



## También en este número:

Paroxetina y otros antidepresivos, y riesgo de malformaciones congénitas

pág. 15

¿Combinación de antiagregantes tras un ictus?

pág. 15

bg

## Se pone en duda la eficacia de los bloqueadores $\beta$ -adrenérgicos en la hipertensión arterial

Algunos ensayos clínicos de reciente publicación, y sobre todo un metanálisis, ponen en duda que los bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos se deban seguir considerando de primera línea en el tratamiento de la hipertensión arterial.

- En un metanálisis de nueve ensayos clínicos sobre la eficacia del atenolol en pacientes hipertensos en comparación con placebo, el atenolol no redujo la mortalidad ni la incidencia de infarto, y sólo redujo el riesgo de ictus sin que la diferencia fuera estadísticamente significativa.<sup>1</sup> En los ensayos comparativos con otros antihipertensivos, se observó un aumento de la mortalidad y del riesgo de ictus con atenolol.
- En el ensayo clínico ASCOT-BPLA (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm*),<sup>2</sup> en 19.257 pacientes

hipertensos de alto riesgo, se comparó amlodipina (a la que se podía añadir perindopril) con atenolol (al que se podía añadir una tiacida). Tras 5,5 años, el ensayo fue interrumpido debido a un aumento de la mortalidad por todas las causas en la rama de atenolol. No hubo diferencias significativas en la variable principal combinada de infarto no mortal y cardiopatía isquémica mortal, pero hubo diferencias favorables a amlodipina en variables secundarias como el ictus mortal y no mortal, la mortalidad cardiovascular y la muerte por todas las causas. Hay que tener en cuenta, no obstante, que una proporción importante de los pacientes tenían más de 60 años, y en éstos el atenolol es menos eficaz, no está recomendado como de primera elección, y por tanto no sería el fármaco de comparación más adecuado.<sup>3</sup> Por otra parte, las cifras de presión

### Bloqueadores $\beta$ -adrenérgicos en la hipertensión arterial

- Estudios recientes ponen en duda que los bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos se deban seguir considerando de primera elección en el tratamiento de la hipertensión arterial.
- En dos metanálisis en pacientes hipertensos, se ha observado un aumento del riesgo de ictus en los tratados con atenolol en comparación con otros antihipertensivos.
- Un ensayo clínico en pacientes hipertensos de alto riesgo pone en duda la relación beneficio/riesgo favorable del atenolol en el tratamiento de la hipertensión arterial.
- Un metanálisis reciente concluye que los bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos no se deberían considerar de elección en pacientes hipertensos de edad avanzada, pero en pacientes más jóvenes tienen una eficacia similar a la de otros antihipertensivos.
- Con los datos disponibles, los bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos se pueden recomendar en el tratamiento de la hipertensión en pacientes jóvenes, y son de elección en pacientes con cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca o fibrilación auricular.

arterial más bajas conseguidas con la amlodipina y algunas diferencias sobre otras variables podrían explicar los resultados.<sup>4</sup> Este ensayo pone en duda la relación beneficio/riesgo favorable del atenolol en el tratamiento de la hipertensión arterial, pero no da información útil para seleccionar el tratamiento de primera elección de la hipertensión arterial.

- En un metanálisis posterior que incluyó los ensayos clínicos con bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos, se observó un aumento de un 16% en el riesgo de ictus en comparación con otros antihipertensivos, pero no hubo diferencias en el riesgo de infarto.<sup>5</sup> El aumento de riesgo sólo fue significativo para atenolol (incremento de un 26%), pero para el resto de bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos no se pudieron extraer conclusiones debido al número reducido de acontecimientos. Este metanálisis ha sido criticado porque no fueron incluidos todos los estudios relevantes, las poblaciones eran heterogéneas,<sup>6</sup> y no se tuvieron en cuenta las diferencias de presión conseguidas en las ramas de tratamiento.<sup>7</sup>

También hay que tener en cuenta que los bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos tienen una eficacia bien contrastada en pacientes con cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca o fibrilación auricular. Si son retirados del tratamiento en pacientes que los necesitan, sobre todo si se hace de manera brusca, las consecuencias para el paciente pueden ser graves.<sup>8</sup>

## Hay que considerar la edad del paciente

La fisiopatología de la hipertensión varía con la edad. En las personas de edad avanzada, con arterias menos elásticas y más calcificadas, la eficacia de los bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos para reducir la presión arterial es menor que en los pacientes más jóvenes.<sup>9</sup> Por otra parte, el atenolol reduciría menos la presión aórtica que la braquial, y esto podría explicar su escasa eficacia para reducir los acontecimientos cardiovasculares, aunque otros fármacos del grupo podrían ser eficaces.<sup>10</sup>

Recientemente, los resultados de un metanálisis sobre la eficacia de los bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos en diferentes grupos de edad han confirmado que estos fármacos no se deberían considerar de primera línea en pacientes hipertensos de edad avanzada si no presentan otra indicación para estos fármacos.<sup>11</sup> También han confirmado que en pacientes más jóvenes reducen de manera significativa la morbilidad cardiovascular, y tienen una eficacia similar a la de otros antihipertensivos.

A la luz de estos datos, muchas guías de práctica clínica han modificado o están modificando las recomendaciones sobre el tratamiento de la hipertensión.<sup>12</sup> Las guías conjuntas del NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) y la Sociedad Británica de Hipertensión excluyen los bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos como tratamiento de primera línea.<sup>13</sup> La guía canadiense, por el contrario, los mantiene de primera línea antes de los 60 años.<sup>14</sup>

## Conclusión

Con los datos disponibles, los bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos no se pueden considerar de elección en los pacientes hipertensos de edad avanzada, si no presentan otra indicación para estos fármacos. No obstante, y a pesar de las incertidumbres, se pueden seguir considerando como uno de los grupos de fármacos recomendados en el tratamiento de la hipertensión en pacientes jóvenes, y son de elección en pacientes con cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca o fibrilación auricular.

## Bibliografía

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, Dahlof 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](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 y otros antidepresivos, y riesgo de malformaciones congénitas

El uso de antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en el último trimestre de la gestación se asocia a un riesgo de síndrome de abstinencia en el recién nacido, que puede cursar con agitación, trastornos del tono y de la succión o convulsiones.<sup>1,2</sup> También se ha relacionado con un riesgo de hipertensión pulmonar del recién nacido.<sup>3</sup> Los resultados de varios estudios observacionales recientes han sugerido que el uso de antidepresivos ISRS (y de paroxetina en particular) en el primer trimestre de la gestación se asocia a un incremento del riesgo de malformaciones congénitas.

- En un estudio de cohortes danés en 1.054 mujeres gestantes se halló que los hijos de las que habían tomado un ISRS durante el primer trimestre de la gestación tenían un riesgo mayor de malformaciones congénitas en general [riesgo relativo (RR)=1,4 (IC95% 1,1-1,9)] y de malformaciones cardíacas en particular [RR=1,6 (IC95% 1,0-2,6)] comparado con la población general.<sup>4</sup>
- En un estudio retrospectivo, los hijos de madres que habían tomado paroxetina durante el primer trimestre de la gestación presentaron una incidencia del doble de malformaciones congénitas en general y cardiovasculares en particular (la mayoría comunicaciones interauriculares o interventriculares) en comparación con los niños de madres que habían tomado otros antidepresivos en el primer trimestre.<sup>5</sup>
- El análisis de un registro sueco indica que los niños nacidos de madres tratadas con paroxetina tienen el doble de riesgo de malformaciones cardíacas, sobre todo comunicaciones interauriculares e interventriculares [RR=2,2 (IC95% 1,4-3,6)] en comparación con la población general.<sup>6</sup> Los resultados también sugerían que otros ISRS, como fluoxetina, sertralina y citalopram,

no se asocian a un incremento del riesgo de malformaciones cardíacas.

Estos resultados sugieren que en mujeres tratadas con paroxetina durante el primer trimestre de la gestación, el riesgo de malformaciones congénitas puede aumentar, en términos absolutos, de un 3 a un 4% y el de malformaciones cardíacas de un 1 a un 2%.

A la luz de estos datos, diversas agencias reguladoras han obligado al laboratorio fabricante a incluir advertencias sobre los riesgos del uso de paroxetina durante la gestación. Además, la FDA ha modificado la categoría del riesgo teratogénico asociado al uso de la paroxetina durante el embarazo, pasándola del grupo C al D, de mayor riesgo.<sup>7</sup> En una mujer gestante que necesite tratamiento antidepresivo hay que escoger alternativas a la paroxetina, y posiblemente a todos los antidepresivos ISRS.

### Bibliografía

1. López A, Agustí A. Med Clin (Barc) 2000;114:354-55.  
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/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/WebsietesDB/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 diciembre 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](http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/SSRI_PPHN200607.htm)

## ¿Combinación de antiagregantes tras un ictus?

Los resultados de numerosos ensayos clínicos indican que en la prevención secundaria de un accidente vascular cerebral (AVC) isquémico o una crisis isquémica transitoria (TIA), el ácido acetilsalicílico (AAS) a dosis de 75-100 mg al día se considera el antiagregante de elección.<sup>1</sup> A dosis más altas (325 mg al día) no tiene mayor eficacia, y se asocia a un riesgo más elevado de hemorragia. Sin embargo, se hace una

fuerte promoción del uso de combinaciones de antiagregantes, sobre todo clopidogrel o también dipiridamol. Veamos la información disponible.

En la prevención secundaria del AVC, la combinación de AAS y clopidogrel (75 mg al día) no es más eficaz que el AAS solo, y se asocia a un riesgo más alto de hemorragia. En el ensayo clínico MATCH (*Manage-*

ment of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-risk patients), en pacientes con antecedente reciente de ictus isquémico o de TIA y por lo menos un factor de riesgo vascular adicional, la combinación de clopidogrel y AAS (75 mg al día) no redujo la frecuencia de acontecimientos cardiovasculares graves comparada con clopidogrel solo, y aumentó el riesgo de hemorragia grave.<sup>2</sup> En el reciente ensayo clínico CHARISMA (*Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance*), la combinación de clopidogrel y AAS (75-162 mg al día) no redujo de manera significativa la incidencia de muerte cardiovascular, AVC o IAM en comparación con AAS solo en un amplio grupo de pacientes con antecedente de enfermedad cardiovascular (IAM, AVC o enfermedad vascular periférica) o factores de riesgo cardiovascular, y aumentó el riesgo de hemorragia moderada.<sup>3</sup>

En la prevención secundaria del AVC también ha sido evaluada la combinación de AAS y dipiridamol. En el ensayo clínico ESPOS-2 (*European Stroke Prevention Study 2*) la adición de dipiridamol de liberación sostenida (200 mg cada 12 h) a dosis bajas de AAS (50 mg al día) redujo el riesgo de presentar un nuevo AVC en comparación con AAS solo.<sup>4</sup> No obstante, estos resultados son difíciles de interpretar y de traducir en una recomendación clínica, porque la dosis de AAS era más baja que en ensayos anteriores y en la práctica clínica, y la formulación de dipiridamol era diferente.

Recientemente, se ha publicado el ensayo clínico ESPRIT (*European-Australian Stroke Prevention in Reversible Ischaemia Trial*) en 2.739 pacientes que habían sufrido una TIA o un AVC menor.<sup>5</sup> Los resultados mostraron que la combinación de AAS (30-325 mg al día) y dipiridamol (la mayoría de liberación sostenida) reduce la incidencia de muerte vascular, AVC no mortal, IAM no mortal o hemorragia mayor, frente al AAS solo. Sin embargo, un tercio de los pacientes tratados con la combinación tuvieron que dejar de tomarla (34%, frente a 13% con AAS solo) sobre todo debido a cefalea.<sup>6</sup>

Este estudio aporta más datos sobre la eficacia de la combinación de AAS y dipiridamol en los pacientes con un ictus leve, pero no resuelve las incertidumbres:

- La eficacia de la combinación es modesta (reducción absoluta del riesgo de un 1% al año).
- Los resultados se basaron sobre todo en una variable combinada.
- El diseño fue abierto, no a doble ciego.
- Las dosis de AAS fueron muy bajas (más de un 40% de los pacientes recibían 30 mg de AAS).
- La elevada tasa de retiradas plantea la dificultad de mantener el tratamiento a largo plazo con la combinación de antiagregantes.

## Conclusión

A pesar de la fuerte promoción comercial del uso de combinaciones de ácido acetilsalicílico (AAS) con clopidogrel o con dipiridamol de liberación sostenida para la prevención de crisis isquémicas transitorias y de ictus en pacientes de riesgo, los datos disponibles no aconsejan modificar la recomendación de que el AAS a dosis de 75-100 mg al día es el tratamiento con una relación beneficio/riesgo más favorable en esta indicación.

## Bibliografía

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 jefe** Montserrat Bosch.

**Comité de redacción** C Aguilera, A Agustí, M Bosch, I Danés, R Llop.

**Comité editorial** JM Arnau, D Capellà, JM Castel, G Cereza, E Diogène, A Figueras, I Fuentes, L Ibáñez, JR Laporte, 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 es independiente de los laboratorios farmacéuticos y de las administraciones sanitarias. No tiene finalidades de lucro y promueve un uso óptimo de los medicamentos.

Los artículos y notas publicados en Butlletí Groc no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin autorización escrita.

ISSN 0214-1930 - Depósito legal: B-20.962-88

Suscripciones. España, 17,50; extranjero 18,75. Las peticiones de suscripción de estudiantes, que son gratuitas, deben dirigirse a la Fundació Institut Català de Farmacologia (adjuntando fotocopia del carnet de estudiante).

El Butlletí Groc es miembro de:



Hi ha una versió d'aquest butlletí en català. Si desitgeu rebre informació de manera regular en català, comuniquem-ho a la Fundació Institut Català de Farmacologia.