



Avenços en el tractament de la diabetis

I també:
Clopidogrel

La diabetis té una prevalença elevada. És una de les primeres causes de morbimortalitat, a causa de les seves complicacions a llarg termini. A més, en un pacient diabètic, la presència d'altres factors de risc com hipertensió, hàbit tabàquic o dislipèmia, incrementa notablement el risc cardiovascular i empitjora el pronòstic. Per tant, i si aquestes alteracions estan presents, a més de normalitzar les xifres de glucosa, cal reduir la pressió arterial, corregir l'obesitat, abandonar el tabac i tractar la dislipèmia.

El tractament de la **diabetis de tipus 1** es basa en la dieta i la insulina. En els pacients amb **diabetis de tipus 2** cal iniciar un tractament dietètic acompanyat d'exercici físic adaptat a l'edat i si després de 3-6 mesos la resposta no és adequada, es recomana iniciar tractament amb un hipoglucemiante per via oral. En aquest cas, les sulfonilurees es consideren d'elecció si no hi ha excés de pes, i en els pacients obesos es recomana una biguanida com la metformina. L'acarbossa, associada amb dieta i, eventualment, amb altres hipoglucemiants orals i insulina, pot disminuir la hiperglucèmia postprandial (*Butll Inf Ter SCS*, 9, 19-21, 1995). La insulina està indi-

cada quan la instauració d'una dieta adequada i els hipoglucemiants orals no són suficients per regular les xifres de glucèmia, o bé si hi ha criteris d'insulinització definitiva (persistència de cetonúria i pèrdua de pes, i presència de complicacions microvasculars i xifres altes d'hemoglobina glicosilada) o transitòria (estrès, malaltia intercurrent, embaràs i lactància).

Regulació de la glucèmia i prevenció de les complicacions

El tractament de la diabetis s'orienta fonamentalment a prevenir les complicacions a llarg termini. El millor paràmetre per avaluar l'efecte terapèutic sobre la glucèmia és l'hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}), la qual es correlaciona amb l'aparició de complicacions microvasculars i macrovasculars a llarg termini; s'ha observat que amb xifres inferiors al 8% aquestes complicacions són menys freqüents. Ja fa uns anys que es va demostrar que en pacients amb **diabetis de tipus 1** el manteniment de xifres de glucèmia en límits estrets de normalitat redueix el risc de complicacions microvasculars, sobretot de retinopatia i de nefropatia diabètiques (*N Engl J Med*, 329, 977-

986, 1993). D'aquí que actualment es recomani la pauta intensiva d'insulina, basada en la mesura freqüent de la glucèmia i l'ajust conseqüent de la dosi d'insulina. Amb aquesta pauta es redueixen les complicacions microvasculars, bé que no sembla que millori de manera significativa el risc de malaltia cardiovascular; a més, els episodis d'hipoglucèmia són més freqüents, i el pes tendeix a augmentar més.

Recentment s'han publicat dades de l'estudi UKPDS (*UK Prospective Diabetes Study*), dissenyat per determinar si el tractament intensiu també redueix les complicacions i la mortalitat de la **diabetis de tipus 2** (*Lancet*, 352, 837-853, 1998). S'hi van incloure 3.867 pacients de nou diagnòstic que van ser aleatoritzats a tres grups: (1) tractament intensiu i amb pauta de dosificació variable, amb tolbutamida o (2) tractament amb insulina per mantenir la glucèmia en dejú per sota de 108 mg/dl (6 mmol/l), o bé (3) tractament convencional amb dieta i medicació només per mantenir la glucèmia en dejú per sota de 270 mg/dl (15 mmol/l), o per a la hiperglucèmia simptomàtica. Després de 10 anys de seguiment, el grup sotmès a tractament intensiu va presentar una taxa significativament menor de complicacions microvasculars i d'esdeveniments relacionats amb la diabetis, i una tendència a una menor mortalitat global i per la diabetis. Això no obstant, anàlogament al que s'havia observat fa 6 anys amb la diabetis de tipus 1, en aquest grup es va registrar una incidència més alta d'episodis d'hipoglucèmia i augment de pes.

En una altra part de l'estudi (UKPDS 34), s'hi van incloure només pacients diabètics amb excés de pes. El tractament intensiu amb metformina es va associar a una disminució significativa de les complicacions de la diabetis i de la mortalitat global, en comparació del tractament convencional. El grup tractat amb metformina també va presentar una menor incidència d'hipoglucèmia i menys augment de pes que els grups tractats amb tolbutamida o insulina (*Lancet*, 352, 854-865, 1998).

Tractament antihipertensiu dels pacients diabètics

Un 50% dels pacients amb diabetis de tipus 2 presenta hipertensió arterial. La hipertensió augmenta la morbimortalitat cardiovascular i

accelera la progressió de la microangiopatia, sobretot la nefropatia. Per això, actualment es recomana iniciar un tractament antihipertensiu en els pacients diabètics amb xifres ≥ 130 mm Hg de sistòlica i/o ≥ 85 mm Hg de diastòlica (*Arch Intern Med*, 157, 2413-2446, 1997). Un estudi addicional de l'UKPDS (UKPDS 38), en més de 1.000 pacients hipertensos amb diabetis de tipus 2, amb un seguiment de més de 8 anys, indica que el tractament intensiu de la hipertensió, per assolir xifres de 80-85 mm Hg de diastòlica, s'acompanya d'una disminució significativa de la mortalitat relacionada amb la diabetis, la incidència d'ictus i variables de lesió microvascular (*BMJ*, 317, 703-713, 1998). En els pacients diabètics els fàrmacs de primera elecció per al tractament de la hipertensió lleugera són els diürètics tiazídics, els bloquejadors β -adrenèrgics i els IECA. Els diürètics tiazídics s'han d'emprar a dosis baixes (inicialment 12,5 mg d'hydroclorotiazida, que es poden augmentar a 25 mg al dia si la resposta no és suficient). L'ús de dosis baixes ajuda a evitar la hipopotassèmia, la qual podria empitjorar la secreció d'insulina. D'entre els bloquejadors β -adrenèrgics, cal escollir-ne un entre els cardioselectius, i donar-lo a dosis baixes (per exemple, 25 mg al dia d'atenolol, que es poden augmentar a 50 mg al dia si la resposta no és suficient). En un altre estudi addicional (UKPDS 39) es va comparar l'eficàcia de captopril amb la d'atenolol en el tractament de la hipertensió en 758 pacients diabètics. Ambdós fàrmacs van mostrar la mateixa eficàcia sobre les xifres de pressió arterial, i no es van observar diferències en la incidència de complicacions ni en els episodis d'hipoglucèmia (*BMJ*, 317, 713-720, 1998).

En cas de nefropatia amb proteinúria es recomana un IECA com captopril i en cas d'angina un bloquejador β -adrenèrgic o, si el pacient té broncospasme, un bloquejador dels canals de calci com verapamil o diltiazem.

Conclusió

Els resultats d'estudis recents mostren que el tractament intensiu de la hiperglucèmia amb dieta més insulina, sulfonilurees o metformina, segons el cas, redueix l'afectació microvascular de la diabetis. Així mateix, la regulació estricta

de les xifres de pressió arterial en el pacient diabètic s'ha associat a una disminució de la morbimortalitat cardiovascular. Atès que l'excés de risc cardiovascular del pacient diabètic es

multiplica si hi ha altres factors de risc (com hipertensió, tabaquisme i dislipèmia), cal actuar sobre tots ells per reduir la morbimortalitat cardiovascular.

Clopidogrel

L'ús d'antiagregants plaquetaris després de patir un esdeveniment coronari o un accident vascular cerebral (AVC) redueix la morbimortalitat cardiovascular. L'àcid acetilsalicílic (AAS), (75 a 325 mg al dia), es considera d'elecció, i en la prevenció secundària de l'AVC la ticlopidina pot ser una alternativa en els pacients en els quals l'AAS estigui contraindicat. El clopidogrel és un nou antiagregant plaquetari d'estructura similar a la ticlopidina, comercialitzat per a la prevenció secundària dels esdeveniments cardiovasculars. Tot seguit se'n revisa la farmacologia clínica.

Característiques farmacològiques

Com la ticlopidina, inhibeix de manera selectiva i irreversible la unió del difosfat d'adenosina (ADP) al seu receptor de la superfície de les plaquetes i inhibeix l'agregació plaquetària. A diferència de l'AAS, no inhibeix la ciclooxigenasa ni, per tant, la formació de tromboxà i prostaciclina. Com l'AAS i la ticlopidina, allarga el temps de sagnia i han de passar 7 a 10 dies perquè es recuperi la funció plaquetària (*Ann Intern Med*, 129, 394-405, 1998).

El clopidogrel s'absorbeix bé després de la seva administració per via oral, però és sotmès a una important metabolització de primer pas al fetge. El metabòlit actiu responsable de l'activitat del fàrmac no ha estat identificat. El fàrmac original és eliminat per la femta i l'orina. La dosi recomanada és de 75 mg al dia per via oral (*Drugs*, 54, 745-750, 1997).

Eficàcia

Les dades sobre l'eficàcia del clopidogrel provenen de l'estudi CAPRIE. S'hi van comparar clopidogrel (75 mg al dia) amb AAS (325 mg al dia) en la reducció del risc d'AVC isquèmic, infart de miocardi o mort vascular (*Lancet*, 348,

1329-1339, 1996). L'assaig va incloure 19.185 pacients amb antecedent recent d'infart agut de miocardi o d'accident vascular cerebral isquèmic, o amb malaltia vascular perifèrica simptomàtica. Després d'1 a 3 anys de seguiment, els pacients tractats amb clopidogrel van presentar un risc anual combinat de 5,32% d'infart de miocardi, AVC isquèmic o mort vascular, comparat amb 5,83% amb AAS. Malgrat aquests resultats globals lleugerament favorables al clopidogrel, una anàlisi de subgrups va mostrar que els únics en els quals el benefici de clopidogrel podia ser superior al de l'AAS són els que tenen malaltia vascular perifèrica, però no els que havien patit un infart de miocardi o un AVC. A més, no hi va haver diferències significatives en la mortalitat (*J Am Coll Cardiol*, 32, 1126-1128, 1998).

Efectes indesitjats

Les reaccions adverses més freqüents en assaigs clínics han estat erupció cutània (4%), diarrea (5%), dolor abdominal (6%), dispèpsia (5%), hemorràgia intracranial (0,4%) i hemorràgia gastrointestinal (2%). La incidència de neutropènia greu amb clopidogrel (0,04%) és similar a l'associada a l'AAS (0,02%) i menor que amb ticlopidina (0,8%). No s'ha observat púrpura trombòtica trombocitopènica.

Com els altres antiagregants, està contraindicat en cas d'hemorràgia activa i cal tenir precaució quan s'administra a pacients tractats amb fàrmacs que poden augmentar el risc de sagnat, com AINE, heparina, AAS o anticoagulants orals. A concentracions elevades, pot inhibir el citocrom CYP2C9 i pot disminuir la metabolització i augmentar la toxicitat de diversos fàrmacs com fenitoïna, tolbutamida, torasemida i anticoagulants orals. En cas d'intervenció quirúrgica electiva, cal interrompre el tractament amb clopidogrel 7 dies abans.

Conclusió

En la prevenció secundària dels esdeveniments cardiovasculars l'àcid acetilsalicílic (AAS) es considera el fàrmac d'elecció. El clopidogrel és un nou antiagregant plaquetari amb una eficàcia marginalment superior a la de l'àcid acetilsalicílic (AAS) i és molt més car.

En comparació de la ticlopidina, les dades disponibles suggereixen que és més segur pel que fa al risc de neutropènia i, a més, es pot administrar una vegada al dia. Per tant, el seu ús es pot considerar en substitució de la ticlopidina en la prevenció secundària dels esdeveniments cardiovasculars en els pacients que no tolerin l'AAS.

Estudi econòmic dels antiagregants plaquetaris

fàrmac	dosi diària	cost diari (ptes.)	Cost de 30 dies de tractament
àcid acetilsalicílic	125-350 mg	9-14	■ 345
ticlopidina ^a	500 mg	242	■ 7.260
clopidogrel	75 mg	411	■ 12.330

^a No s'inclou el cost dels recomptes hematològics necessaris en cas de tractament amb ticlopidina.

Data de redacció d'aquest butlletí: **juny de 1999**

En el proper número: **Malaltia pulmonar obstructiva crònica. Dorzolamida i latanoprost.**

Butlletí d'informació terapèutica del Servei Català de la Salut

Director Carles Constante i Beitia. Subdirector Eugeni Sedano i Monasterio. Coordinadora Maria Eugènia Carballo i López.

Redacció Institut Català de Farmacologia. Cap de redacció Joan-Ramon Laporte i Roselló. Redactora Montserrat Bosch i Ferrer.

Comité científic Antònia Agustí i Escasany, Josep Maria Arnau de Bolós, Xavier Bonafont i Pujol, Montse Bosch i Ferrer, Josefina Caminal i Homar, Joan Costa i Pagès, Eduard Diogène i Fadini, Maria Ignàsia Ferrer i Salvans, Pau Ferrer i Salvans, Antoni Gilabert i Perramon, Francesc Jané i Carrencà, Joan-Ramon Laporte i Roselló, Albert Ledesma i Castelltort, Pilar López i Calahorra, Carles Llor i Vilà, Eduard Mariño i Hernández, Rosa Monteserin i Nadal, Pau Salvà i Lacombe.

Secretària tècnica Silvia Vila Florensa

Composició Mim Disseny Gràfic

Impressió Imprimeix - Dip. Legal B. 16.177-87

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la Secretaria de la Comissió d'Informació Terapèutica, Servei Català de la Salut, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.