'AAS van ser molt baixes (més d'un 40% dels pacients rebien 30 mg d'AAS).
- L'elevada taxa de retirades planteja la dificultat de mantenir el tractament a llarg termini amb la combinació d'antiagregants.

Conclusió

Malgrat la forta promoció comercial de l'ús de combinacions d'àcid acetilsalicílic (AAS) amb clopidogrel o amb dipiridamol d'alliberació sostinguda per a la prevenció de crisis isquèmiques transitòries i d'ictus en pacients de risc, les dades disponibles no aconsellen modificar la recomanació que l'AAS a dosis de 75-100 mg al dia és el tractament amb una relació benefici/risc més favorable en aquesta indicació.

Bibliografia

1. Antithrombotic Trialists' Collaboration. BMJ 2002;324:71-86. <http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=60121>
2. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al, on behalf of the MATCH investigators. Lancet 2004;364:331-37. <http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=70912>
3. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al, on behalf of the CHARISMA investigators. N Engl J Med 2006;354:1706-17. <http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=76744>
4. Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. J Neurol Sci 1996;143:1-13.
5. The ESPRIT Study Group. Lancet 2006;367:1665-73. <http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=77038>
6. Norrving B. Lancet 2006;367:1638-39. <http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=77029>

Director Joan-Ramon Laporte. **Redactora en cap** Montserrat Bosch.

Comitè de redacció C Aguilera, A Agustí, M Bosch, I Danés, R Llop.

Comitè editorial JM Arnau, D Capellà, JM Castel, G Cereza, E Diogène, A Figueras, I Fuentes, L Ibáñez, JR Laporte, C Pedrós, D Rodríguez, 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.

