

# índice

## CARDIOVASCULAR / DIABETES

1. Efecto de valsartán en la incidencia de diabetes y episodios cardiovasculares 03
2. Efecto de la combinación de hipolipemiantes en la diabetes mellitus tipo 2 03
3. Glucohemoglobina, diabetes y riesgo cardiovascular en adultos no diabéticos 04
4. Duración del tratamiento antiplaquetario dual tras la implantación de *stent* liberadores de fármaco 05
5. Efectos del control tensional intensivo en pacientes diabéticos tipo 2. El estudio ACCORD 05
6. El síndrome metabólico: ¿un concepto útil o una herramienta clínica? Informe de la comisión de expertos de la OMS 06

## GERIATRÍA

7. Eficacia de la vacuna antineumocócica de 23 serotipos y mejora de la supervivencia en personas mayores en residencias de ancianos. Ensayo clínico aleatorio y doble ciego 07
8. Revisión sobre las estrategias de prevención de fractura de cadera en ancianos en residencias 07
9. Asociación entre neumonía adquirida en la comunidad y consumo de antipsicóticos en población anciana 08

## HÁBITOS DE VIDA / SALUD PÚBLICA / SEGURIDAD

10. Riesgo de rehospitalización en pacientes que toman clopidogrel e inhibidores de la bomba de protones (IBP) 09
11. Consumo de azúcares añadidos y dislipemia entre los adultos de Estados Unidos 09

## METODOLOGÍA / CONFLICTOS DE INTERÉS

12. Estimación de los efectos del tratamiento tras parar los ensayos clínicos prematuramente por beneficio: revisión sistemática y análisis de metarregresión 10
13. La oportunidad de Europa de hacer transparente la regulación de medicamentos 10
14. Características de los estudios publicados de la efectividad comparada de los medicamentos 12
15. ¿Es creíble el efecto en un subgrupo? Actualización de los criterios para evaluar la credibilidad del análisis de subgrupos 12
16. Casi el 20% de los ensayos clínicos sobre ictus no se publican completamente 13



# índice

## PEDIATRÍA

17. Análogos de insulina de acción larga y el riesgo de cetoacidosis diabética en niños y adolescentes con diabetes tipo 1. Un estudio prospectivo de 10.682 pacientes de 271 centros 14

## RESPIRATORIO

18. Intensificación del tratamiento en niños con asma no controlada a pesar de estar tratados con corticoides inhalados 15
19. Efecto de la azitromicina en la función pulmonar en pacientes con fibrosis quística no infectados con pseudomonas aeruginosa 15

## SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

20. Tratamiento del dolor de cabeza por abuso de analgésicos 16

## VARIOS

21. Financiación de fármacos nuevos y NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) 17

## CARDIOVASCULAR / DIABETES

## uno

**Efecto de valsartán en la incidencia de diabetes y episodios cardiovasculares**

The Navigator Study Group. N Engl J Med 2010; 362:1477-1490 (inglés)

En este ensayo doble ciego y aleatorizado con diseño 2x2 factorial, se incluyeron 9.306 pacientes con intolerancia a la glucosa y enfermedad cardiovascular o factores de riesgo. Los pacientes recibieron valsartán 160 mg (pudiéndose incrementar la dosis) o placebo y nateglinida o placebo, además de modificación de los hábitos de vida. Se siguieron los pacientes durante una media de 5 años. Se valoraron las siguientes variables:

- Desarrollo de diabetes
- Variable combinada de muerte de origen cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, ACV no fatal, hospitalización por insuficiencia cardiaca, revascularización arterial u hospitalización por angina inestable
- Variable combinada de muerte de origen cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, ACV no fatal, hospitalización por insuficiencia cardiaca

La incidencia de diabetes fue del 33,1% en el grupo valsartán y del 36,8% en el grupo placebo [HR=0,86 (0,80-0,92)]. El valsartán no redujo frente a placebo las otras dos variables, [HR=0,96 (0,86-1,07)] y [HR=0,99 (0,86-1,14)]. Entre los efectos adversos, la hipotensión fue mayor en el grupo valsartán que en el grupo placebo (42,4% frente al 35,9%  $p<0,001$ ).

Los autores concluyen que el uso de valsartán en este tipo de pacientes reduce la incidencia de diabetes, pero no la tasa de episodios cardiovasculares.

En el mismo número aparece un editorial (*Explorando las opciones de la prevención de la diabetes*) comentando los resultados de este estudio.

## dos

**Efecto de la combinación de hipolipemiantes en la diabetes mellitus tipo 2**

The ACCORD Study Group. N Engl J Med 2010;362:1563-1574 (inglés)

Con este estudio se pretendía investigar si la combinación de una estatina con un fibrato, comparado con una estatina sola, reducía el riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2 con alto riesgo de enfermedad cardiovascular.

Para ello se aleatorizaron 5.518 pacientes con diabetes tipo 2 que estaban tratados con simvastatina a recibir fenofibrato o placebo. La variable principal fue la aparición de infarto de miocardio no fatal, ACV no fatal o muerte por causas cardiovasculares. La media de seguimiento fue de 4,7 años.

La tasa anual de la variable principal fue del 2,2% en el grupo fenofibrato y 2,4% en el grupo placebo [HR=0,92 (0,79-1,08)]. Tampoco hubo diferencias significativas en ninguna de las variables secundarias. En un análisis de subgrupos se vio un cierto beneficio en pacientes con altos niveles de triglicéridos y bajo nivel de c-HDL.

Los autores concluyen que la combinación de fenofibrato y simvastatina no reduce la tasa de episodios cardiovasculares cuando se compara con simvastatina sola. Estos resultados no avalan la utilización rutinaria del uso de la combinación de simvastatina y fenofibrato para reducir los episodios cardiovasculares en los pacientes con diabetes tipo 2 de alto riesgo.

## tres

### Glucohemoglobina, diabetes y riesgo cardiovascular en adultos no diabéticos

Selvin E, et al. *N Engl J Med.* 2010; 362(9): 800-11 (inglés)

La glucemia en ayunas es la medida estándar que se utiliza para diagnosticar la diabetes. Recientemente, la glucohemoglobina, se está recomendando también para este fin. En este estudio se comparó el valor pronóstico de la glucohemoglobina y de la glucemia en ayunas para la identificación de los adultos en riesgo de diabetes o enfermedad cardiovascular.

Se midió la glucohemoglobina en muestras de sangre total de 11.092 adultos de EE.UU. de raza negra o blanca que no tenía antecedentes de diabetes o enfermedad cardiovascular y que asistieron a la segunda visita del estudio *Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)*. Los valores de glucohemoglobina y de glucemias al inicio del estudio se asociaron con diabetes recién diagnosticada y los resultados cardiovasculares. Los resultados puede verse en la tabla de abajo.

La curva de asociación con la mortalidad presentó forma de J. Todas estas asociaciones siguieron siendo significativas después del ajuste por la glucemia basal en ayunas. La asociación entre los niveles de glucemia en ayunas y el riesgo de enfermedad cardiovascular o mortalidad no fue significativa en los modelos con ajuste por glucohemoglobina. Para la enfermedad coronaria, las medidas de discriminación de riesgo mostraron una mejoría significativa cuando la glucohemoglobina fue agregada a modelos que incluían la glucemia en ayunas.

Se concluye que en esta población de adultos no diabéticos, la glucohemoglobina se asoció de manera similar con un riesgo de diabetes y más fuertemente con los riesgos de enfermedad cardiovascular y muerte por cualquier causa en comparación con la glucemia en ayunas. Estos datos se añaden a la evidencia que apoya el uso de la glucohemoglobina como prueba de diagnóstico para la diabetes.

G-hemoglobina	Hazard ratio (IC 95%)			
	Diagnóstico de diabetes	Enfermedad coronaria	Ictus isquémico	Mortalidad
<5,0%	0,52 (0,40 a 0,69)	0,96 (0,74 a 1,24)	1,09 (0,67 a 1,76)	1,48 (1,21 a 1,82)
5,0 a <5,5% ref.	1,00	1,00	1,00	1,00
5,5 a <6,0%	1,86 (1,67 a 2,08)	1,23 (1,07 a 1,41)	1,17 (0,89 a 1,53)	1,18 (1,04 a 1,35)
6,0 a <6,5%	4,48 (3,92 a 5,13)	1,78 (1,48 a 2,15)	2,22 (1,60 a 3,08)	1,59 (1,34 a 1,89)
6,5%	16,47 (14,22 a 19,08)	1,95 (1,53 a 2,48)	3,16 (2,15 a 4,64)	1,65 (1,31 a 2,08)

## cuatro

### Duración del tratamiento antiplaquetario dual tras la implantación de *stent* liberadores de fármaco

Park S-J. N Eng J Med 2010;362:1374-82 (inglés)

No se han establecido de forma clara los potenciales beneficios y los riesgos de la terapia antiagregante dual más allá de los 12 meses en pacientes a los que se les ha implantado un *stent* liberador de fármaco. Para intentar aclarar este tema se realizaron dos ensayos clínicos con un total de 2.701 pacientes a quienes se les había implantado un *stent* liberador de fármaco y que no habían tenido ningún evento cerebrovascular o cardiovascular grave ni una hemorragia grave durante al menos 12 meses, y que estaban recibiendo tratamiento antiplaquetario dual.

Los pacientes fueron asignados de forma aleatoria a recibir clopidogrel más aspirina o aspirina sola. La variable principal analizada fue una variable compuesta de infarto de miocardio o muerte por causas cardíacas. Los datos de los dos ensayos se unieron para el análisis.

La duración media del seguimiento fue de 19,2 meses después de la aleatorización. El riesgo acumulado de la variable principal a los dos años fue 1,8% con la terapia dual comparado con el 1,2% con la aspirina en monoterapia (HR = 1,65; IC 95%: 0,80 a 3,36). El riesgo individual de infarto de miocardio, ictus, trombosis del *stent* y muerte no fue diferente entre los grupos.

No hubo un aumento significativo con la terapia dual respecto a la monoterapia del riesgo conjunto de infarto de miocardio, ictus o muerte (HR = 1,73; IC 95%: 0,99 a 3,00) o del riesgo conjunto de infarto de miocardio, ictus o muerte por causas cardíacas (HR = 1,84; IC 95%: 0,99 a 3,45).

Los autores concluyen que la terapia antiagregante dual en pacientes con un *stent* liberador de fármaco durante un periodo superior a los 12 meses, no es más eficaz que la aspirina en monoterapia en la reducción de la tasa de infarto de miocardio o muerte por causas cardíacas. Los resultados deberían ser confirmados o refutados con ensayos clínicos más amplios con mayor seguimiento.

## cinco

### Efectos del control tensional intensivo en pacientes diabéticos tipo 2. El estudio ACCORD

El grupo del estudio ACCORD. N Engl J Med. 2010; 362:1575-1585 (inglés)

No hay una evidencia consistente acerca de los beneficios de disminuir la presión sistólica (PS) por debajo de 140 mmHg en pacientes diabéticos tipo 2. Por ello, se realizó este estudio para determinar si los pacientes con diabetes tipo 2 y con un alto riesgo de padecer episodios cardiovasculares se pueden beneficiar de bajadas de la presión sistólica por debajo de esta cifra. Este estudio presentaba otras dos ramas, tenía un diseño factorial, en una se evaluó la pertinencia de añadir un fibrato al tratamiento con estatinas y en la otra el control de la glucemia.

Se aleatorizaron 4.733 pacientes diabéticos tipo 2 de Canadá y EEUU al grupo con tratamiento intensivo (objetivo de PS menor de 120 mmHg) o al grupo con tratamiento habitual (objetivo de PS menor de 140 mmHg). La edad media de los pacientes era 62 años con una mediana de duración de la diabetes de 10 años y el 47% eran mujeres. La terapia antihipertensiva quedaba a la elección del investigador. La variable principal fue una variable combinada que incluía infarto de miocardio no fatal, ACV no fatal y muerte cardiovascular. Como variables secundarias se evaluó la mortalidad total y los ACV. La media de seguimiento fue de 4,7 años.

No hubo diferencias en la variable principal (incidencia anual del grupo con terapia intensiva 1,87% frente al 2,09% HR=0,88 [IC 95% 0,73-1,06]) ni en la mortalidad total (incidencia anual 1,28% en el grupo con terapia intensiva frente a 1,19% HR=1,07 [IC 95% 0,85-1,35]). Sí hubo en los ACV (incidencia anual 0,32% en el grupo con terapia intensiva frente a 0,53% HR=0,59 [IC 95% 0,39-0,859]). Hubo una mayor incidencia de efectos adversos graves en el grupo de terapia intensiva, 3,3% que en el grupo con terapia habitual, 1,3%.

Los autores concluyeron que en pacientes con diabetes tipo 2 y alto riesgo de presentar eventos cardiovasculares el tener como objetivo una PS menor de 120 mmHg frente a una PS menor de 140 mmHg no reduce la incidencia de la variable combinada de incidencia de eventos cardiovasculares mortales y no.

## seis

### **El síndrome metabólico: ¿un concepto útil o una herramienta clínica? Informe de la comisión de expertos de la OMS**

Simmons RK et al. *Diabetologia* 2010; 53: 600-605 (inglés)

En este artículo se presentan las conclusiones de la comisión de expertos de la OMS que evaluó la utilidad del concepto "síndrome metabólico" en 4 áreas: fisiopatología, epidemiología, salud pública y en la práctica clínica.

Tras hacer una revisión de la posible eficacia en estos campos, la comisión de la OMS concluye que el concepto de síndrome metabólico puede ser útil como un concepto educacional pero tiene una utilidad práctica limitada como herramienta diagnóstica o para manejar a los pacientes en la práctica clínica. Por ello, el síndrome metabólico no debe utilizarse para el diagnóstico clínico.

## GERIATRÍA

## siete

### Eficacia de la vacuna antineumocócica de 23 serotipos y mejora de la supervivencia en personas mayores en residencias de ancianos. Ensayo clínico aleatorio y doble ciego

Maruyama T y col. BMJ 2010; 340:c100 (inglés)

El objetivo del estudio fue determinar la eficacia de la vacuna para el neumococo de 23 serotipos en población con alto riesgo de neumonía neumocócica. Para ello se realizó un ensayo doble ciego controlado en residencias de ancianos de Japón con un total de 1006 residentes. Los participantes fueron aleatorizados y a 502 se les administró la vacuna y a 504 placebo. La variable principal fue analizar la incidencia de neumonía y neumonía neumocócica. Como variable secundaria se evaluaron las muertes por neumonía neumocócica y otras causas.

Los resultados muestran que tuvieron neumonía el 12,5% de participantes del grupo al que se le administró la vacuna y el 20,6% del grupo con placebo. La neumonía neumocócica se diagnosticó en el 2,8% del grupo de la vacuna y el 7,3% en el grupo placebo ( $p < 0,001$ ). Los casos de neumonía, neumonía neumocócica y muerte por ambas causas fueron significativamente más elevados en el grupo placebo. La tasa de muerte por todas las causas de neumonía y por otras causas no difiere significativamente entre los dos grupos.

Los autores concluyen que la vacuna polisacárida antineumocócica de 23 serotipos previene la aparición de neumonía neumocócica y reduce su mortalidad en residencias de ancianos.

## ocho

### Revisión sobre las estrategias de prevención de fractura de cadera en ancianos en residencias

Sawka A M et al. PLoS 2010(5), e9515 (inglés)

Los ancianos en residencias tienen un alto riesgo de sufrir fracturas de cadera. La eficacia de las estrategias de prevención en este colectivo no está clara. Para ello se llevó a cabo una revisión de ensayos clínicos controlados e intervenciones a largo plazo y se analizaron los resultados sobre fractura de cadera.

Se revisaron 22.349 resúmenes o citas y 949 textos completos. Se incluyeron los datos de 20 ensayos: 7 sobre vitamina D con 12.875 participantes; 2 sobre exposición al sol con 522 participantes; 1 de alendronato con 327; 1 con fluor con 460, 4 sobre ejercicio y diferentes intervenciones con 8.165 y 5 con protectores de cadera con 25.594 participantes.

La administración de vitamina D, particularmente la D<sub>3</sub> en dosis  $\geq$  a 800 UI, reduce el riesgo de fractura de cadera. Los protectores de cadera reducen las fracturas pero recientemente un estudio ha presentado resultados negativos. El flúor y la exposición al sol no reducen significativamente las fracturas de cadera.

Las caídas se redujeron en tres estudios en los que se había aplicado ejercicio y diferentes intervenciones, y en otro estudio en el que, además, se observó una reducción en la incidencia de fracturas de cadera como variable secundaria. La educación del equipo y el asesoramiento en estrategias de prevención no reduce significativamente las caídas ni las fracturas de cadera. Tampoco el alendronato presenta reducciones significativas. Los autores concluyen que la intervención con mayor evidencia científica es la administración de vitamina D.

## nueve

### **Asociación entre neumonía adquirida en la comunidad y consumo de antipsicóticos en población anciana**

Trifiro G et al . *Ann Intern Med* 2010; 152:418-25 (inglés)

En las alertas de seguridad procedentes de la FDA, la neumonía es una de las causas más frecuentes de muerte en pacientes ancianos con demencia a los que se les ha tratado con medicamentos antipsicóticos. A pesar de ello, la evidencia en la asociación de neumonía y consumo de antipsicóticos es escasa. El objetivo del estudio fue evaluar la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y típicos con la aparición de neumonía fatal o no en personas mayores. Se llevó a cabo un estudio con una cohorte procedente de bases de atención primaria alemanas. Todas tenían más de 65 años y fueron registradas entre 1996 y 2006. Los casos fueron todas las personas con neumonía adquirida en la comunidad. Se midió el riesgo de neumonía adquirida por la comunidad fatal o no, y el uso de antipsicóticos típicos y atípicos. La exposición a antipsicóticos se categorizó por tipo, duración de tratamiento y dosis diaria y la asociación con neumonía se analizó mediante regresión logística.

Los resultados muestran que 258 pacientes con neumonía correspondían al grupo control; el 25% de ellos murieron en 30 días y su enfermedad se consideró fatal. El uso actual de antipsicóticos atípicos o típicos se asoció con un incremento de neumonía dosis dependiente comparada con el uso anterior de medicamentos antipsicóticos. Para los atípicos el OR = 2,61 (1,48-4,61) y para los típicos el OR = 1,76 (1,22-2,53). Los antipsicóticos atípicos fueron los únicos asociados a un incremento de riesgo en la neumonía fatal OR = 5,97 (1,49-23,98).

Los autores concluyen que el uso de antipsicóticos atípicos o típicos en ancianos está asociado con un riesgo de neumonía adquirida en la comunidad que es dependiente de la dosis.

## HÁBITOS DE VIDA / SALUD PÚBLICA / SEGURIDAD

## diez

**Riesgo de rehospitalización en pacientes que toman clopidogrel e inhibidores de la bomba de protones (IBP)**

Stockl KM et al. Arch Intern Med 2010;170(8):704-710 (inglés)

Recientes análisis clínicos y farmacodinámicos retrospectivos han sugerido que los IBP pueden modificar el efecto antiplaquetario del clopidogrel. Para valorar el efecto clínico de esta interacción se realizó un estudio de cohortes retrospectivo de pacientes que utilizaban clopidogrel más IBP o utilizaban clopidogrel solo.

Se compararon 1.033 pacientes que utilizaban clopidogrel e IBP frente a otros tantos que utilizaban solo clopidogrel y con los mismos factores de riesgo. La variable analizada fue la rehospitalización por IM o por necesidad de la colocación de un *stent*. El periodo de análisis fue de 360 días. Se diseñó un análisis específico para pantoprazol.

Los pacientes que recibieron IBP y clopidogrel tuvieron un 93% más de riesgo de hospitalización por IM [HR=1,93 (1,05-3,54)] y un 64% más de riesgo de rehospitalización por IM o para la colocación de un *stent* [HR=1,64 (1,16-2,32)] que los pacientes que tomaban clopidogrel solo. Este incremento (en ambas variables) del riesgo también se vio en pacientes que tomaban pantoprazol [HR=1,91 (1,19-3,06)].

Los autores concluyen que los pacientes que toman clopidogrel e IBP tienen un mayor riesgo de rehospitalización por IM o por colocación de un *stent* que los pacientes que reciben clopidogrel solo.

## once

**Consumo de azúcares añadidos y dislipemia entre los adultos de Estados Unidos**

Welsh JA. JAMA 2010;303:1490-97 (inglés)

Se diseñó un estudio con el objetivo de evaluar la asociación entre el consumo de azúcares añadidos (sacarosa, fructosa, glucosa...) y los niveles de lípidos en los adultos en Estados Unidos. El estudio se realizó en personas mayores de 18 años incluidas en el *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) 1999-2006. Los participantes (n=6113) fueron agrupados según el consumo de azúcares añadidos sobre el total de calorías ingeridas: <5% (grupo de referencia), entre 5% y <10%, entre 10% y <17,5%, entre 17,5% y <25% y  $\geq 25\%$ .

El consumo de azúcares añadidos suponía de media un 15,8% del total de las calorías ingeridas al día. La media ajustada del c-HDL en los participantes de los diferentes grupos de menos a más consumo de azúcares añadidos fue de 59, 58, 54, 51 y 48 mg/dl ( $p < 0,001$  para la tendencia). La media geométrica de los niveles de triglicéridos en los diferentes grupos de menor a mayor consumo fue de 105, 102, 111, 113 y 114 mg/dl ( $p < 0,001$  para la tendencia). Entre las mujeres los niveles del c-LDL en los diferentes grupos de menor a mayor consumo de azúcares fue de 116, 115, 118, 121, 123 mg/dl ( $p < 0,047$  para la tendencia). En el caso de

los hombres no hubo una tendencia significativa en los niveles de c-LDL.

Los autores concluyen que hay una correlación estadísticamente significativa entre el consumo de azúcares añadidos y los niveles de los lípidos sanguíneos en la población estadounidense.

## METODOLOGÍA / CONFLICTOS DE INTERÉS

# doce

## Estimación de los efectos del tratamiento tras parar los ensayos clínicos prematuramente por beneficio: revisión sistemática y análisis de metarregresión

Bassler D, et al. JAMA. 2010; 303(12): 1180-7 (inglés)

La teoría dice que los ensayos clínicos que se interrumpen prematuramente por haber encontrado un beneficio claro sobreestiman sistemáticamente el efecto del tratamiento. El objetivo de esta revisión era comparar los efectos del tratamiento de los ensayos clínicos truncados por beneficio con los de los no truncados. Para ello se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva de ensayos clínicos que se hubieran interrumpido prematuramente por beneficio y de revisiones sistemáticas de los mismos temas.

Se llevó a cabo un metanálisis con los ensayos no truncados y se compararon los riesgos relativos que salían de los ensayos truncados con los de los no truncados. Se incluyeron 91 ensayos truncados sobre 63 preguntas de investigación diferentes y 424 ensayos no truncados. La razón de riesgos relativos de los truncados frente a los no truncados fue de 0,71 (IC95% 0,65 a 0,77).

Esta diferencia fue independiente de la existencia de una regla de parada estadística y de la calidad metodológica de los estudios evaluada por el ocultamiento de la asignación y el cegamiento. Las mayores diferencias ocurrieron con ensayos truncados que tuvieran menos de 500 eventos. En 39 de las 63 preguntas de investigación, el efecto calculado con los ensayos no truncados no llegó a demostrar un beneficio.

Se concluye que los ensayos clínicos que se interrumpen prematuramente por beneficio se asocian a mayores tamaños del efecto que los que no. Se discuten las implicaciones éticas para los comités de monitorización de ensayos, puesto que terminar prematuramente un ensayo puede conducir a estimaciones erróneas del beneficio de las intervenciones que luego se aplicarán a un gran número de pacientes.

# trece

## La oportunidad de Europa de hacer transparente la regulación de medicamentos

Garattini S, et al. BMJ. 2010; 340:c1578 (inglés)

Este artículo de opinión aprovecha el caso del oseltamivir para abogar para que el proceso de evaluación de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) sea más transparente. Se hace eco de la legítima inquietud científica sobre que los datos usados para respaldar importantes estrategias de

política de salud estén retenidos por las organizaciones comerciales y no estén sujetos a escrutinio y revisión externos en su totalidad.

La información del medicamento sólo describe un fármaco, mientras que debería compararlo con otros similares. No se menciona si la aprobación del fármaco no se ha hecho por unanimidad y los motivos de la oposición de la minoría. No se informa de los asuntos cruciales que el comité discutió y no se distribuye ningún documento que el laboratorio remita para el proceso de aprobación. La Agencia de EEUU (FDA) ofrece más información, recogida en la tabla de abajo.

Los motivos para este secretismo es defender las inversiones dedicadas al desarrollo de medicamentos ya que la publicación de todos los datos podría proporcionar ventajas a los competidores.

Los argumentos para una mayor transparencia es que la industria no es el único financiador de la investigación, ya que gran parte de ella se lleva a cabo en instituciones públicas y con pacientes que participan in cobrar por ello. El secreto de los datos clínicos es una explotación de los derechos de los médicos y paciente que participan en los estudios.

La transparencia sirve para evitar sesgos como el de publicar solamente resultados positivos o las desviaciones del protocolo del ensayo. Proporciona datos fiables para revisiones sistemáticas, metanálisis, guías y evaluaciones farmacoeconómicas. Además es importante para resaltar la responsabilidad de instituciones y clínicos que aceptan realizar estudios sin que les sea permitida la evaluación e interpretación de los resultados.

Las medidas propuestas son:

- Una evidencia más rigurosa de la eficacia.
- Mayor transparencia sobre la evidencia utilizada para tomar decisiones.
- Establecer una red a escala europea en materia de farmacovigilancia post-comercialización para detectar señales de toxicidad o la falta de eficacia.
- Los medicamentos recién aprobados deberían tener una mejor eficacia o seguridad que los ya disponibles.
- La Comisión Europea debería financiar estudios independientes para apoyar los datos producidos por las compañías farmacéuticas y cubrir el presupuesto de la EMEA de modo que no dependa de las tasas pagadas por las compañías farmacéuticas.

	EMA	FDA
Registro de los ensayos clínicos en marcha y completados	No accesible	Accesible
Información de medicamentos mantenida por la agencia	No accesible	Accesible según el Acta de Libertad de Información
Registro de las reuniones con la industria	No disponible	Disponible
Actas de las reuniones de los comités consultivos	No disponible	Disponible
Alegatos de la minoría	No disponible	Disponible
Proporción del presupuesto de la Agencia cubierto por la industria	Aprox. 70%	Aprox. 20%

## catorce

### Características de los estudios publicados de la efectividad comparada de los medicamentos

Hochman M and McCormick D. JAMA 2010;303(10): 951-8 (inglés)

Este estudio describe las características de los estudios de medicamentos de efectividad comparada, aquellos que comparan tratamientos activos), publicados recientemente. Se realizó un análisis de todos los ensayos aleatorizados, estudios observacionales y metanálisis publicados en las 6 revistas de más impacto de medicina general y de medicina interna, entre junio de 2008 y septiembre 2009. La variable principal fue la prevalencia y las características de los estudios de efectividad comparada y los estudios que no comparan efectividad (aquellos que se refieren a tratamientos nuevos o aquellos que utilizan un control inactivo).

Se identificaron 328 estudios que evaluaban fármacos, 104 de ellos eran estudios de efectividad comparada. El 43% comparaban fármacos diferentes, el 11% comparaban fármacos con intervenciones no farmacológicas, el 31% comparaban diferentes estrategias farmacológicas y el 15% comparaban diferentes posologías de los fármacos. El 19% de los estudios tenían objetivos de seguridad y el 2% incluían análisis de coste efectividad.

Cuando se comparaban los estudios de efectividad comparada frente a los de no efectividad comparada era menos probable que tuvieran financiación comercial exclusivamente, el 13% frente al 45% respectivamente. En conjunto, el 87% (IC 95%=78%-92%) de los estudios de efectividad comparada tenían financiación no comercial, incluyendo el 63% (IC 95%=53%-73%) que tenían financiación institucional. El 46% de los ensayos aleatorizados utilizaron un comparador activo. El resto utilizó un control inactivo. Fue menos probable que los ensayos con comparador activo comparados con los ensayos con control inactivo, dieran resultados positivos: el 44% (IC 95%=33%-55%) frente al 66% (IC 95%=57%-75%) respectivamente.

La conclusión de los autores es que en estas revistas de medicina general de gran impacto, aproximadamente un tercio de los estudios evalúan fármacos con estudios de efectividad comparada. De estos estudios, solo una minoría compara terapias farmacológicas y no farmacológicas, pocos tienen como objetivo la seguridad o el coste y la mayoría están financiados con fuentes no comerciales.

## quince

### ¿Es creíble el efecto en un subgrupo? Actualización de los criterios para evaluar la credibilidad del análisis de subgrupos

Sun X et al. BMJ 2010;340:c117 (inglés)

A menudo los resultados de un ensayo clínico se presentan haciendo mención a que en algún subgrupo de pacientes se encuentran diferencias significativas a favor del tratamiento experimental. Sin embargo, se ha demostrado que muchas de estas afirmaciones son falsas. Desde 1992 se establecieron 7 criterios para poder valorar si los resultados obtenidos en un subgrupo de población concreto son

correctos. Sin embargo, los autores consideran que deben incluirse 4 criterios más para poder evaluar con más fiabilidad si los resultados de un subgrupo merecen consideración. A continuación se destacan estos nuevos criterios adicionales:

**¿La característica que define al subgrupo está presente antes o después de la aleatorización?** Los subgrupos definidos por características posteriores a la aleatorización pueden condicionar que las diferencias observadas no se deban a la particularidad del subgrupo sino a la propia intervención o al diferente estado de salud de los individuos de cada subgrupo. Por ejemplo, si hacemos un subgrupo con pacientes que permanecieron menos de tres días en la UCI y otro con los que estuvieron más de tres días, estos últimos seguramente tendrán un estado de salud no comparable a los primeros. Estos subgrupos tienen muy poca credibilidad aunque se hayan definido previamente en el protocolo.

**¿Se especificó el sentido del efecto en el subgrupo a priori?** Si los resultados están en consonancia con la hipótesis (fundamentada en cierta evidencia), la credibilidad es mayor. Si no se puede predecir el sentido o si los resultados son contrarios a la hipótesis, la evidencia de que realmente exista un efecto de subgrupo se debilita.

**¿El efecto de subgrupo es independiente?** También hay que contemplar la posibilidad de que las diferencias observadas entre subgrupos se deban al azar. Por ello se hace un test de interacción. Más que un punto de corte concreto, se considera que es poco creíble que haya diferencia entre subgrupos si  $p > 0,1$ ; la hipótesis podría considerarse si  $p$  está entre  $0,1$  y  $0,01$ , mientras que debería considerarse seriamente si  $p < 0,001$ .

**¿La interacción se observa también en otras variables similares o relacionadas dentro del mismo estudio?** Por ejemplo, imaginemos que el efecto de subgrupo se observa en la supervivencia global tras la administración de un anti-neoplásico (variable principal). Si también se constata este efecto en otras variables como “tiempo libre hasta la progresión del tumor” u otras, la credibilidad de que haya un comportamiento diferente entre subgrupos aumenta.

## dieciséis

### Casi el 20% de los ensayos clínicos sobre ictus no se publican completamente

Kelly JC et al. *Trials* (on line April 22)

Se realizó una revisión sistemática sobre las intervenciones farmacológicas en el ictus y se observó que el 19,6% de los ensayos no se publicaron completamente. Para ello se identificaron los ensayos registrados en el grupo Cochrane especializado en ictus y se intentó localizar si sus resultados habían sido publicados en revistas médicas o como capítulos de libros.

Los investigadores identificaron 940 ensayos de los que 125 no se publicaron completamente. Esta información oculta incluía a 16.000 pacientes estudiados y 89 intervenciones diferentes evaluadas. El mayor ensayo tenía 856 pacientes. Según uno de los autores, Peter Sandercock, profesor de neurología de la Universidad de Edimburgo, “varios de los ensayos identificados eran suficientemente grandes como para modificar la práctica clínica y los resultados de los meta-análisis”.

También comentó que, desde el punto de vista del clínico, los beneficios más importantes que podemos obtener de la publicación completa de los ensayos es el conocimiento de si los fármacos son útiles o bien nocivos, o solo una pérdida de dinero para el paciente. Un buen ejemplo es el piracetam y el ensayo PASS-2. Este fármaco es utilizado ampliamente de forma totalmente ineficaz en el ictus. Si el paciente es pobre y tiene que gastar el poco dinero que tiene en este medicamento, eso es algo lamentable.

## PEDIATRÍA

# diecisiete

## **Análogos de insulina de acción larga y el riesgo de cetoacidosis diabética en niños y adolescentes con diabetes tipo 1. Un estudio prospectivo de 10.682 pacientes de 271 centros**

Karges B et al. *Diabetes Care*. 2010;33:1031-1033 (inglés)

En este estudio se trató de evaluar la eficacia de los análogos de insulina de acción larga (detemir y glargina) para la disminución de la cetoacidosis diabética en niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1).

El estudio se realizó con una cohorte de diabéticos tipo 1 en 271 centros de Alemania y Austria, que incluían al 80% de los DM1 de ambos países, entre el 2001 y el 2008. Se incluyeron 20.682 personas menores de 20 años (media = 14,2 años) con diabetes mellitus tipo 1 de al menos 2 años de duración y en tratamientos con insulina NPH/zinc o análogos de acción larga (glargina o detemir). La variable principal fue la incidencia de cetoacidosis que requiriera ingreso hospitalario. Se calcularon los odds ratio (OR) por medio de una regresión logística múltiple.

La incidencia global de cetoacidosis fue de 5,14 por cada 1.000 diabéticos – año, y se observó una mayor incidencia en el grupo tratado con análogos de insulina de acción larga (6,6 con los análogos frente a 3,6 del grupo de la NPH), con un OR = 1,357 (IC 95% 1,062 – 1,734) tras ajustar por fecha de comienzo de la diabetes, duración de la misma, cifras de HbA1c, dosis de insulina, sexo, edad y si se era o no inmigrante.

Los autores concluyeron que el uso de insulina glargina o detemir no se asocia con una menor incidencia de cetoacidosis frente a la insulina NPH.

## RESPIRATORIO

## dieciocho

**Intensificación del tratamiento en niños con asma no controlada a pesar de estar tratados con corticoides inhalados**

Lemanske RF, et al. *N Engl J Med* 2010; 362: 975-85 (inglés)

Se aleatorizaron 182 niños (6-17 años) con asma no controlada, a pesar de estar tratados con 100 µg de fluticasona dos veces al día, a una de estas tres estrategias de intensificación del tratamiento: 250 µg de fluticasona dos veces al día (aumento de CI), 100 µg de fluticasona más 50 µg de agonista beta 2 de acción larga dos veces al día (añadir beta 2 de larga) ó 100 µg de fluticasona dos veces al día más 5 ó 10 mg de un antileucotrieno (añadir antileucotrieno). El objetivo del ensayo fue determinar la frecuencia de una variable combinada de exacerbaciones, días con control del asma y VEF1, según el régimen de intensificación del tratamiento. El estudio tuvo una duración de 16 semanas. Se utilizó un diseño triple cruzado.

Añadir un agonista beta 2 de larga al tratamiento con CI dio lugar a una mejor respuesta que añadir un antileucotrieno (probabilidad relativa = 1,6 (IC=1,1-2,3) o a aumentar el CI (probabilidad relativa = 1,7 (IC=1,2-2,4). Si antes de la aleatorización la puntuación en el test de control del asma era más alta (indicando mejor control en la situación basal), este dato predecía una respuesta mejor a añadir un agonista beta 2 de acción larga al tratamiento con CI.

La conclusión de los autores es que casi todos los niños tienen una respuesta diferente a cada una de las estrategias de intensificación del tratamiento. La respuesta a añadir un agonista beta 2 de larga fue significativamente mejor que aumentar el CI o añadir un antileucotrieno. Sin embargo, muchos niños presentan una respuesta mejor a los CI o a los antileucotrienos. Por todo ello, se hace necesaria una monitorización y un ajuste regular del tratamiento antiasmático en cada niño.

## diecinueve

**Efecto de la azitromicina en la función pulmonar en pacientes con fibrosis quística no infectados con *Pseudomonas aeruginosa***

Saiman L et al. *JAMA* 2010;303(17): 1707-1715 (inglés)

La azitromicina se recomienda como terapia para la fibrosis quística en pacientes con infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa*, pero no hay suficiente evidencia sobre su uso en otros pacientes con la misma patología pero infectados por otros gérmenes.

Por ello se realizó un ensayo clínico en 40 Centros de tratamiento de fibrosis quística de EEUU y Canadá entre febrero de 2007 y julio de 2009. Se incluyeron niños entre 6 y 18 años. De los 260 pacientes aleatorizados, 131 recibieron azitromicina 250 mg (si pesaban 18 a 35,9 kg) o azitromicina 500 mg (peso  $\geq$  36 kg), tres días a la semana (lu-

nes, miércoles y viernes) durante 168 días. El grupo placebo (n = 129) siguió la misma pauta. La variable principal fue el cambio en FEV1. Otras variables exploratorias incluyeron diferentes variables de función pulmonar, exacerbaciones, cambio en el peso y altura de los niños, utilización de antibióticos y el número de hospitalizaciones.

La edad media fue de 10,7 ( $\pm 3,17$ ) años. El FEV1 inicial y a los 168 días fue 2,13 ( $\pm 0,85$ ) litros y 2,22 ( $\pm 0,86$ ) litros para el grupo con azitromicina y 2,12 ( $\pm 0,85$ ) y 2,20 ( $\pm 0,88$ ) para el placebo. La diferencia en el cambio de FEV1 entre los grupos azitromicina y placebo fue de 0,02 (-0,05 a 0,08) litros. Ninguna de las variables exploratorias alcanzó significación estadística al comparar ambos grupos.

Los autores concluyen que, en niños y adolescentes con fibrosis quística no colonizada por *P. aeruginosa*, el tratamiento con azitromicina durante 24 semanas no mejoró la función pulmonar.

## SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

# veinte

## Tratamiento del dolor de cabeza por abuso de analgésicos

BMJ 2010;340:c1305 (inglés)

El dolor de cabeza por abuso de analgésicos es frecuente y debería sospecharse en pacientes con un aumento de la frecuencia de los dolores de cabeza y que están tomando triptanes, ergóticos, analgésicos combinados u opioides en 10 ó más días por mes o analgésicos o AINE en 15 o más días por mes. El tipo de dolor de cabeza puede ser como una cefalea tensional diaria y/o crisis parecidas a la migraña. Pueden aparecer síntomas asociados como náuseas y síntomas gastrointestinales, irritabilidad, ansiedad, depresión, dificultades de concentración y problemas de memoria.

Entre las medidas para la prevención están la restricción de la medicación responsable, evitar la cafeína de la dieta y los fármacos que contienen cafeína o codeína. Una vez que se ha desarrollado el dolor de cabeza, el tratamiento incluye educación del paciente sobre la causa y retirada de la medicación responsable. La amitriptilina y el topiramato pueden ayudar a reducir los síntomas de retirada, aunque hay pocos datos que apoyen estas intervenciones y sus efectos adversos deberían tenerse en cuenta. Los pacientes deben ser seguidos regularmente para prevenir las recaídas, las cuales son más probables durante el primer año después de la retirada.

## VARIOS

# veintiuno

## Financiación de fármacos nuevos y NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence)

Hughes D and Ferner R. *British Medical Journal* 2010;340:690-2 (inglés)

Este artículo hace referencia al sistema sanitario inglés, pero la reflexión es útil para cualquier sistema sanitario. El objetivo del NICE es conseguir el mayor beneficio en salud con los recursos limitados del NHS (sistema sanitario inglés). Esto significa que para financiar fármacos nuevos (y más caros) hay que quitar recursos para los tratamientos anteriores, que serán desplazados por los nuevos. Por ello, se hace imprescindible definir cómo se va a seleccionar los fármacos que van a ser financiados. Este hecho hace imprescindible definir qué fármacos se van a priorizar para financiar.

Identificar medicamentos para dejar de financiarlos: hay que seleccionar los tratamientos que ofrecen poco beneficio para el dinero que cuestan. Habrá que realizar un análisis de los nuevos datos sobre la efectividad, seguridad o coste-efectividad; establecer si hay variaciones en la clínica (desde diferencias en la opinión de cómo manejar una patología o el uso de fármacos en indicaciones no autorizadas); fármacos que solo suponen un desarrollo tecnológico (cambios en la formulación) o que resultan útiles para grupos especiales. Para la no financiación de un medicamento habrá que evaluar los que tienen un coste muy alto, no se utilizan para enfermedades graves ni en situaciones de vida o muerte, o son más coste-eficientes que sus alternativas.

Candidatos principales. Los ejemplos más obvios para no financiar son los fármacos de marca frente a sus alternativas genéricas. La prescripción de genéricos en Inglaterra a mediados de los 80, era del 35% y pasó al 83% el año pasado. Los siguientes candidatos (y quizá los más abundantes) serían los fármacos cuyo beneficio adicional es modesto o inexistente pero a un coste mayor: los productos "me too" o fármacos similares dentro de una clase terapéutica ya existente. El desarrollo de fármacos gracias a estrategias que alargan "su vida" (patentando productos con un cambio mínimo cuando la patente se va a caducar) serían también candidatos para la no financiación.

Algunos ejemplos de estas estrategias son las formas de liberación prolongada que no dan lugar a ningún beneficio clínico, pero conllevan el peligro de un posible error de posología grave, por una sustitución incorrecta. El artículo señala otras estrategias: comercialización de enantiómeros (esomeprazol), cambios en la formulación (sumatriptán dispersable), formas de liberación modificada (quetiapina), cambio en la vía de administración (parches de nitroglicerina en lugar de formas sublinguales), combinación de principios activos (alendronato más vitamina D), metabolitos activos (desloratadina), diferente sal (perindopril arginina) o características fisicoquímicas (paroxetina hemihidrato en lugar de las formas anhidras de los genéricos).

La conclusión de los autores es que las decisiones del NICE sobre el valor económico de los medicamentos y su financiación deben basarse en el aspecto económico y también en los fármacos que van a ser desplazados.

## Observaciones

En esta publicación se incluyen los resúmenes elaborados de los artículos estimados más interesantes de la literatura biomédica reciente.

La información que aquí se resume pretende servir de estímulo a la lectura y, en ningún caso, debe considerarse como fuente única de referencias.

Se señala el idioma en el que se encuentra escrito el artículo original, excepto en los que están en castellano.

Todos los artículos recogidos en esta publicación representan las opiniones de los autores y no reflejan necesariamente las directrices del Servicio de Prestaciones Farmacéuticas.

Para solicitar los artículos originales o para cualquier consulta sobre farmacoterapia, dirigirse a:

### **Servicio de Prestaciones Farmacéuticas**

Plaza de la Paz, s/n  
31002 Pamplona

O bien, contacte con su farmacéutico de Atención Primaria:

#### **Ana Azparren**

848429027

[aazparra@cfnavarra.es](mailto:aazparra@cfnavarra.es)

#### **Antonio López**

848429006

[alopezan@cfnavarra.es](mailto:alopezan@cfnavarra.es)

#### **Javier Garjón**

848429052

[jgarjonp@cfnavarra.es](mailto:jgarjonp@cfnavarra.es)

#### **Javier Gorricho**

848429054

[jgorricm@cfnavarra.es](mailto:jgorricm@cfnavarra.es)

