

También en este número:

Miopía aguda y glaucoma por topiramato

pág. 12

Prevención cardiovascular y dislipemia

En los últimos años, el concepto de prevención de enfermedades cardiovasculares ha cambiado profundamente. La diferenciación entre prevención primaria y secundaria, según el individuo haya sufrido antes un acontecimiento cardiovascular, lleva camino de ser superada. La distinción entre prevención primaria y prevención secundaria se basaba en que el riesgo cardiovascular es muy diferente según se haya sufrido un acontecimiento (angina/infarto, ictus isquémico o claudicación) o no, y en que esto indicaba la aplicación de medidas preventivas. No obstante, los datos procedentes de estudios epidemiológicos y de ensayos clínicos controlados en pacientes con diferentes riesgos cardiovasculares indican que la población muestra un gradiente continuo de riesgo cardiovascular, cuya estimación se debe basar en la evaluación conjunta de los diferentes factores de riesgo: antecedentes familiares, tabaquismo, sedentarismo, obesidad, dislipemia, hipertensión arterial, diabetes y otras enfermedades concomitantes.

Las recomendaciones sobre el tratamiento de los diferentes factores de riesgo hechas de manera aislada, que identifican a los pacientes según diagnósticos específicos, parecen cada vez más superadas.

En los pacientes con dislipemia, la decisión de iniciar el tratamiento farmacológico depende tanto de las concentraciones plasmáticas de colesterol LDL, HDL o total, como del riesgo cardiovascular global

en los próximos 10 años que presenta cada paciente. ¿A partir de qué concentraciones de colesterol, de qué riesgo cardiovascular y en qué pacientes, pues, está justificado iniciar un tratamiento farmacológico que, en principio, se debería mantener de manera indefinida? Los datos procedentes de estudios epidemiológicos y de ensayos clínicos pueden ofrecer, hasta cierto punto, algunas respuestas.

Dislipemias: las «pruebas»

Los ensayos clínicos sobre prevención de la cardiopatía isquémica en pacientes que ya han sufrido un primer episodio, han mostrado que la **simvastatina** y la **pravastatina** reducen la mortalidad y la tasa de reinfarcto en pacientes menores de 75 años y con cifras elevadas de colesterol.¹ El **gemfibrocilo** también reduce la incidencia de reinfarcto o de muerte en pacientes con cifras bajas de colesterol HDL. Aunque el objetivo del tratamiento está en discusión, en general se recomienda reducir la concentración de colesterol LDL por debajo de 100 mg/dl. Datos preliminares del ensayo HPS (*Heart Protection Study*), en 20.536 pacientes con antecedente de cardiopatía isquémica, enfermedad vascular periférica, o diabetes o hipertensión, y con concentraciones de colesterol superiores a 135 mg/dl, sugieren que la adición de **simvastatina** (40 mg al día) reduce la incidencia de acontecimientos cardiovasculares y la mortali-

Qué se sabe y qué se desconoce

- Para decidir el tratamiento de un paciente con dislipemia, hay que evaluar el **riesgo cardiovascular global**, y no sólo se deben considerar las concentraciones plasmáticas de colesterol de manera aislada.
- Diversos **ensayos clínicos** en prevención secundaria de la cardiopatía isquémica han mostrado que la simvastatina y la pravastatina disminuyen la mortalidad y la tasa de reinfarto, y que el gemfibrocilo reduce la incidencia de reinfarto. En prevención primaria, el gemfibrocilo, la colestiramina, la pravastatina y la lovastatina disminuyen la morbilidad cardiovascular.
- Sin embargo, estos estudios se han realizado en países del norte de Europa y de los Estados Unidos, donde la morbimortalidad por cardiopatía isquémica es considerablemente superior a la de **nuestro medio**, y donde la contribución de las dislipemias como factor de riesgo cardiovascular es más importante.
- Además, no se han incluido pacientes **de edad avanzada** (que son precisamente los de mayor riesgo) y sólo una baja proporción de **mujeres**.
- Por otro lado, el **efecto beneficioso de las estatinas** se ha atribuido no solamente a una reducción de las concentraciones de colesterol, sino también a una mejoría de la función endotelial, una disminución de la agregación plaquetaria y la formación de trombos, y una reducción de la inflamación vascular.
- Por tanto, se necesitan estudios que avalúen la efectividad del tratamiento de las dislipemias en pacientes sin cardiopatía isquémica, pero con un riesgo cardiovascular elevado.

Para más información sobre las características y los resultados de los principales ensayos clínicos con hipolipemiantes en prevención de la cardiopatía isquémica pueden consultar en: www.icf.uab.es/bge

dad, independientemente de las cifras de colesterol LDL; este efecto beneficioso también se observa en los pacientes de edad avanzada.²

Para el tratamiento de la dislipemia en pacientes sin antecedentes cardiovasculares, varios ensayos clínicos han mostrado que el **gemfibrocilo**, la **colestiramina**, la **pravastatina** y la **lovastatina** disminuyen la morbilidad cardiovascular.¹ Un metanálisis reciente muestra que, en conjunto, estos fármacos también pueden disminuir la mortalidad por cardiopatía isquémica, aunque no reducen la mortalidad global.³ Sin embargo, estos estudios se hicieron en países del norte de Europa y de los Estados Unidos, donde la morbimortalidad coronaria es mucho más elevada que en Cataluña, y donde la contribución de las dislipemias como factor de riesgo cardiovascular es más importante.⁴ Además, se incluyeron mayoritariamente hombres relativamente jóvenes; sólo en un ensayo con lovastatina se incluyó una pequeña proporción de mujeres y de pacientes mayores de 65 años.

Las incertidumbres

Se pone de manifiesto, pues, la necesidad de evaluar la efectividad de medidas preventivas en pa-

cientes de edad avanzada, hombres y mujeres, y en nuestro medio.

Por otro lado, faltan datos sobre el efecto del tratamiento hipolipemiante en pacientes con otros factores de riesgo, como la **diabetes** o la hipertensión. Están en marcha varios ensayos clínicos en los que se evalúa el efecto de las estatinas en pacientes diabéticos o hipertensos con otros factores de riesgo.⁵ Los resultados preliminares del ensayo HPS han mostrado que la simvastatina (40 mg al día) también reduce la incidencia de cardiopatía isquémica, AVC o muerte cardiovascular en los diabéticos sin otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular.² Dado que estas reducciones fueron independientes de la concentración inicial de colesterol de cada paciente, se ha sugerido que la simvastatina podría ejercer su efecto por mecanismos de acción diferentes a la disminución de colesterol. De hecho, varios estudios sugieren que las estatinas pueden mejorar la función endotelial, disminuir la agregación plaquetaria y la formación de trombos, y reducir la inflamación vascular.⁶ Las últimas recomendaciones norteamericanas equiparan el riesgo cardiovascular de los pacientes diabéticos con el de los pacientes con cardiopatía isquémica,⁷ a partir de los resultados de estudios epidemiológicos en países nórdicos.⁸

Sin embargo, estudios recientes sugieren que el riesgo cardiovascular podría ser menor en los diabéticos, comparados con los que ya han sufrido un infarto.⁹ En nuestro medio persisten las incertidumbres sobre la magnitud del riesgo cardiovascular conferido por las concentraciones elevadas de colesterol, así como sobre el riesgo en pacientes diabéticos.¹⁰

Con el fin de averiguar si las estatinas disminuyen el riesgo de cardiopatía isquémica en pacientes con características determinadas, se han realizado diversos estudios. Un subanálisis del ensayo AFCAPS/TexCAPS con lovastatina en prevención primaria sugiere que, entre los pacientes con concentraciones relativamente bajas de colesterol LDL, la disminución del riesgo de cardiopatía isquémica es más evidente en los que a la vez tienen concentraciones más elevadas de **proteína C reactiva**. Se ha sugerido que la determinación de las concentraciones de proteína C reactiva podría ser útil como predictor del riesgo cardiovascular y permitiría identificar a los pacientes que necesitan tratamiento con estatinas.¹¹

La decisión de iniciar el tratamiento farmacológico en personas de riesgo elevado y sin enfermedad cardiovascular se debe basar en la predicción del riesgo coronario en cada paciente. Éste se calcula con la ayuda de tablas que, como la de Framingham, combinan el impacto de los distintos factores de riesgo. En nuestro medio, todavía no se dispone de tablas basadas en datos locales para hacer esta evaluación. El *Institut Català de la Salut* ha publicado una guía de práctica clínica que tiene por objeto asegurar el tratamiento de los pacientes con riesgo más elevado de acontecimientos cardiovasculares (por encima de 30% en 10 años), y para evitarlo en los de riesgo más bajo. Sin embargo, estas recomendaciones, basadas en datos de Framingham, también incluyen áreas de incertidumbre. Dado que en nuestro entorno la morbimortalidad por cardiopatía isquémica es sensiblemente inferior a la de los países del norte de Europa y de los Estados Unidos,¹² la aplicación de estas tablas y recomendaciones podría sobrestimar el riesgo e, incluso, inducir a la sobreutilización de medidas farmacológicas.¹³ Habrá que esperar la próxima publicación de tablas locales basadas en el estudio REGICOR.¹⁴

En general, las diferentes recomendaciones y guías de práctica clínica prestan más atención a las posibles intervenciones farmacológicas que a la evaluación global del riesgo cardiovascular de cada paciente. Cualquier estudio descriptivo o de intervención debería contribuir a sensibilizar al médico sobre la necesidad de esta valoración cardiovascular global, en vez de la evaluación de cada factor de riesgo por separado.¹⁵ Estas consideraciones hacen necesaria la promoción de investigación encaminada a evaluar la efectividad de diferentes estrategias preventivas en nuestro medio.

Conclusión

Cada vez hay más datos procedentes de ensayos clínicos que indican que lovastatina, pravastatina y simvastatina pueden ser muy efectivas para la prevención cardiovascular en pacientes de riesgo. Sin embargo, no está claro que la hipercolesterolemia constituya un factor de riesgo cardiovascular en nuestro medio, ni, si lo es, cuánto riesgo confiere. Tampoco está claro que las estatinas actúen sólo a través de un efecto hipocolesterolemizante, porque también tienen acción antiagregante, antiinflamatoria y mejoradora de la función endotelial.

Por otro lado, es cada vez más evidente que no tiene sentido abordar los distintos componentes del riesgo cardiovascular por separado, y que en cada paciente la valoración debe ser global. Hay que promover ensayos clínicos participativos y de orientación pragmática para averiguar estas incertidumbres en nuestra población.

Bibliografía

1. *Índex Farmacològic 2000*. 5a edició. Barcelona: Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i de Balears; 2000. p. 36-9.
2. Anónimo. *Scrip* 2001;2700:26.
3. Pignone M, Phillips C, Mulrow C. *BMJ* 2000; 321:983-6.
4. Verschuren WMM, Jacobs DR, Bloemberg BPM, et al. *JAMA* 1995;274:131-6.
5. Armitage J, Collins R. *Heart* 2000;84:357-60.
6. Rosenson RS, Tangney CC. *JAMA* 1998;279:1643-50.
7. Cleeman JI, Grundy SM, Becker D, et al. *JAMA* 2001;285:2486-97.
8. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laasko M. *N Engl J Med* 1998;339:229-43.
9. Evans JMM, Wang J, Morris AD. *BMJ* 2002; 324:939-42.
10. Maiques A. *Aten Primaria* 2002;29:211-2.
11. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, et al. *N Engl J Med* 2001;344:1959-65.
12. Kuulasmaa K, Tunstall-Pedoe H, Dobson A, et al, for the WHO MONICA Project. *Lancet* 2000; 355:675-87.
13. Vilaseca J, Buxeda C, Cámara C, Flor F, Pérez R, Sánchez M. *Aten Primaria* 1997;20:49-53.
14. Pérez G, Pena A, Sala J, Roset P, Masiá R, Marrugat J, and the REGICOR Investigators. *Int J Epidemiol* 1998;27:599-604.
15. Antón F, Maiques A, Franch M, Aleixandre E, Gómez AB, Sotoca R. *Aten Primaria* 2001; 28:642-7.

Miopía aguda y glaucoma por topiramato

El topiramato (Topamax®) es un nuevo antiepiléptico, comercializado desde 1998 para el tratamiento adyuvante de las crisis epilépticas parciales en los pacientes que no responden a los fármacos de primera línea, y autorizado este año también en monoterapia.¹ Recientemente, se han descrito varios casos de miopía aguda^{2,3} y de aumento de la presión intraocular (glaucoma)⁴⁻⁶ en pacientes tratados con este fármaco.

Los efectos adversos más frecuentes del topiramato son los neuropsiquiátricos, como dificultad de concentración, lentitud del pensamiento, somnolencia, vértigo, parestesia, nerviosismo y confusión. Su incidencia depende de la dosis y son más frecuentes al inicio del tratamiento, de manera que el aumento gradual de la dosis disminuye su frecuencia. También puede producir anorexia y pérdida de peso. Se ha descrito litiasis renal, probablemente por inhibición de la anhidrasa carbónica en un 1,5% de los pacientes tratados; el riesgo es más alto en los pacientes con antecedentes. En los ensayos clínicos se habían observado trastornos de la acomodación ocasionales: miopía en un 1% de los niños y trastornos de la visión inespecíficos en un 13% de los adultos tratados con dosis de 200 a 400 mg al día.

En septiembre de 2001 la FDA norteamericana, junto con el laboratorio fabricante de topiramato, envió una carta a todos los médicos en la que informaba sobre este riesgo.⁷ Hasta entonces se habían recibido 23 notificaciones de sospechas de miopía aguda y de glaucoma relacionadas con el uso de topiramato, una de ellas en un niño. Los síntomas suelen aparecer durante el primer mes de tratamiento, y los pacientes describen una disminución rápida de la agudeza visual y/o dolor

ocular. La exploración oftalmológica revela miopía, disminución de la profundidad de la cámara anterior del ojo, y aumento de la presión intraocular, con o sin midriasis. El mecanismo de estos trastornos visuales no es conocido del todo. No obstante, se sabe que la acetazolamida, otro inhibidor de la anhidrasa carbónica, puede producir miopía transitoria, que ha sido atribuida a una modificación osmótica del medio intraocular; el topiramato podría producir miopía por este mismo mecanismo. En caso de que aparezca alguno de estos trastornos, se recomienda suspender el tratamiento lo antes posible, y consultar un oftalmólogo.

En España, la Agencia Española del Medicamento no ha modificado la ficha técnica, el prospecto y otras informaciones sobre el fármaco, ni ha advertido de ello a los prescriptores.

Bibliografía

1. Anónimo. *Butll Inf Ter SCS* 2000;12:82-4.
2. Sen HA, O'Halloran HS, Lee WB. *Arch Ophthalmol* 2001;119:775-7.
3. Gubbay SS. *Epilepsia* 1998;39:451.
4. Banta JT, Hoffman K, Budenz DL, Ceballos E, Greenfield DS. *Am J Ophthalmol* 2001;132:112-4.
5. Sankar PS, Pasquale LR, Grosskreutz CL. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1210-1.
6. Rhee DJ, Goldberg MJ, Parrish RK. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1721-3.
7. <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2001/topamax.htm>

Director Joan-Ramon Laporte. **Redacción y coordinación** Montserrat Bosch.

Comité editorial A Agustí, JM Arnau, M Bosch, D Capellà, JM Castel, G Cereza, E Diogène, A Figueras, I Fuentes, L Ibáñez, JR Laporte, R Llop, 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 permiso escrito.

ISSN 0214-1930 - Depósito legal: B-20.962-88
Subscripciones. España, 2.800 ptas. (16,83 €); extranjero 14,49 \$. Las peticiones de subscripción de estudiantes, que son gratuitas, deben dirigirse al Institut Català de Farmacologia (adjuntando fotocopia del carnet de estudiante)

Esta publicación se realiza con la ayuda del



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