



Butlletí d'informació terapèutica

Vol. 14, núm. 1. 2002. ISSN - en tràmit

Prevenició secundària de la cardiopatia isquèmica: una prioritat

I també:
Sibutramina

Atès que els pacients que han patit un infart de miocardi (IAM) tenen un risc cardiovascular elevat, l'aplicació de mesures de prevenció secundària és cabdal. Tot i que la modificació favorable dels factors de risc i el tractament farmacològic prevenen l'aparició de nous esdeveniments coronaris i de mort, dades recents indiquen que aquestes recomanacions no es tradueixen en la pràctica clínica habitual.

En un número anterior es va tractar sobre la prevenció secundària de l'infart de miocardi (*Butll Inf Ter SCS*, 11, 45-46, 1999). Es conclouia que en els pacients que han patit un IAM, cal avaluar acuradament el conjunt dels factors de risc cardiovascular. De manera prioritària, cal convèncer el pacient fumador que deixi el tabac, evitar el sedentarisme, garantir el tractament adequat de la diabetis i la hipertensió arterial, tractar la hipercolesterolèmia i l'obesitat, i considerar l'ús d'anticoagulants orals si hi ha fibril·lació auricular. Si no hi ha contraindicacions, tots els pacients que han patit un infart haurien de rebre àcid acetilsalicílic (AAS) i un bloquejador β -adrenèrgic; i en cas de disfunció ventricular esquerra o signes d'insuficiència cardíaca es recomana un inhibidor de l'enzim conversiu de l'angiotensina (IECA).

En aquest número es descriuen els estils de vida i els hàbits de prescripció en aquests pacients, es

revisen les novetats en aquesta indicació i s'insisteix en la importància de seguir les recomanacions a la pràctica clínica.

Situació actual

Recentment s'han publicat els resultats d'un estudi multicèntric europeu, en el qual van participar diversos centres catalans i espanyols, sobre prevenció secundària de la cardiopatia isquèmica segons les recomanacions habituals EUROASPIRE I i II (*Lancet*, 357, 995-1001, 2001). S'hi van comparar els factors de risc clàssics entre 1995-96 i 1999-2000, en prop de 3.500 pacients de cada estudi, de menys de 70 anys i amb antecedent d'IAM o angina. Segons aquest estudi, a Espanya, la prevalença de tabaquisme va augmentar d'un 12 a un 18%, i la d'obesitat també va augmentar d'un 28 a un 34%. Les prevalències d'hipertensió arterial (>140/90 mmHg) i d'hipercolesterolèmia van disminuir d'un 55 a un 49% i d'un 80 a un 53%, respectivament, mentre que la de diabetis va augmentar de 23 a 35%. L'àcid acetilsalicílic i altres antiagregants plaquetaris van ser tan emprats en el segon període com en el primer (prop d'un 85%), mentre que l'ús dels bloquejadors β -adrenèrgics, IECA i hipolipemians va augmentar, sobretot el d'aquests darrers. Els autors conclouen que les tendències d'estils de vida "no saludables"

entre pacients europeus amb cardiopatia isquèmica són preocupants i consideren que cal un pla per millorar la prevenció secundària en aquests pacients. En aquest sentit, deixar de fumar és una de les mesures més importants en aquesta situació (vegeu *Butll Inf Ter SCS*, 10, 1-3, 1998).

Antiagregants: se'n confirma l'eficàcia

En els pacients que han patit un infart o una angina inestable, els **antiagregants plaquetaris** redueixen la taxa d'episodis cardiovasculars en un 33% i la mortalitat en un 17% (*BMJ*, 308, 81-106, 1994). Tots els pacients amb antecedent de cardiopatia isquèmica, que no hi presentin contraindicacions (ulcus actiu o antecedent d'hemorràgia gastrointestinal) s'han de tractar amb **AAS** a dosis baixes (75-150 mg). En els pacients que no tolerin l'AAS o en els quals estigui contraindicat, es pot considerar el clopidogrel (*Lancet*, 348, 1329-1339, 1996; *Butll Inf Ter SCS*, 11, 27-28, 1999).

Recentment s'ha publicat una metaanàlisi dels assaigs clínics amb antiagregants plaquetaris en pacients d'alt risc cardiovascular (amb malaltia vascular aguda o prèvia o amb algun factor predisponent) (*BMJ*, 324, 71-86, 2002). El tractament antiagregant va reduir la incidència d'esdeveniments vasculars greus (IAM no mortal, AVC no mortal o mort cardiovascular) en un 25%; la reducció absoluta del risc en els pacients amb un IAM previ va ser de 36 per 1.000 pacients tractats durant dos anys. L'AAS va ser l'antiagregant més estudiat i les dosis de 75 a 150 mg al dia van ser tan eficaces com més altes. El clopidogrel va reduir els esdeveniments vasculars greus en un 10% comparat amb AAS, similar a la reducció observada amb ticlopidina. L'addició de dipiridamol a l'AAS no aporta cap efecte beneficiós. No obstant això, algun autor considera que la metaanàlisi sobrevalora l'eficàcia i la seguretat de l'AAS, perquè els assaigs clínics a llarg termini amb AAS en pacients amb IAM no mostren un efecte significatiu sobre la mortalitat (*BMJ*, 324, 103-105, 2002). Tot i que en algun assaig clínic s'ha observat que l'addició de clopidogrel a l'AAS aporta algun benefici en determinats pacients amb angina inestable, també augmenta el risc de sagnat major; calen més estudis per identificar en quins pacients d'alt risc podria estar indicada la combinació (*N Engl J Med*, 345, 494-502, 2001).

IECA: no sols en la insuficiència cardíaca

Si el pacient que ha patit un IAM presenta també disfunció ventricular esquerra o insuficiència cardíaca, els **IECA (captopril, enalapril, lisinopril, ramipril i trandolapril)** hi redueixen la mortalitat. Un estudi recent ha mostrat que els IECA també són eficaços en absència d'insuficiència cardíaca. L'assaig clínic HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*), en pacients d'ambdós sexes de més de 55 anys i amb risc cardiovascular elevat (antecedent de malaltia coronària, AVC, malaltia vascular perifèrica o diabetis amb algun factor de risc cardiovascular addicional), però sense disfunció ventricular esquerra ni insuficiència cardíaca, el **ramipril** (10 mg al dia) redueix el risc d'infart de miocardi (en un 20%), d'AVC (en un 32%), la mortalitat cardiovascular (en un 26%) i la global (en un 16%) (*N Engl J Med*, 342, 145-153, 2000). Aquest efecte beneficiós s'ha atribuït a un efecte independent de la reducció de la pressió arterial (*Lancet*, 358, 2130-2131, 2001).

Bloquejadors β -adrenèrgics: també en la insuficiència cardíaca

En els pacients que han patit un IAM, els **bloquejadors β -adrenèrgics (atenolol, metoprolol, propranolol, timolol)** disminueixen la mortalitat i la taxa de reinfort. Es recomanen sempre que no hi hagi contraindicacions (asma, malaltia pulmonar obstructiva crònica o bloqueig auriculoventricular). No s'aconsellen els bloquejadors β -adrenèrgics amb activitat agonista (carteolol, oxprenolol, pindolol), perquè poden produir taquicàrdia nocturna i desencadenar angina. A més, els bloquejadors β -adrenèrgics, com bisoprolol, carvedilol i metoprolol, poden reduir la mortalitat en els pacients amb insuficiència cardíaca que ja reben diürètics i IECA (*Butll Inf Ter SCS*, 11, 41-42, 1999). En un assaig clínic en pacients que han patit un infart i presenten **disfunció ventricular esquerra, el carvedilol** (6,25 mg al dia) va reduir la mortalitat i la incidència d'infart no mortal, tot i que la variable combinada de mort per qualsevol causa o ingrés per causa cardiovascular no va ser modificada (*Lancet*, 357, 1385-1390, 2001).

Estatines: fins i tot sense dislipèmia

Per al tractament de **la dislipèmia** en prevenció secundària, **la simvastatina** i **la pravastatina** redueixen la mortalitat i la taxa de reinfort en pacients de menys de 75 anys i amb xifres elevades de colesterol (*Butll Inf Ter SCS, 11, 11-16, 1999*). El gemfibrozil sol també redueix la incidència de reinfort 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. Els resultats de l'assaig clínic HPS (*Heart Protection Study*) suggereixen que en pacients amb cardiopatia isquèmica la **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 (de més de 75 anys) (*Lancet, 360, 7-22, 2002*).

Conclusió

En els pacients que han patit un infart de miocardi (IAM), la modificació dels factors de risc és una mesura prioritària. Malgrat això, dades recents indiquen que els pacients modifiquen poc els estils de vida i que el tractament de les malalties que incrementen el risc cardiovascular és encara infrautilitzat. Per tant, cal insistir en què el pacient deixi el tabac, eviti el sedentarisme i corregeixi l'obesitat. Cal tractar la hipertensió, la diabetis i la hipercolesterolèmia. Segons les dades dels assaigs clínics, en tots els pacients es recomanarien, sempre que no hi hagi contraindicacions, un antiagregant plaquetari (AAS), un bloquejador β -adrenèrgic, un IECA (ramipril) i, probablement, una estatina (simvastatina). No obstant, caldria identificar encara al nostre medi quins grups de pacients es podrien beneficiar més de les diferents estratègies farmacològiques eficaces disponibles.

Sibutramina en l'obesitat

La sibutramina (Reductil®) és un fàrmac comercialitzat per al tractament de les formes severes d'obesitat, és a dir, quan l'índex de massa corporal (IMC) és 30 kg/m² o superior, o quan el sobrepès (IMC \geq 27 kg/m²) estigui associat a d'altres factors de risc (diabetis tipus II o dislipèmia), en pacients que no han respost prèviament a un règim apropiat de pèrdua de pes. Està indicat com a tractament farmacològic dintre d'un programa integral de pèrdua de pes, de manera que els pacients tractats amb sibutramina han de modificar els seus hàbits de vida per perdre pes i mantenir-lo reduït un cop finalitzat el tractament.

En un número anterior es va tractar sobre l'orlistat, un inhibidor de les lipases gastrointestinals que, administrat a persones molt obesas juntament amb una dieta hipocalòrica, redueix modestament el pes, bé que a expenses d'una elevada incidència d'efectes adversos gastrointestinals (vegeu *Butll Inf Ter SCS, 11, 23-24, 1999*). La sibutramina es va desenvolupar inicialment com a antidepressiu, sense que mostrés eficàcia en aquesta indicació. La

pèrdua de pes observada en els pacients tractats amb sibutramina s'ha atribuït a un efecte anorexigen.

Característiques farmacològiques

La sibutramina és un inhibidor de la recaptació de serotonina i noradrenalina i, en menys mesura, de la dopamina. Estructuralment està relacionada amb les amfetamines. Presenta un efecte anorexigen i exerceix la seva acció a través dels seus metabòlits actius. S'absorbeix per via oral, està sotmesa a metabolització de primer pas pel fetge, a través del citocrom CYP3A4, i és metabolitzada a dos metabòlits actius. La seva semivida d'eliminació és de 14-16 h. S'elimina principalment per l'orina en forma de metabòlits inactius i en menor proporció per la femta. La dosi inicial recomanada és de 10 mg al dia, al matí, que es pot augmentar fins a 15 mg al dia si després de 4 setmanes la pèrdua de pes és de menys de 2 kg (*Drugs, 56, 1093-1124, 1998*).

Eficàcia

L'eficàcia de la sibutramina s'ha avaluat en diversos assaigs clínics de 6 a 12 mesos de durada, controlats amb placebo, en prop de 3.700 pacients obesos (amb un $IMC \geq 30$ kg/m²) no diabètics ni hipertensos. Els pacients tractats amb disminució de la ingesta calòrica, increment de l'activitat física i sibutramina van aconseguir una reducció del pes de 3 a 9 kg més que els tractats amb placebo en comptes de sibutramina (prop d'un 5-7% del pes inicial, en comparació d'un 1-2% amb placebo). Una elevada proporció de pacients no van completar els estudis (prop d'un 40%), i això en limita la interpretació dels resultats. A més, quan se suspèn el tractament, el pes es recupera ràpidament. La proporció de pacients que van perdre com a mínim un 10% del seu pes inicial durant els primers 12 mesos de tractament (criteri recomanat per l'Agència Europea del Medicament per suposar un efecte favorable sobre el risc cardiovascular) va ser d'un 15 a 54% entre els pacients tractats amb sibutramina, en comparació d'un 4 a 23% entre els que van rebre placebo (*Obes Res*, 7, 189-198, 1999; *J Fam Pract*, 50, 505-512, 2001; *Am J Med*, 106, 179-184, 1999; *Int J Obes*, 24, 144-150, 2000; *Obes Res*, 8, 71-82, 2000; *Lancet*, 356, 2119-2125, 2000; *JAMA*, 286, 1331-1339, 2001).

En pacients amb un $IMC > 27$ kg/m² i a la vegada diabètics, la sibutramina hi redueix el pes, però no s'hi ha observat que redueixi l'hemoglobina glicosilada (*Prescrire*, 21, 405-412, 2001).

En dos assaigs clínics controlats amb placebo en pacients alhora hipertensos i amb un $IMC > 27$ kg/m², s'hi va observar que un 13% dels tractats amb sibutramina havien perdut com a mínim un 10% del pes inicial després de 12 mesos, en comparació d'un 4% en els que van rebre placebo. Però també s'hi va observar un increment de la pressió arterial associat a sibutramina i en un dels assaigs un 5,3% dels pacients tractats amb el fàrmac van haver de suspendre el tractament perquè les xifres de pressió arterial no es normalitzaven (en comparació d'un 1,4% en el grup placebo) (*Arch Intern Med*, 160, 2185-2191, 2000).

No s'han publicat assaigs clínics comparatius

amb orlistat, ni s'ha avaluat el seu efecte sobre la morbiditat cardiovascular. Manquen dades sobre la seva eficàcia en nens i adults joves de menys de 18 anys.

Efectes adversos, contraindicacions i precaucions

Els efectes adversos més freqüents (incidència de més de 10%) observats en els assaigs clínics han estat cefalea, sequedat de boca, restrenyiment i insomni. També pot produir hipertensió arterial i taquicàrdia, motiu pel qual està contraindicada en pacients amb antecedents de cardiopatia isquèmica, insuficiència cardíaca, arítmia, taquicàrdia, malaltia arterial perifèrica, accident vascular cerebral o hipertensió arterial mal regulada. També està contraindicada en cas de malaltia psiquiàtrica o antecedents de trastorns greus de l'alimentació, així com en la gestació i la lactància, en nens, en adults joves de menys de 18 anys o en pacients de més de 65 anys. De moment, no s'ha observat augment del risc de lesions valvulars cardíacques, com el descrit amb els anorexigens fenfluramina i dexfenfluramina, que en va motivar la retirada del mercat fa uns anys (*Butll Groc*, 10, 17-19, 1997; *Butll Groc*, 11, 21-22, 1998). Tot i que de moment tampoc no s'ha descrit hipertensió pulmonar primària, com amb els altres anorexigens esmentats, el seu mecanisme d'acció no permet excloure la possibilitat que en produeixi.

La sibutramina causa midriasi i, per tant, s'ha d'emprar amb molta precaució en pacients amb glaucoma d'angle estret. Per causa del seu mecanisme d'acció, administrada juntament amb inhibidors selectius de la recaptació de serotonina (ISRS), antidepressius tricíclics, inhibidors de la monoaminoxidasa (IMAO), liti, alguns opiacis o sumatriptan, pot produir síndrome serotoninèrgica. L'ús concomitant d'inhibidors del CYP3A4, com els antifúngics imidazòlics, macròlids, ciclosporina, nifedipina o verapamil, pot augmentar les concentracions de sibutramina. Recentment les autoritats sanitàries italianes han ordenat la suspensió cautelar de la comercialització de sibutramina a Itàlia, com una mesura de precaució després que es notifiquessin casos de sospites de reaccions adverses greus en pacients tractats, dos dels quals van ser mortals, motiu pel qual

s'està avaluant aquesta qüestió. El Comitè d'Especialitats Farmacèutiques, òrgan científic d'assessorament de l'Agència Europea d'Avaluació de Medicaments, procedirà a avaluar la informació disponible per tal de prendre una decisió homogènia i vinculant per a tots els països de la Unió Europea. L'Agència Espanyola del Medicament comunicarà puntualment qualsevol nova informació que s'hagi de comunicar als professionals sanitaris i als pacients.

Cost

Un tractament de 28 dies amb sibutramina costa uns 90,15 € (15.000 ptes.), similar al d'un tractament amb orlistat. Cal recepta per a la seva dispensació i no està finançat pel sistema públic.

Conclusió

La sibutramina és un fàrmac amb estructura anàloga a l'amfetamina, que inhibeix la recaptació de serotonina i noradrenalina. Està comercialitzada per al tractament de l'obesitat i del sobrepès associat a altres factors de risc. En combinació

amb una dieta adequada, un any de tractament produeix una pèrdua de pes modesta (de prop d'un 5% del pes inicial). No obstant, el pes es recupera de manera ràpida quan se'n suspèn l'administració. No s'ha demostrat que la sibutramina redueixi l'excés de morbimortalitat associat a l'obesitat. El seu principal efecte advers és la hipertensió. Pot produir interaccions amb altres fàrmacs, tant per bloqueig de la metabolització hepàtica pel citocrom CYP3A4, com perquè pot desencadenar una síndrome serotoninèrgica si es pren junt amb fàrmacs que també augmentin les concentracions de serotonina. No es coneix la seva toxicitat a llarg termini, i atès el seu mecanisme d'acció no es pot descartar que pugui produir hipertensió pulmonar o lesions valvulars. Atesa la seva relació benefici/risc desfavorable, es fa difícil recomanar-ne l'ús. Cal que sigui prescrita per especialistes i només a pacients que no hagin respost a un règim adequat de pèrdua de pes, d'acord amb les indicacions autoritzades a la fitxa tècnica. De moment, no es disposa de fàrmacs que redueixin el pes i la morbimortalitat en pacients obesos, i cal aplicar una combinació de mesures dietètiques, d'activitat física i d'intervencions comportamentals.

Data de redacció: **juny de 2002**

En el proper número: **Malaltia vascular perifèrica. Zoledronat**

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 Mangués, Rosa Monteserín, Neus Rams, Pau Salvà, Emilia 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)
