

ÍNDICE

| | |
|--|-----------|
| EDITORIAL | 1 |
| IMAGEN DEL MES | 1 |
| RANELATO DE ESTRONCIO. UNA ALTERNATIVA EN OSTEOPOROSIS | 2 |
| REVISIÓN DEL USO DE ANTICOMICIALES EN INDICACIONES DISTINTAS A LA EPILEPSIA | 4 |
| ¿EXISTE EVIDENCIA DE BENEFICIO DE LOS ARA-2 FRENTE A LOS IECA EN LA PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR Y RENAL? | 8 |
| ACTUACIONES EN TABAQUISMO | 11 |

COMITÉ EDITORIAL

| | |
|---------------------------------|----------------------------|
| Àngela Aguiló | M ^a Vega Martín |
| M ^a Victoria Álvarez | Francesc Puigventós |
| M ^a Asunción Boronat | Fco. Ramos |
| Fco. Campoamor | Marta Rovira |
| Olga Delgado | Joan Serra |
| Esperanza Estaún | Rafael Torres |
| Àngels Lladó | Montserrat Vilanova |
| Víctor Llodrà | María Zaforteza |

David Cimadevilla (elaboración y soporte técnico)

IMAGEN DEL MES

"... año de nieves..."



Número 5 Febrero 2006
Versión en PDF

Editorial

Exposición creciente de la población al medicamento

La contribución de los medicamentos a la mejora del estado de salud de la población es un hecho incuestionable, como lo son también, factores socio-económicos y otros ajenos al ámbito de la asistencia sanitaria. Los diferentes sistemas de medida del consumo de medicamentos evidencian un incremento sostenido de éste en las últimas décadas y además, prevén que esta tendencia se mantendrá a medio plazo.

Una mayor exposición de la población a los medicamentos es consecuencia de un incremento de pacientes, derivado de factores demográficos, pero sobre todo de un mayor número de diagnósticos por parte del dispositivo asistencial. A ello hay que añadir el aumento de patologías susceptibles de tratamiento farmacológico, y también la aparición de medicamentos para el tratamiento de trastornos o situaciones clínicas que hasta hace poco no eran consideradas como tales.

En definitiva se tratan más pacientes, con más patologías y además de un modo más intenso. Todo ello en una sociedad que valora en alto grado al medicamento y que además tiende hacia una "medicalización" de todas aquellas situaciones que alteran en mayor o menor grado el bienestar de las personas. Como consecuencia de todo ello, se está incrementando el número de pacientes polimedcados, especialmente en grupos de edades superiores a 65 años. Diversos estudios en este sentido, cifran entre 4 y 7 la media de medicamentos prescritos a pacientes de edad avanzada, dependiendo de las patologías y de la accesibilidad al sistema sanitario.

Paralelamente al incremento del uso de los medicamentos con sus indiscutibles beneficios, han aparecido problemas derivados de su utilización, con consecuencias negativas sobre la salud. Estudios realizados en el ámbito hospitalario, han demostrado que entre el 7% y el 10% de las urgencias hospitalarias y del 1% al 4% de los ingresos hospitalarios se producen como consecuencia de problemas relacionados con el uso de medicamentos, en muchos casos evitables.

Estos datos alertan sobre la importancia del fenómeno y deben comprometernos a promover actuaciones para disminuir sus consecuencias. Una de las actuaciones de gran eficacia en este sentido, es extender la prescripción electrónica a los diferentes niveles asistenciales: atención primaria, especializada y sociosanitaria. Con la integración de las diferentes prescripciones se configura la historia farmacoterapéutica del paciente. Esta historia constituye una herramienta básica de los programas para la prevención de problemas relacionados con el uso del medicamento.

Comité Editorial

RANELATO DE ESTRONCIO UNA ALTERNATIVA EN OSTEOPOROSIS

DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO

Especialidades: Protelos® (laboratorios Servier): 2g 28 sobres, PVP 49,93 €.

Grupo Terapéutico: Medicamentos para tratar las enfermedades óseas – Otros fármacos que modifican la estructura y la mineralización ósea.

Indicaciones autorizadas: tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica a fin de reducir el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera.

Posología y forma de administración: la dosis diaria recomendada es de un sobre de 2 g cada día, preferentemente al acostarse. Los alimentos, los lácteos y los suplementos de calcio disminuyen su absorción, por lo que deberá administrarse al menos 2 horas después de la cena. El contenido del sobre debe disolverse en agua inmediatamente antes de su administración. La paciente deberá recibir también suplementos calcio y vitamina D si la ingesta en la dieta es insuficiente.

Contraindicaciones y precauciones: no es necesario ajustar la posología en función de la edad. No se recomienda su administración en pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 30 mL/min; en el resto de pacientes con insuficiencia renal crónica se recomienda valorar periódicamente la función renal. Está contraindicado en caso de hipersensibilidad al medicamento o a sus excipientes (aspartamo, maltodextrina y manitol).

Interacciones: los alimentos, los productos lácteos y medicamentos con calcio pueden reducir su biodisponibilidad en un 60-70%, por lo que la administración debe separarse al menos 2 horas de la toma de otros medicamentos o de la ingestión de alimentos. Los antiácidos con hidróxido de aluminio y magnesio administrados 2 horas antes o junto con el ranelato de estroncio reducen ligeramente su absorción, esto no ocurre si el antiácido se administra dos horas más tarde. Si en la práctica no es posible separar la administración, pueden administrarse conjuntamente. Se recomienda la suspensión transitoria del ranelato de estroncio si se realiza un tratamiento con tetraciclina o quinolonas por vía oral por el riesgo de reducir la absorción de estos últimos. Interfiere con los métodos colorimétricos de determinación de concentraciones sanguíneas y urinarias de calcio, por lo que hay que recurrir a otros métodos.

MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA:

El ranelato de estroncio presenta un mecanismo de acción dual: inhibe la actividad osteoclástica, disminuyendo la resorción ósea (como los bifosfonatos), y estimula la actividad osteoblástica, incrementando por tanto la formación de hueso. La biodisponibilidad oral es del 25%, los alimentos y el calcio reducen la biodisponibilidad un 60-70%. Se excreta a través de la orina y tracto digestivo. Tiene una semivida eficaz de 60 horas.

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA:

❖ **SOTI** (Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention): estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, y controlado con placebo de 3 años de duración. Evalúa la eficacia de ranelato de estroncio en la prevención de nuevas fracturas vertebrales en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis y antecedentes de fractura vertebral. El estudio incluyó a 1649 pacientes, aunque el análisis por intención de tratar se realizó con 1.442 pacientes (9 exclusiones por no iniciar el tratamiento y 198 por no tener radiografías durante el estudio). La incidencia de fracturas vertebrales a los 3 años fue del 20,9% en el grupo ranelato y 32,8% en grupo placebo, diferencia estadísticamente significativa. La reducción absoluta del riesgo (RAR) de nuevas fracturas vertebrales con ranelato de estroncio frente a placebo fue del 11,9%, con un NNT de 9 pacientes (IC 95% 7-14). En el caso de fracturas vertebrales sintomáticas la reducción absoluta del riesgo es del 6,2% y el NNT es de 17 (IC95% 11-39).

❖ **TROPOS(Treatment Of Peripheral Osteoporosis):** estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Evalúa la eficacia del ranelato de estroncio para prevenir fracturas no vertebrales en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis. A los 3 años de tratamiento la incidencia de fracturas no vertebrales fue de 9,4% en el grupo tratamiento y 11,3% en el grupo placebo (RAR 1,9% IC95% 0,2 a 3,6, p=0,04; NNT= 54, IC95% 28 a 500). No se encontraron diferencias en la incidencia de fractura de cadera. En un análisis post hoc de las pacientes con mayor riesgo de fractura de cadera (1977 pacientes mayores de 74 años y con una puntuación T de la DMO de cuello femoral igual o inferior a -3) se observó una reducción absoluta del riesgo del 2,1%, en el límite de la significación estadística (p=0,046; NNT=48 IC95% 30 a 112).

SEGURIDAD:

La reacción adversa de mayor gravedad es el incremento del 0,7% en la incidencia anual de tromboembolismo venoso (RR 1,42; p=0,036). Entre las reacciones adversas frecuentes (>1/100,<1/10) destacan: la cefalea, náuseas, diarrea, dermatitis, eccema, RAM más frecuentes: cefalea, trastornos de conciencia, pérdida de memoria o amnesia, náuseas, heces blandas, diarrea, dermatitis y eccema. Con menor frecuencia se han descrito crisis convulsivas. Entre las alteraciones analíticas destacan la hipocalcemia y los incrementos en la creatinina.

COSTE COMPARATIVO:

Debido a la comercialización de especialidades genéricas de bifosfonato, el ranelato de estroncio supone un coste adicional de entre 6,06 € y 21,35 €/paciente/mes respecto al alendronato en función del envase seleccionado.

| | Dosis | Coste 28 días tratamiento* |
|------------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| Alendronato | 10 mg/24h vo | 26,26 € |
| | 70 mg/7 días vo | 28,58 € |
| Risedronato | 5 mg c/24h vo | 38,95 € |
| | 35 mg/7 días vo | 39,74 € |
| Raloxifeno | 60 mg/24h vo | 35,49 € |
| Ranelato de estroncio | 2 g/día vo 28 sobres | 49,93 € |
| | 2 g/día 84 sobres | 34,64 € |

* Se ha seleccionado la especialidad más barata

CONCLUSIONES Y LUGAR EN TERAPÉUTICA

Mientras no dispongamos de estudios comparativos con fármacos que han demostrado su eficacia y seguridad a largo plazo, el ranelato de estroncio no puede considerarse un fármaco de primera línea en la prevención de fracturas por osteoporosis, especialmente en el caso de las fracturas de cadera donde los resultados obtenidos son más pobres. El incremento del riesgo de trombosis y las alteraciones neurológicas detectadas son preocupantes teniendo en cuenta que gran parte de las usuarias tendrán una edad avanzada, además de que están pendientes de estudiar las consecuencias de la administración crónica de estroncio. Su lugar en la terapéutica queda por tanto restringido a la prevención de fracturas en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis que tengan algún tipo de contraindicación o intolerancia a otros tratamientos.

Nora Izco, Montse Vilanova.
Servicio de Farmacia. Hospital Son Llàtzer

REVISION DEL USO DE ANTICOMICIALES EN INDICACIONES DISTINTAS A LA EPILEPSIA

Introducción:

La epilepsia es una enfermedad crónica que se caracteriza por la presencia de episodios críticos recurrentes denominados crisis epilépticas. Estas crisis son la expresión clínica de una alteración de la función cerebral, causada por la actividad anormal y excesiva de grupos de neuronas corticales que provocan descargas eléctricas sincrónicas.

Las manifestaciones clínicas de las crisis tienen relación con la función de la corteza cerebral implicada en la descarga, así pueden provocar un trastorno autolimitado de la consciencia, comportamiento, emoción o cualquier función cortical.

Los fármacos antiepilépticos/anticomiciales se desarrollan basándose en estos conceptos, así encontramos distintos mecanismos de acción:

1.- POTENCIACION DE LA ACCION GABAERGICA

- Facilitan la apertura de los canales de Cl⁻ en el receptor GABA_A= Fenobarbital y Benzodiazepinas
- Inhiben la GABA-T = Vigabatrina
- Inhiben la recaptación de GABA = Tiagabina
- Gabapentina (múltiples mecanismos)

2.- INHIBICION DE LOS CANALES DE SODIO

- Bloquean preferentemente la excitación de las células que descargan de forma repetitiva y con una frecuencia alta = Fenitoina, carbamazepina, ácido valproico, lamotrigina

3.- INHIBICION DE LOS CANALES DE CALCIO

- Bloquean canales de calcio tipo T (implicados en la descarga rítmica)= Etosuximida
- Bloquean los canales de calcio tipo L= Gabapentina.

Por sus propiedades farmacológicas los antiepilépticos también son utilizados en otras patologías distintas a la Epilepsia. Nos encontramos con 2 situaciones:

1.- La acción de los antiepilépticos sobre los mecanismos de la transmisión neuronal hace que también sean efectivos como fármacos analgésicos ya que influyen en la transmisión del dolor (Nociceptiva). Son especialmente útiles en el Dolor neuropático y en los dolores de tipo migrañoso ya que en estas situaciones existe un foco que emite descargas continuas que son las que provocan el dolor, existe una alteración de los canales de calcio, sodio y cloro, así como de los receptores GABA. Los antiepilépticos se emplean por su capacidad de limitar estas descargas.

2.- Los antiepilépticos también son empleados en Psiquiatría. Existe una teoría que relaciona los mecanismos fisiopatológicos del trastorno Bipolar y los de la Epilepsia. Así se ha observado que una alteración en el balance entre neurotransmisores excitadores (Glutamato) e inhibidores (GABA) puede estar implicado en el origen del Trastorno bipolar al igual que en la epilepsia. También es común una disfunción en las bombas iónicas (calcio y potasio) en ambas patologías. El trastorno bipolar alterna fases de manía o hipomanía con fases de episodios depresivos. Puesto que los mecanismos fisiopatológicos son los mismos los antiepilépticos se utilizan en ambas patologías.

En nuestro país como veremos en la siguiente tabla los antiepilépticos comercializados están autorizados en las siguientes indicaciones:

INDICACIONES APROBADAS EN ESPAÑA DE LOS ANTIEPILEPTICOS

| ANTIEPILEPTICO | INDICACION APROBADA |
|-----------------|---|
| ACIDO VALPROICO | Epilepsia Convulsiones febriles de la infancia Tics infantiles |
| CARBAMAZEPINA | Epilepsia Enfermedad Maniaco-depresiva Neuralgia del trigémino Neuralgia esencial del Glossofaríngeo Convulsiones post síndrome deshabitación alcohol |
| CLONAZEPAM | Epilepsia |
| ETOSUXIMIDA | Epilepsia |
| FENITOINA | Epilepsia Otros estados que cursen con convulsiones |
| FENOBARBITAL | Epilepsia Insomnio Inducción y mantenimiento anestesia |
| FOSFENITOINA | Epilepsia Convulsiones asociadas a neurocirugía o postraumáticas |
| GABAPENTINA | Epilepsia Dolor Neuropático |
| LAMOTRIGINA | Epilepsia Síndrome de Lenoux-Gastaut: crisis asociadas Prevención de episodios depresivos en pacientes con trastorno bipolar |
| LEVETIRACETAM | Epilepsia |
| OXCARBAZEPINA | Epilepsia |
| PREGABALINA | Dolor Neuropático Epilepsia |
| PRIMIDONA | Epilepsia |
| TIAGABINA | Epilepsia |
| TOPIRAMATO | Epilepsia Síndrome de Lenoux-Gastaut: crisis asociadas Migraña |
| VALPROMIDA | Epilepsia Manía |
| VIGABATRINA | Epilepsia Espasmos infantiles |

En color **ROJO** indicaciones **aprobadas** distintas a epilepsia o estados convulsivos.

INDICACIONES NO APROBADAS

| ANTIEPILEPTICO | INDICACION NO APROBADA | RECOMENDACIÓN (ver anexo) | GRADO DE EVIDENCIA (ver anexo) |
|-----------------|---|--|--|
| ACIDO VALPROICO | Manía Trastorno bipolar Neuralgia del trigémino Dolor neuropático Migraña Profilaxis migraña | A: clase IIb, N: clase III A: clase Iia A: clase III A: clase IIb A: clase III A: clase IIa, N: clase IIa | A: cat. B, N: cat. C A: categoría B A: categoría B A: categoría B A: categoría B A: cat B, N: cat B |
| CARBAMAZEPINA | Profilaxis migraña | A: clase IIb, N: clase IIb | A: cat C, N: cat C |
| CLONAZEPAM | Manía | A: clase IIb | A: categoría B |
| FENITOINA | Trastorno bipolar (adyuvante) Neuralgia del trigémino Migraña | A: clase IIb A: clase IIb A: clase III, N: clase III | A: categoría B A: categoría C A: cat C, N: cat B |
| FOSFENITOINA | Neuralgia del trigémino | A: clase IIb | A: categoría C |
| GABAPENTINA | Manía Trastorno bipolar Profilaxis migraña | A: clase IIb, N: clase Iib A: clase IIb A: clase IIa | A: cat. C, N: cat. C A: categoría B A: categoría B |
| LAMOTRIGINA | Neuralgia del trigémino Migraña | A: clase IIb A: clase IIb | A: categoría B A: categoría B |
| LEVETIRACETAM | Trastorno bipolar Dolor neuropático Neuralgia postherpética Profilaxis migraña | A: clase IIb A: clase IIb A: clase IIb N: clase IIb | A: categoría C A: categoría C A: categoría C N: categoría B |
| OXCARBAZEPINA | Trastorno bipolar Neuralgia del trigémino | A: clase IIb A: clase IIb | A: categoría B A: categoría C |
| TIAGABINA | Dolor neuropático periférico | A: clase III | A: categoría B |
| TOPIRAMATO | Trastorno bipolar Dolor neurogénico | A: clase IIb A: clase III | A: categoría B A: categoría C |

A: adultos, N: niños.

CONCLUSION:

Según el art 28 del RD 223/2004, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, es USO COMPASIVO " la utilización en pacientes aislados y al margen de un EC de medicamentos en investigación, incluidas especialidades farmacéuticas para indicaciones o condiciones de uso distintas a las autorizadas, cuando el medico bajo su responsabilidad considere indispensable su utilización"

Se le exige al clínico la obtención del consentimiento informado del paciente o de su representante legal, un informe clínico justificativo de la necesidad, la conformidad del director del centro en donde se vaya a aplicar el tratamiento y la autorización de la agencia española de Medicamentos y productos sanitarios.

Independientemente de que un medicamento anticomicial esté aprobado exclusivamente para el tratamiento de la epilepsia, por sus características y mecanismo de acción, también puede ser útil en otro tipo de patologías como ya hemos visto. La ley actual carga el acento en el uso "nosológico" de los medicamentos, pero el prescriptor suele emplearlos muchas veces bajo un concepto sintomático. El actual marco regulatorio hace que los prescriptores "sintomáticos", aunque su actuación este avalada por estudios científicos, tengan difícil defensa ante cualquier daño infringido al paciente por el uso de un medicamento que no este autorizado en la indicación utilizada, si no se han cumplimentado todos los formularios anteriormente descritos.

La lógica dicta que en los casos en los que un medicamento no este autorizado se sigan los tramites necesarios para la autorización de Uso Compasivo antes de su utilización, y por otra parte las administraciones sanitarias deberían agilizar la autorización de indicaciones en las que la evidencia científica esté lo suficientemente documentada para avalar la utilización de un determinado fármaco.

ANEXO:

| Recomendación | | |
|----------------------|--|--|
| Clase I | Recomendado | El tratamiento es efectivo y está indicado en todos los casos |
| Clase IIa | Recomendado en la mayor parte de los casos | El tratamiento es efectivo pero no está indicado en la todos los casos |
| Clase IIb | Recomendado en algunos casos | El tratamiento no se considera en general efectivo y solo está indicado en algunos casos |
| Clase III | No recomendado | El tratamiento puede causar daño al paciente y no se debe utilizar en ningún caso |

| Nivel de evidencia | |
|---------------------------|---|
| Categoría A | Datos procedentes de meta-análisis de ensayos controlados randomizados con homogeneidad respecto a los resultados entre estudios individuales. Ensayos clínicos randomizados con gran número de pacientes. |
| Categoría B | Datos procedentes de meta-análisis de ensayos controlados randomizados con conclusiones contrarias respecto a los resultados entre estudios individuales. Ensayos clínicos randomizados con un pequeño número de pacientes o con fallos metodológicos. Estudios no randomizados (por ejemplo, estudios de cohortes, estudios de casos-control, estudios observacionales). |
| Categoría C | Datos procedentes de la opinión de expertos o consensos, casos o series de casos. |

Llodrà V, Maestre MA, Serrano MA.
Farmacéuticos. Servei de Farmacia. Fundació Hospital Manacor

¿EXISTE EVIDENCIA DE BENEFICIO DE LOS ARA-2 FRENTE A LOS IECA EN LA PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR Y RENAL?

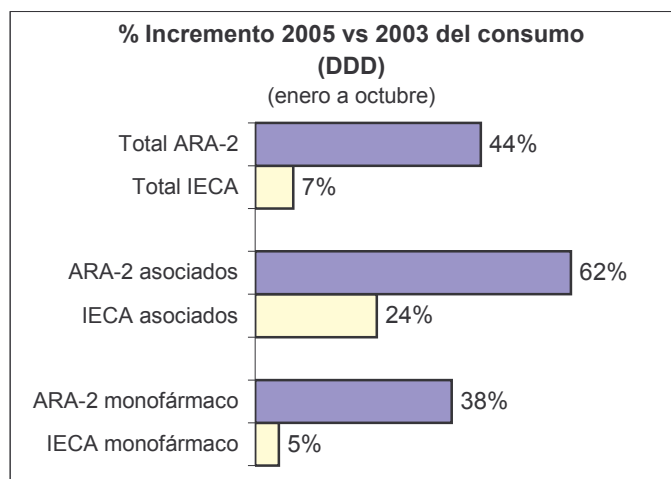
Los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-2) comercializados en España son: losartán, irbesartán, candesartán, valsartán, telmisartán, eprosartán y olmesartán. Debido a su parecido mecanismo de acción y a la presión comercial que los apoya, su prescripción está creciendo paulatinamente en relación a los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). En esta revisión se valora si su prescripción creciente está justificada en base a la evidencia disponible de ensayos clínicos (EC) en hipertensión, insuficiencia cardiaca (IC), postinfarto y nefropatía diabética.

EVOLUCIÓN DE CONSUMO

La prescripción de ARA-2 respecto al total de IECA y ARA-2 es actualmente del 39% (octubre 2005), y va en aumento: en los dos últimos años el consumo de los "sartanes" ha aumentado un 44%, frente a un 7% el de los IECA.

MECANISMO DE ACCIÓN

La angiotensina II se puede unir al receptor AT1, cuya activación produce vasoconstricción, liberación de aldosterona y vasopresina, estimulación simpática, incremento de la agregación plaquetaria y efectos proliferativos a nivel cardiovascular y glomerular, o al receptor AT2, que produce vasodilatación y otros (promoción de la diferenciación celular, apoptosis...). Los ARA-2 bloquean de forma selectiva y reversible sólo la unión al receptor AT1 con lo que tendrían beneficios teóricos al bloquear el efecto de la angiotensina 2 generada por vías enzimáticas alternativas, y al no inhibir la unión AT2. Los IECA inhiben la producción de angiotensina II y, además, inhiben la degradación de bradiquininas, lo que favorece la liberación de óxido nítrico y de prostaglandinas vasoactivas. Este último mecanismo determina diferencias en contra de los IECA (tos), pero también posiblemente a su favor, ya que la bradiquinina tiene efectos vasodilatadores, antiproliferativos y antitrombóticos.



HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Los ARA2 son tan eficaces en la disminución de la tensión arterial (TA) como los antihipertensivos clásicos. Su efecto sobre la morbimortalidad cardiovascular se ha estudiado en los estudios *LIFE*, *VALUE* y *SCOPE*, ninguno de ellos comparativo con IECA.

En el estudio *LIFE* se comparó losartán frente a atenolol en pacientes hipertensos e hipertrofia ventricular izquierda (HVI). Hubo menor incidencia de ictus con losartán (RR 0,75; IC del 95%, 0,63-0,89), sobre todo en los pacientes diabéticos. Las diferencias no fueron significativas en reducción de mortalidad cardiovascular ni infarto.

El estudio *SCOPE* comparó candesartán con placebo, adicionando otros antihipertensivos si era necesario, en ancianos (70-89 años) hipertensos. Tras 3,7 años de seguimiento no se encontraron diferencias ni en la incidencia de mortalidad cardiovascular ni de infarto de miocardio. Las diferencias fueron significativas a favor de candesartán sólo en la reducción de un 27'8% (IC 95% 1,3-47,2) de la incidencia de ictus no fatal.

Valsartán se comparó frente a amlodipino en el estudio *VALUE*, en pacientes hipertensos con alto riesgo de sufrir eventos cardiacos. Tras 4,2 años no se encontraron diferencias en cuanto a la morbilidad o mortalidad cardiovascular en su conjunto. Las únicas diferencias fueron una menor incidencia de diabetes en el grupo de valsartán (32,1 vs 41,1 por 1000 pacientes y año) y una menor incidencia de infarto de miocardio en el grupo de amlodipino (9,6 vs 11,4 por 1000 pacientes y año).

INSUFICIENCIA CARDIACA

Los IECA han demostrado reducir los ingresos hospitalarios, los eventos isquémicos y la mortalidad en insuficiencia cardiaca (IC) o en infarto de miocardio (IM) reciente con IC o alteración importante del ventrículo izquierdo.

El estudio *ELITE* (n=722) no mostró diferencias ni en el objetivo principal (niveles de creatinina sérica) ni en el secundario (combinación de muerte u hospitalización), entre losartán y captoprilo. Aunque se encontró una disminución de la mortalidad total con el primero, por menor muerte súbita cardiaca, este hallazgo no se confirmó en el *ELITE II*, un EC más amplio (n=3.152) diseñado con este objetivo. No hubo diferencias ni en la mortalidad total ni en la muerte súbita cardiaca y/o parada cardiaca con resucitación.

El estudio *Val-HeFT* comparaba 160 mg de valsartán dos veces al día con placebo, además del tratamiento habitual, en 5.010 pacientes con IC de las clases II a IV de la NYHA. No hubo diferencias en la mortalidad global, mientras que mejoró el criterio combinado de morbimortalidad (RR 0,87; IC97,5% 0,77-0,97), que incluía parada con reanimación, hospitalización por IC, y/o tratamiento inotrópico o vasodilatador ≥ 4 h. El uso de valsartán en pacientes en tratamiento con IECA y betabloqueantes produjo un efecto perjudicial significativo sobre la mortalidad. Se hizo un análisis posterior en el subgrupo de pacientes que no tomaban IECA al inicio del estudio (sólo un 7%), en los cuales sí se redujo la mortalidad (17'3% vs 27'1%, p=0,017).

Candesartán (32 mg/día) se evaluó frente a placebo en los estudios *CHARM* (n=7599) en 3 tipos de pacientes con IC, los dos primeros con función sistólica ventricular izquierda reducida (fracción de eyección $\leq 40\%$). En los que no tomaban IECA por intolerancia, candesartán redujo frente a placebo la combinación de mortalidad cardiovascular y/o las hospitalizaciones (HR 0,77; IC95% 0,67-0,89), debido principalmente a la disminución de estas últimas, aunque hubieron más infartos. En pacientes en los que se adicionó candesartán a un IECA hubo una reducción del riesgo en la variable principal combinada (HR 0,85; IC95% 0,75-0,96), también en los que tomaban betabloqueantes, pero no en la mortalidad total, y las retiradas por efectos adversos (hipotensión, incremento de creatinina, hiperkalemia) fueron mayores (24% vs 18%, p=0,0003). El tercer tipo de pacientes tenían la función ventricular izquierda preservada (fracción de eyección $>40\%$). En este caso sólo se disminuyeron moderadamente los ingresos por IC (15,9% vs 18,3%), no se demostraron mejoras en el objetivo principal, ni diferencias en cuanto a la mortalidad, lo que sugiere su menor utilidad en IC de bajo riesgo. En el conjunto del programa *CHARM* candesartán reduce la mortalidad cardiovascular (18,2% vs 20,3%) y de IM no fatal (3,1% vs 3,9%) frente a placebo. El estudio *RESOLVD*, que comparó candesartán (4, 8, o 16 mg), enalapril (20 mg) y su combinación en pacientes con ICC, no detectó diferencias clínicamente relevantes.

Un metaanálisis de 24 EC (n=38.080) concluye que en pacientes con IC crónica los ARA-2 reducen la mortalidad (OR 0,83; IC95% 0,69-1,00) y las hospitalizaciones por IC (OR 0,64; IC95% 0,53-0,78) frente a placebo; frente a IECA no hay diferencias significativas; y cuando se asocian ambos la mortalidad no se reduce pero sí las hospitalizaciones por IC (OR 0,77; IC95% 0,69-0,87). En pacientes con alto riesgo de IAM no hay diferencias entre ambos grupos de fármacos.

POSTINFARTO DE MIOCARDIO

Al igual que en IC, los ARA2 no han podido demostrar superioridad frente a los IECA en pacientes con IM con síntomas de IC o disfunción ventricular izquierda.

En el estudio *OPTIMAAL* (n=5.477) se comparó losartán (hasta 50 mg/día) frente a captoprilo (hasta 150 mg/día) en pacientes de alto riesgo tras IM. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ni en la mortalidad total, ni en la recidiva de IM, ni en la de muerte súbita o parada cardiaca con reanimación. Sin embargo la mortalidad por enfermedad cardiovascular fue mayor en el grupo del ARA2 (15,3% vs 13,3%, p=0,032). Se achacaron los resultados a la baja dosis utilizada de losartán. En el *VALIANT* (n=14.703) la comparación fue entre valsartán (hasta 320 mg), captoprilo (hasta 150 mg) y valsartán + captoprilo (hasta 160 mg + 150 mg). Tras dos años no hubo diferencias entre los tres grupos en la mortalidad total (objetivo principal). Fueron más frecuentes con valsartán la hipotensión y la disfunción renal, mientras que lo fueron con captoprilo la tos, las alteraciones cutáneas y las alteraciones del gusto. Las retiradas por efectos adversos fueron significativamente más frecuentes en el grupo de valsartán+captoprilo, y sin diferencias entre los otros dos grupos.

NEFROPATÍA DIABÉTICA

Numerosos estudios han demostrado el efecto beneficioso a nivel renal de los IECA en pacientes con nefropatía y diabetes mellitus (DM) tipo 1. En DM tipo 2, muestran protección frente a episodios cardiovasculares y reducen la progresión a macroalbuminuria en pacientes con microalbuminuria. Han demostrado además reducir la mortalidad.

En el estudio *IDNT*, en 1715 hipertensos con nefropatía por diabetes tipo 2, se compararon irbesartán (300 mg/día) con amlodipino (10 mg/día) y placebo. El objetivo principal combinado (duplicación de la creatinina sérica, desarrollo de nefropatía terminal o/y muerte) se produjo con menor frecuencia con irbesartán (RR 0,77 (0,63-0,93) y RR 0,80 (0,66-0,97) respectivamente). No hubo diferencias en la mortalidad total ni en los episodios cardiovasculares. En el *RENAAL* (n=1513) losartán (50-10 mg/día) redujo el riesgo un 16% frente a placebo respecto al mismo objetivo principal, pero tampoco mejoró la mortalidad ni los resultados a nivel cardiovascular tras 3,4 años.

En el estudio *IRMA-2* en 590 hipertensos con DM tipo 2 y microalbuminuria tratados durante 2 años, la progresión a nefropatía diabética se produjo con menor frecuencia con irbesartán a 300 mg/día que con placebo (HR 0,30; IC95% 0,14-0,61). El beneficio no se demostró a dosis de 150 mg/día.

Otros estudios menos extensos evalúan sólo objetivos intermedios a nivel renal. En el *MARVAL* valsartán (80 mg/día) reduce en 24 semanas la tasa de excreción de albúmina frente a amlodipino (5 mg/día). En el *CALM* candesartán (16 mg/día) se compara con lisinopril (20 mg/día) o la combinación de ambos en 24 semanas en la reducción del cociente albúmina/creatinina urinarias. Los tres grupos redujeron el cociente (24% vs 39% vs 50%), pero la diferencia media ajustada sólo fue significativamente mejor para la combinación frente a candesartán, no frente a lisinopril. El estudio *CALM II* no encuentra diferencias entre lisinopril 40 mg y la asociación de lisinopril 20 mg + candesartán 16 mg en la reducción de la tensión arterial en diabéticos hipertensos, ni en la excreción de albúmina.

En el año 2004 se hizo una revisión sistemática de los ensayos clínicos (EC) disponibles con el fin de determinar el efecto sobre la mortalidad y progresión de daño renal en pacientes con nefropatía diabética, en la que se concluye que: 1) hay evidencia de que los IECA disminuyen la mortalidad total, mientras que no la hay con los ARA-2; y 2) los dos tipos de fármacos tienen efectos equivalentes a nivel renal.

RESUMEN DE LA EVIDENCIA DISPONIBLE Y PAPEL DE LOS ARA-2

En el tratamiento de la **HTA** los ARA-2 se han mostrado igual de eficaces que el resto de antihipertensivos en la disminución de la tensión arterial. En la disminución de la morbimortalidad cardiovascular no han sido comparados en ningún EC con IECA. En HTA con HVI, losartán fue superior a atenolol en la reducción del riesgo de ictus (no en IM ni muerte), fundamentalmente en pacientes diabéticos; valsartán fue similar a amlodipino; y candesartán sólo pudo demostrar menor incidencia de ictus no fatal que placebo. Salvo indicación expresa, a la hora de recomendar un antihipertensivo hay que recordar que otros fármacos (como tiazidas o IECA) tienen una mayor evidencia de beneficio en cuanto a morbimortalidad en hipertensos, y un coste mucho menor.

En **IC** y **postinfarto** hay evidencias suficientemente sólidas que avalan el uso de IECA. Los ARA-2 no han demostrado en ningún EC beneficio frente a ellos. Sus mejores resultados los muestran en pacientes que no reciben IECA por intolerancia. La asociación de ambos ha ofrecido resultados pobres, salvo en el estudio *CHARM*, con un beneficio "modesto" (reducción de las hospitalizaciones por IC), a cambio de una mayor incidencia de efectos adversos. Según la Sociedad Europea de Cardiología, los ARA-2 son alternativa a los IECA en pacientes con IC intolerantes a éstos. Si el paciente ya tomaba IECA puede considerarse la adición de un "sartán" si permanece sintomático o empeora aún con terapia estándar (incluidos betabloqueantes, espirolactona, diuréticos o digitálicos, según tipo de IC, no en lugar de ellos), si bien debe realizarse un cuidadoso seguimiento de la tensión arterial, la función renal y los niveles de potasio sérico.

En nefropatía diabética parece que los IECA y los ARA-2 tienen efectos equivalentes a nivel renal, pero los primeros han demostrado, además, reducir la mortalidad. Según los EC disponibles los IECA en DM tipo I y ambos en DM tipo II retrasan la progresión de microalbuminuria a macroalbuminuria. Los IECA en DM tipo I y los ARA-2 en DM tipo 2 reducen la progresión de macroalbuminuria a nefropatía terminal. La Asociación Americana de Diabetes recomienda el uso preferente de ARA-2 sólo en diabetes tipo 2 con hipertensión, macroalbuminuria e insuficiencia renal (creatinina sérica >1,5 mg/dl). En el resto de las situaciones mantiene como de elección a los IECA, salvo intolerancia.

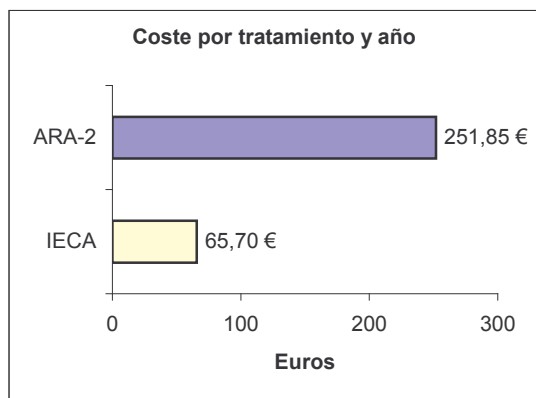
CONCLUSIÓN

Los ARA-2 no han demostrado ventajas a nivel de resultados clínicos en ninguna indicación en ninguno de los pocos EC comparativos con IECA. Sus efectos adversos aumentan notablemente al aumentar las dosis (por ejemplo en IC), estando lejos de ser similares a placebo como inicialmente podría parecer. Su coste es muy superior.

Por beneficio demostrado, experiencia de uso y coste, los IECA deberían seguir siendo de elección sobre los ARA-2 en HTA, IC, postinfarto y en la gran mayoría de los casos de nefropatía diabética, excepto cuando no se toleren.

Que la prescripción de los "sartanes" crezca tanto frente a la de los IECA no se sustenta con la evidencia disponible: que actualmente el 39% de las prescripciones sean de "sartanes" en lugar de IECA no se relaciona ni de lejos con la incidencia de tos (principal causa de intolerancia), que se produce en el 5%-10% de los pacientes.

COSTE COMPARATIVO



El coste por tratamiento y día (coste por dosis diaria definida) de cada grupo farmacológico se ha obtenido del programa GAIA según datos de prescripción del periodo enero-octubre 2.005

ACTUACIONES EN TABAQUISMO GAP DE MALLORCA 2005

En Atención Primaria de Mallorca existe un cargo de Coordinación de Tabaquismo, cuyo objetivo principal es la de servir de referente para asesorar y coordinar todas las actividades relacionadas con el tabaco en los centros de salud.

Estas actividades van desde la formación a profesionales, la concienciación desde las consultas de A.P. del Tabaquismo como problema de salud, la puesta en marcha de las intervenciones para la deshabituación tabáquica dirigidas a las personas fumadoras que piden ayuda para dejar de fumar, hasta el diseño y la instauración de programas de prevención de tabaquismo entre la población en general, concretamente entre los más jóvenes.

Formación de los profesionales sanitarios de los Centros de Salud de Mallorca

Se han realizado las siguientes actividades:

- Talleres de 22h de duración sobre Intervención Avanzada en Tabaquismo dirigidos a todo el personal sanitario de Atención Primaria de las Islas Baleares, a petición de la Conselleria de Sanitat i Consum para Menorca, Ibiza y Formentera.
En total se realizan 5, 3 para Mallorca, 1 para Menorca y 1 para Ibiza y Formentera.

- Talleres de 3h de duración, sobre aspectos prácticos para la organización y programación de grupos de deshabituación tabáquica, dirigidos a profesionales sanitarios, se han realizado 3 en Mallorca.

Intervención en tabaquismo en los centros de salud

A principio del año 2005, en Mallorca tan sólo 6 centros de salud realizaban intervenciones avanzadas para la deshabituación tabáquica. En estos momentos ya son 25 los Centros de salud que realizan grupos de deshabituación tabáquica y al menos entre 3 y 4 están en fase de captación de fumadores para iniciar la actividad grupal a principios del año 2006. De entre los 25 centros de salud que realizan grupos de deshabituación tabáquica, hay que destacar que 10 de ellos están adscritos a un estudio beca FIS, y que lleva por título: *EFFECTIVIDAD DE LAS INTERVENCIONES GRUPAL E INDIVIDUAL AVANZADAS EN EL ABORDAJE DEL TABAQUISMO EN ATENCIÓN PRIMARIA*.

Centros de Salud que realizan Intervención Avanzada a nivel grupal

| | | | | |
|--|---------------------------------------|----------------------------|------------------------------------|-------------------------------|
| C.S. Arquitecto Bennassar (FIS) | C.S. Son Pisà | C.S. Esporles (FIS) | C.S. Felanitx | C.S. Arenal |
| C.S. Casa del Mar | C.S. Son Serra-La Vileta (FIS) | C.S. Inca | C,S, Manacor (FIS) | C.S. Trencadors |
| C.S. s'Escorxador | C.S. Alcúdia (FIS) | C.S. Sa Pobla | C.S. Coll den Rebassa (FIS) | C.S. Binissalem |
| C.S. Son Cladera | C.S. Andratx (FIS) | C.S. Campos (FIS) | C.S. Escola Graduada | C.S. Sóller |
| C.S. Santa Catalina | C.S, Calvià (FIS) | C.S. Capdepera | C.S. Son Gotleu | C.S. Santa Maria (FIS) |

La creación de una **Unidad de Tabaquismo**, compuesta por tres profesionales, concretamente la Coordinadora de Tabaquismo de A.P, un médico y un enfermero de A. P., ha sido la respuesta a la petición de colaboración que ha manifestado la Conselleria de Salut i Consum a la Gerencia de Atención Primaria, con el objetivo de llevar a cabo actividades concretas de actuación en tabaquismo en un periodo de tiempo determinado. Además la Unidad de Tabaquismo ha realizado actividades de asesoramiento y de apoyo para todos aquellos equipos de salud que están iniciando la intervención avanzada a nivel grupal para la deshabituación tabáquica, colaborando incluso en la realización de las seis sesiones que duran los grupos de deshabituación tabáquica.

Intervención en Tabaquismo a personal docente y personal de las Administraciones Públicas

La Unidad de Tabaquismo, realizó actividades de intervención a grupos concretos (docentes y personal de las administraciones públicas), como parte de todas las actividades diseñadas para el año 2005 dentro del *Pla de Tabaquisme de les Illes Balears 2003-2007*.

Para llevar a cabo estas actividades, fue diseñado un plan de actuación que pasó por diversas fases.

- I. Fase Informativa, que consistió en la realización de una serie de conferencias sobre Tabaquismo.

Conferencias

- Conferencia en Alaró sobre la Influencia del Tabaquismo en la Salud, organizada por el Ayuntamiento de dicho Municipio.
- Conferencia en el C.E.P. (Centro de Profesores) de Palma sobre la Influencia del Tabaquismo en la Salud.
- Conferencia en el C.E.P. (Centro de Profesores) de Inca sobre la Influencia del Tabaquismo en la Salud.
- Conferencia en el C.E.P. (Centro de Profesores) de Manacor sobre la Influencia del Tabaquismo en la Salud.

- II. Fase de Captación del Fumador que consistió en la divulgación de carteles y correos electrónicos, donde se facilitó el teléfono de la Unidad de Tabaquismo y su ofrecimiento de

ayuda, así como un horario de llamadas y un plazo de inscripción, al que las personas fumadoras que deseen dejar el tabaco llamaban para solicitar información.

- III. Fase de Diagnóstico del Fumador, en la que mediante entrevista telefónica, se cumplimentaba un cuestionario sobre datos personales, consumo de tabaco, test de dependencia nicotínica, etc. Finalizado el plazo de inscripción, y según los diagnósticos de las personas que solicitaron ayuda, se diseñó un plan de actuación, que consistieron básicamente en la creación de grupos de deshabituación tabáquica.
- IV. Fase de Actuación, momento en el que ponen en marcha las actividades de intervención avanzada a nivel grupal para el tratamiento del tabaquismo. Los grupos de deshabituación tabáquica consisten en un encuentro semanal de dos horas de duración y durante seis semanas consecutivas. A lo largo de estas seis sesiones se realizan actividades diversas tales como:
- a. Información general sobre tabaquismo
 - b. Técnicas de reducción de consumo
 - c. Ejercicios de desautomatización
 - d. Control de constantes y Cooximetría
 - e. Aumento de motivación
 - f. Técnicas de relajación
 - g. Fijación del día "D"
 - h. Prescripción de fármacos (opcional)
 - i. Control del síndrome de abstinencia
 - j. Prevención del sobrepeso
 - k. Prevención de recaídas
 - l. Seguimiento
- V. En estos momentos estamos en la Fase de Seguimiento, que consiste en llamadas telefónicas de control, que se realizan al mes, a los 3 meses, a los 6 meses y al año de haber terminado el grupo.
- VI. Será después de pasado este tiempo en que la Fase de Evaluación nos mostrará los resultados obtenidos tras la intervención.

En cuanto al material de apoyo empleado y suministrado en su mayor parte por la Conselleria de Salut i Consum:

- Se han repartido un total de 5 Cooxímetros a diferentes centros de salud. En estos momentos estamos a la espera de 30 Cooxímetros más para Mallorca, (también 5 para Menorca y 2 para Ibiza y Formentera)
- Reparto y difusión del material diverso de imprenta, editado por la Conselleria de Salut i Consum sobre prevención y control del tabaquismo.
- Distribución a todos los centros de salud del manual de Autoayuda, editado por la Conselleria de Salut i Consum.
- Material destinado a los centros de salud para la realización de grupos de deshabituación tabáquica, consistente en presentaciones en PowerPoint (formato CD), dossiers para los asistentes al grupo, fotocopias varias, cintas de vídeo, etc.
- Dotación de dos equipos completos de proyección multimedia, consistente en dos ordenadores portátiles y dos cañones de vídeo. (Pte uno para Ibiza y Formentera y otro para Menorca).

Helena Girauta Reus
Marta Rovira Vila

Coordinadora de Tabaquismo de A.P. de Mallorca
Farmacéutica de A.P. de Mallorca