



Butlletí d'informació terapèutica

Vol. 13, núm. 6. 2001. ISSN - en tràmit

Prevenició de la malaltia tromboembòlica en
la fibril·lació auricular no reumàtica

I també:
Risedronat

La fibril·lació auricular (FA) és l'aritmia cardíaca més freqüent. La seva prevalença augmenta amb l'edat, des d'un 0,5% entre els 50 i 59 anys a un 9% a partir de 80 anys. En els propers anys es preveu un augment de la seva incidència i prevalença amb l'envelliment progressiu de la població (*JAMA*, 285, 2370-2375, 2001). La FA no reumàtica, que és la més freqüent, incrementa el risc de malaltia tromboembòlica (manifestada com a accident vascular cerebral —AVC— isquèmic o com a tromboembolisme sistèmic) en unes cinc vegades al de la població general amb la mateixa edat sense FA. La FA d'origen reumàtic és menys freqüent, i augmenta el risc en unes 17 vegades (*N Engl J Med*, 306, 1018-1022, 1982; *BMJ*, 311, 1425-1428, 1996).

Eficàcia de l'anticoagulació

Els resultats de diversos assaigs clínics en prevenció primària mostren que el tractament amb anticoagulants orals redueix el risc anual de presentar un AVC en un 68% (d'un 4,5% per any a 1,4% per any) (*Lancet*, 1, 175-179, 1989; *N Engl J Med*, 323, 1505-1511, 1990; *J Am Coll Cardiol*, 18, 349-355,

1991; *Circulation*, 84, 527-539, 1991; *N Engl J Med*, 327, 1406-1412, 1992; *Arch Intern Med*, 154, 1449-1457, 1994). Aquests resultats s'han obtingut amb una intensitat d'anticoagulació moderada, corresponent a una raó normalitzada internacional (INR) d'entre 2 i 3. En un assaig comparatiu entre warfarina i àcid acetilsalicílic (AAS) s'hi va veure que la primera redueix el risc anual en un 30% respecte de l'AAS (*Lancet*, 343, 687-691, 1994).

Prop d'un 20% dels pacients que ja han patit un AVC i que estan en FA presenten un segon episodi en menys de dos anys. Un assaig en prevenció secundària ha mostrat que la incidència de tots els tipus d'AVC i la d'AVC greu seria tres vegades inferior en els pacients tractats amb anticoagulants (la majoria amb un INR d'entre 2 i 3,9); amb una reducció del risc del 47%. Això no obstant, en aquests pacients el risc d'hemorràgia era superior (2,8% per any) (*Lancet*, 342, 1255-1262, 1993).

En els pacients amb FA, el risc d'AVC, i, per tant, el benefici de la prevenció del tromboembolisme, varia àmpliament segons la presència o no de determinats factors de risc de tromboembolisme. S'han identificat alguns d'aquests factors de risc:

antecedent d'AVC previ, diabetis, hipertensió arterial i edat (*Arch Intern Med*, 154, 1449-1457, 1994). La seva identificació permet estratificar els pacients en categories de risc (*JAMA*, 285, 2864-2870, 2001). En la categoria d'**alt risc** s'hi inclouen els pacients amb antecedent d'AVC (que presenten una incidència anual d'AVC del 12% en comparació d'un 5% els pacients sense l'antecedent), i els de més de 75 anys amb un o més factors addicionals de risc, com diabetis o hipertensió (vegeu la taula 1). Aquests pacients són els que més es poden beneficiar del tractament amb anticoagulants orals. En la categoria de **risc moderat** s'hi inclouen els pacients d'edat avançada (més de 75 anys) sense altres factors de risc, els d'edat intermèdia (entre 65 i 75 anys) amb o sense diabetis o hipertensió i els de menys de 65 anys amb aquets factors de risc. En aquest grup, la reducció del risc d'AVC que s'aconsegueix amb anticoagulants orals i la que s'aconsegueix amb AAS són similars i, per tant, es considera que ambdues opcions terapèutiques són possibles. Finalment, en la categoria de **menys risc** s'hi inclouen els pacients de menys de 65 anys sense altres factors de risc associat. Aquests pacients i els que no poden rebre anticoagulants orals es poden tractar amb AAS (75-325 mg al dia) (*BMJ*, 312, 45-49, 1996).

Risc d'hemorràgia

La complicació més greu del tractament anticoagulant és el risc d'hemorràgia, sobretot intracranial. Aquest risc depèn de l'edat, el nombre de medicaments presos de manera concomitant i la intensitat de l'anticoagulació (*Arch Intern Med*, 156, 409-416, 1996). Els resultats d'una metaanàlisi indiquen que el tractament amb anticoagulants orals no va augmentar de manera significativa el risc anual de sagnat major (sagnat intracranial, o que requereix hospitalització o dues transfusions) en comparació del grup placebo (1,3% en comparació d'un 1%) (*Arch Intern Med*, 154, 1449-1457, 1994). No obstant, cal tenir precaució en extrapolar aquestes dades a la pràctica clínica habitual, perquè les poblacions participants en assaigs clínics són molt seleccionades, i les condicions del seguiment clínic hi són més rigoroses. Una anticoagulació que doni lloc a un INR d'entre 2 i 3 té una eficàcia similar a la de dosis més altes i el risc de sagnat és inferior.

El risc d'hemorràgia augmentaria de manera exponencial a partir de valors d'INR d'entre 3,7 i 4,3 (*N Engl J Med*, 335, 540-546, 1996). Atès que l'acenocumarol és objecte d'interaccions amb nombrosos fàrmacs, cal informar els pacients dels medicaments que pot prendre i els que estan contraindicats.

Actualment es considera que la intensitat òptima d'anticoagulació correspon a una INR d'entre 2 i 3; una INR inferior comporta una reducció de l'eficàcia. També s'han avaluat els anticoagulants a dosis baixes associats a AAS, però un assaig clínic per avaluar aquesta combinació es va haver d'interrompre a causa d'un augment de la incidència d'AVC isquèmic, sense que s'observessin diferències en el risc de sagnat (*Lancet*, 348, 633-638, 1996).

Resultats de l'anticoagulació a la pràctica clínica

En diversos estudis s'han avaluat els hàbits de tractament de la FA a la pràctica clínica. En general, s'hi ha observat una infrautilització del tractament anticoagulant en una proporció variable de pacients que se'n podrien beneficiar (*Arch Intern Med*, 156, 2311-2316, 1996; *Arch Intern Med*, 157, 451-455, 1997; *Stroke*, 28, 2382-2389, 1997; *Aten Primaria*, 20, 367-371, 1997). Al nostre medi, només un 21% dels pacients de risc i sense contraindicacions al tractament rebia anticoagulants orals (*Eur J Clin Pharmacol*, 53, 1-5, 1997).

No hi ha pràcticament cap estudi en el qual s'hagi avaluat l'efectivitat dels anticoagulants orals a la pràctica clínica habitual. En un estudi recent realitzat a Anglaterra en pacients amb FA no valvular tractats amb anticoagulants orals, s'hi ha observat una incidència anual d'AVC i de complicacions hemorràgiques similar a la descrita en els assaigs clínics (*BMJ*, 320, 1236-1239, 2000). Darrerament, alguns equips d'atenció primària han iniciat programes de vigilància de l'anticoagulació en els mateixos centres de salut (*Aten Primaria*, 15, 555-560, 1995; *Butll SCMFIC*, 18, 117, 2000; *Aten Primaria*, 26 (suppl 1), 368, 2000). Seria interessant obtenir informació sobre els resultats al nostre medi en diferents àmbits assistencials.

Conclusió

La prevenció de la malaltia tromboembòlica està indicada en tots els pacients amb fibril·lació auricular crònica. En la fibril·lació auricular no reumàtica, el tractament anticoagulant disminueix la incidència d'AVC a menys de la meitat. La pauta d'administració de l'anticoagulant oral s'ha d'individualitzar per

tal d'obtenir una INR (raó normalitzada internacional) de protrombina d'entre 2 i 3, que és la que ofereix una millor relació benefici/risc. Tot els pacients amb risc elevat (els que tenen antecedent d'AVC i els de més de 75 anys amb algun factor de risc associat) haurien de rebre anticoagulants orals. L'àcid acetilsalicílic està indicat per als de baix risc i els que no poden rebre anticoagulants orals.

Taula 1. Categories de risc dels pacients amb fibril·lació auricular.

Alt risc	antecedent d'AVC > 75 anys amb algun factor de risc (diabetis o hipertensió)
Risc moderat	> 75 anys sense diabetis o hipertensió 65-75 anys amb o sense diabetis o hipertensió < 65 anys amb diabetis o hipertensió
Baix risc	< 65 anys sense altres factors de risc

Risedronat

El risedronat (Actonel®) és un nou bifosfonat aprovat per al tractament de la malaltia òssia de Paget, l'osteoporosi en dones postmenopàusiques i l'osteoporosi secundària al tractament amb corticoides. En aquest número se'n revisen les dades d'eficàcia i de seguretat en les diverses indicacions.

Característiques farmacològiques

Els bifosfonats inhibeixen la resorció òssia dels osteoclasts. Després de la seva administració per via oral, l'absorció és pobra i es veu reduïda quan s'administra amb els aliments, sobretot els que contenen calci i altres cations polivalents. Prop d'un 50% de la dosi absorbida es fixa a l'os on pot persistir setmanes. S'elimina de forma inalterada per l'orina. La seva semivida d'eliminació és d'uns 20 dies. Com els altres bifosfonats, no és sotmès a metabolització (*Arch Intern Med*, 161, 353-360, 2001).

Eficàcia

En l'**osteoporosi postmenopàusica**, en comparació de placebo el risedronat alenteix la pèrdua de massa òssia vertebral i femoral (*J Clin Endocrinol Metab*, 83, 396-402, 1998; *J Clin Endocrinol Metab*, 85, 1895-1900, 2000).

La seva eficàcia per reduir la incidència de fractures ha estat avaluada en diversos assaigs clínics, en els quals totes les pacients rebien suplementes de calci i, en alguns, vitamina D. En dos assaigs clínics de tres anys de durada es va avaluar la incidència de noves fractures vertebrales en 2.458 i 1.226 dones postmenopàusiques que havien patit com a mínim una fractura vertebral (*JAMA*, 282, 1344-1352, 1999; *Osteoporos Int*, 11, 83-91, 2000). En el primer, la incidència acumulada de noves fractures vertebrales als tres anys va ser d'un 11% en les tractades amb 5 mg al dia de risedronat comparat

amb un 16% en les del grup placebo i, en l'altre, la incidència va ser d'un 18% amb risedronat i d'un 29% amb placebo. La incidència de fractures no vertebrals també va ser inferior, tot i que en el segon assaig no va ser significativa. La densitat òssia a la columna lumbar, coll i trocànter femoral, i radi va ser superior en les tractades amb risedronat.

En un assaig clínic recent, estratificat en dos subassaigs, es va avaluar la incidència de fractures de maluc en 5.445 dones de 70-79 anys amb osteoporosi greu i en 3.886 dones de 80 anys o més amb algun factor de risc no esquelètic de fractura de maluc (*N Engl J Med*, 344, 333-340, 2001). Prop d'un 40% de les dones de cada grup havia tingut alguna fractura vertebral. Al cap de tres anys, en les dones amb osteoporosi la incidència de fractures de maluc va ser d'1,9% en les tractades amb risedronat, comparat amb 3,2% en les del grup placebo; aquesta reducció va ser més important en les dones amb antecedent de fractura vertebral. En les dones amb factors de risc, el risedronat no va reduir la incidència de fractures de maluc. Quant a la incidència d'altres fractures no vertebrals, els resultats van ser similars. Tot i que en comparació dels altres bifosfonats el risedronat aporta un benefici modest, els bifosfonats es continuen considerant una alternativa més als fàrmacs ja disponibles per a aquesta indicació.

En la **malaltia de Paget**, la prevalença de la qual és d'un 3-4%, en estudis oberts el risedronat (30 mg al dia) produeix una reducció significativa de les fosfatases alcalines i una millora radiològica de les lesions òssies (*J Clin Endocrinol Metab*, 83, 1906-1910, 1998; *Bone*, 26, 263-267, 2000). En un assaig clínic el risedronat (30 mg al dia durant dos mesos) va ser més eficaç que l'etidronat (400 mg al dia durant sis mesos) en 123 pacients amb malaltia de Paget per normalitzar les fosfatases alcalines al cap de 12 mesos (73% dels que van rebre risedronat, en comparació d'un 15% amb etidronat) i per aconseguir la remissió als 18 mesos (*Am J Med*, 106, 513-520, 1999). No obstant, no hi va haver diferències entre els dos grups en la millora del dolor. No s'han publicat assaigs clínics comparatius amb alendronat ni amb tiludronat.

En l'**osteoporosi induïda per corticoides** dos assaigs clínics d'un any de durada en 514 pacients han mostrat que el risedronat (2,5 mg o 5 mg al dia) és més eficaç que el placebo per prevenir la pèrdua de massa òssia vertebral induïda per un tractament prolongat amb corticoides a dosis altes (*Arthritis Rheum*, 42, 2309-2318, 1999; *J Bone Miner Res*, 15, 1006-1013, 2000). Un estudi de dos anys de durada, en 120 dones postmenopàusiques amb artritis reumatoide tractades amb corticoides, ha confirmat la capacitat del risedronat per preservar la densitat òssia (*Osteoporos Int*, 11, 331-337, 2000).

Efectes adversos

El patró d'efectes adversos correspon al dels bifosfonats; pot produir dispèpsia, dolor abdominal, cefalea, nàusea, mareig, diarrea, miàlgia, esofagitis i úlcera esofàgica. A dosis altes, pot produir iritis. Un estudi endoscòpic en 235 pacients tractats durant 28 dies no va mostrar diferències entre risedronat (30 mg al dia) i alendronat (40 mg al dia) en el risc d'erosions gàstriques i duodenals (*Am J Gastroenterol*, 95, 3112-3117, 2000). En un altre estudi endoscòpic de curta durada en 515 dones postmenopàusiques, es va observar que el risedronat (10 mg al dia) s'associa a una menor incidència d'úlcera gàstrica (4%) que l'alendronat (5 mg al dia) (13%); no obstant, no es van observar diferències en la incidència de lesions esofàgiques i duodenals (*Gastroenterology*, 118, 631-638, 2000).

Dosificació, normes d'administració i cost

La dosi recomanada en el tractament de l'osteoporosi és de 5 mg al dia per via oral, i en el tractament de la malaltia de Paget és de 30 mg al dia. Atès que l'absorció està influida per la presència d'aliments a l'estómac, es recomana prendre'l mitja hora abans de l'esmorzar o dues hores després de sopar, amb un vas d'aigua (més de 120 ml), amb el pacient dempeus, per tal de minimitzar el risc d'irritació esofàgica. El comprimit s'ha d'empassar sencer, sense mastegar i sense desfer-lo a la boca. El pacient no es pot ajeure

durant mitja hora després d'haver pres el comprimit. Els fàrmacs que contenen cations polivalents (alumini, magnesi, calci i ferro) redueixen l'absorció del risedronat; cal espaiar-ne l'administració com a mínim dues hores.

En el tractament de l'osteoporosi, el risedronat (5 mg al dia) té un cost molt similar al de l'alendronat (10 mg al dia), i unes deu vegades superior al de l'etidronat. En la malaltia de Paget, el risedronat (30 mg) té un cost similar al del tiludronat (400 mg al dia) i molt superior al de l'etidronat.

Conclusió

En comparació de placebo, el risedronat augmenta

la densitat òssia i disminueix la incidència de noves fractures vertebrals en dones postmenopàusiques. També en comparació de placebo, podria reduir la incidència de fractura de maluc en dones amb osteoporosi establerta, sobretot les que presenten fractures vertebrals. No obstant, no s'han publicat estudis comparatius amb altres bifosfonats o amb altres fàrmacs emprats en el tractament de l'osteoporosi, de manera que no se'n pot definir el lloc en terapèutica. En la malaltia de Paget, s'ha mostrat més eficaç que l'etidronat per normalitzar les fosfatases alcalines, però no millora més el dolor i no hi ha estudis comparatius amb altres bifosfonats. El perfil d'efectes adversos és similar al dels altres bifosfonats, però es desconeix la seva seguretat a llarg termini.

Cost del tractament amb bifosfonats en l'osteoporosi

fàrmac	dosi diària	cost diari (euros)	Cost de 30 dies de tractament (€)
risedronat	5 mg	1,5	44,89
colecalfiferol ^a	500 UI	0,17	5,27
estradiol (pegat)	1 pegat cada 3-4 dies		12,02
etidronat ^b	400 mg	0,14	4,15
alendronat	10 mg	1,44	43,27

^a Més suplementes d'1 g al dia de calci.

^b Durant 14 dies, i després 500 mg de calci i 400 UI al dia de vitamina D durant 76 dies.

Data de redacció: **novembre de 2001**

En el proper número: **Prevenió de la malaltia tromboembòlica venosa en cirurgia.**

Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Sanitat i Seguretat Social de la Generalitat de Catalunya.

Director Eugeni Sedano i Monasterio. **Subdirector** Joan Serra i Manetas. **Coordinadora** Neus Rams i Pla.

Redacció Fundació Institut Català de Farmacologia. **Redactor en cap** Joan-Ramon Laporte i Roselló. **Redactora** Montserrat Bosch i Ferrer.

Comitè científic Rafael Albertí, Joan Altimiras, Montserrat Bosch, Fina Camós, Arantxa Catalán, Joan Costa, Eduard Diogène, Begoña Eguileor, M^a José Gaspar, Antoni Gilabert, Julio González, Joan-Ramon Laporte, Carles Llor, Rosa Madrdejos, M^a Antònia Manges, Rosa Monteserín, Neus Rams, Pau Salvà, Emília Sánchez, Joan Serra.

Secretària tècnica Adela Perisé i Piquer

Composició i impressió Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

ISSN En tràmit

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:
<http://www.gencat.es/sanitat> (Apartat de Farmàcia - Informació per als professionals)
