

índice

CARDIOVASCULAR / DIABETES

1. Dabigatran frente a warfarina en el tratamiento del tromboembolismo venoso agudo 03
2. Revisión sistemática: eficacia comparada de los ieca o los ARA-II en la enfermedad isquémica cardiaca 03
3. Continuación de dosis bajas de aspirina en la úlcera péptica sangrante 04
4. Factores de riesgo emergentes en la enfermedad cardio-coronaria: resumen de las revisiones sistemáticas realizadas por la U.S. Preventive Services Task Force 05
5. Cincuenta años de la utilización de las tiazidas en hipertensión 05
6. Niacina retard o ezetimiba en el grosor de la íntima-media carotídea 06
7. Beneficio clínico neto de la anticoagulación con warfarina en la fibrilación auricular 07
8. Acidosis láctica asociada a metformina 07
9. Aspirina para la prevención primaria de eventos cardiovasculares en diabéticos: metanálisis de ensayos clínicos 08
10. Combinar insulina con metformina o con un secretagogo en pacientes con diabetes tipo 2 no obesos: un ensayo doble ciego aleatorizado de 12 meses de duración 08

HÁBITOS DE VIDA / SALUD PÚBLICA / SEGURIDAD

11. Consumo de soja y supervivencia del cáncer de mama 09
12. Metanálisis del impacto de 9 clases de medicamentos en el incremento de las caídas en ancianos 10
13. Uso de antidepresivos e incidencia de morbilidad cardiovascular y mortalidad en mujeres posmenopáusicas en el Women's Health Initiative Study 10

LOCOMOTOR

14. Opioides transdérmicos u orales para el tratamiento de las artrosis de la rodilla o la cadera 11

METODOLOGÍA / CONFLICTOS DE INTERÉS

15. Retracción. Tratamiento combinado de ARA-II e IECA en enfermedad renal no diabética: el estudio COOPERATE 12
16. Publicación de los resultados de seguridad de los ensayos clínicos 12
17. Efectos adversos en los ensayos clínicos. Mal estudiados, restringidos, distorsionados y silenciados 13



índice

18. Complicaciones para obtener datos sobre el oseltamivir	13
19. Necesidad de obtener evidencia a través de estudios grandes aleatorizados sin dar un énfasis excesivo a ensayos pequeños, metanálisis o análisis de subgrupos	14
PEDIATRÍA	
20. Efecto de la administración profiláctica de paracetamol a la vez que la vacunación sobre las reacciones febriles y la respuesta inmunológica en niños: dos ensayos controlados, aleatorizados y abiertos	15
21. Riesgo cardiometabólico de los antipsicóticos de segunda generación durante su primera utilización en niños y adolescentes	16
22. Corticoides intranasales en niños de 4-11 años con otitis media bilateral persistente con efusión en atención primaria: ensayo controlado con placebo, aleatorizado y doble ciego	16

CARDIOVASCULAR / DIABETES

uno

Dabigatran frente a warfarina en el tratamiento del tromboembolismo venoso agudo

Schulman et al. *New Engl J Med* 2009;361 (DOI: 10.1056/NEJMoa0906598) (inglés)

En un estudio aleatorizado, doble ciego de no inferioridad se analizó la eficacia del dabigatrán frente a warfarina en pacientes con tromboembolismo venoso que recibieron inicialmente tratamiento anticoagulante parenteral durante una media de 9 días. Se comparó la administración de dabigatrán 150 mg dos veces al día frente a warfarina a dosis ajustadas para obtener un INR de 2,0-3,0. La variable principal fue la incidencia de tromboembolismo venoso recurrente y sintomático a los 6 meses de tratamiento y las muertes relacionadas con el mismo. La valoración de la seguridad incluía episodios de sangrado, síndrome coronario agudo y otros efectos adversos así como test de la función hepática.

Un total de 30 pacientes de los 1.274 que tomaron dabigatrán (2,4%) tuvieron tromboembolismo venoso recurrente frente a los 27 de los 1.265 (2,1%). La diferencia absoluta de riesgo fue de 0,4%, dentro del intervalo preespecificado de no inferioridad. Los episodios de sangrado grave ocurrieron en un 1,6% en el grupo dabigatrán y en un 1,9% en el grupo warfarina [HR=0,82 (0,45-1,48)] y los episodios de sangrado de cualquier tipo se vieron en un 16,1% en el grupo dabigatrán y en un 21,9% en el grupo warfarina [HR=0,71 (0,59-0,85)]. El número de muertes, SCA y alteraciones en los test de función hepática fueron similares. El número de efectos adversos que obligaron a la discontinuación del estudio fue del 9,0% en el grupo dabigatrán y del 6,8% en el grupo warfarina ($p=0,05$).

Los autores concluyen que para el tratamiento del tromboembolismo agudo venoso, una dosis fija de dabigatrán es tan eficaz como la warfarina. Su seguridad es similar y no requiere monitorización del laboratorio.

dos

Revisión sistemática: eficacia comparada de los IECA o los ARA-II en la enfermedad isquémica cardiaca

Baker WL et al. *Ann Inter med* 2009;151:861-871 (inglés)

Los pacientes con enfermedad isquémica cardiaca y función ventricular preservada experimentan una considerable morbilidad y mortalidad a pesar de la terapia estándar. El objetivo de la revisión era comparar los beneficios y riesgos del uso de IECA, ARA-II o ambos en pacientes con enfermedad isquémica cardiaca y función ventricular preservada. Se recogieron todos los ensayos de al menos 6 meses de duración que comparaban IECA, ARA-II o ambos frente a placebo o control activo y con resultados clínicos.

Del total de estudios revisados, 41 cumplían los criterios de elegibilidad. Había evidencia moderada a alta (7 ensayos) de que los IECA reducían el RR de mortalidad total, el RR de IM no fatal, pero incrementa el RR de síncope y tos. Había poca evidencia (1 ensayo) de que los ARA-II reducían el RR de la variable combinada de mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio no fatal o ACV, pero no para cada uno de los componentes individuales de la variable. Hay moderada evidencia (1 ensayo) de no beneficio en la mortalidad o infarto de miocardio, pero sí de aumento de la hipotensión o el síncope en la combinación de ARA-II e IECA.

Los autores afirman que añadir un IECA a la medicación estándar, mejora los resultados incluyendo la mortalidad y el infarto de miocardio. Hay menos evidencia del beneficio de los ARA-II y la combinación de ARA-II e IECA no parece ser mejor que los IECA solos y aumenta los riesgos.

tres

Continuación de dosis bajas de aspirina en la úlcera péptica sangrante

Sung J. et al *Ann Intern Med* 2010;152:1-9 (inglés)

El objetivo de este estudio era analizar si continuar el tratamiento con aspirina con inhibidores de la bomba de protones después del control endoscópico de la úlcera sangrante era no inferior a la alternativa de suspender el tratamiento con aspirina en términos de sangrado recurrente en pacientes con enfermedad cardiovascular o cerebrovascular. Este estudio era de no inferioridad, aleatorizado y paralelo y doble ciego. Recibieron aspirina 80 mg/día 78 pacientes y 78 recibieron placebo durante 8 semanas inmediatamente después de la terapia endoscópica. Todos los pacientes recibieron 72 horas de infusión de pantoprazol seguido de pantoprazol oral. La variable principal fue úlcera sangrante recurrente a los 30 días mediante confirmación endoscópica.

El número de úlceras recurrentes fue del 10,3% en el grupo aspirina y 5,4% en el grupo placebo [Diferencia de riesgos 4,9% (-3,6 a 13,4)]. Los pacientes que recibieron aspirina tuvieron menor mortalidad por cualquier causa que los pacientes que recibieron placebo 1,3% frente a 12,9%, [Diferencia de riesgos 11,6% (3,7 a 19,5)]. Este estudio presenta algunas limitaciones como el pequeño tamaño muestral y el manejo de una única dosis de aspirina de 80 mg.

Los autores concluyen que los pacientes que toman aspirina a bajas dosis y presentan úlceras sangrantes, el continuar con aspirina puede aumentar el riesgo de sangrado pero reduce potencialmente las tasas de mortalidad.

cuatro

Factores de riesgo emergentes en la enfermedad cardio-coronaria: resumen de las revisiones sistemáticas realizadas por la U.S. Preventive Services Task Force

Helfand M et al. *Ann Intern Med* 2009;151:496-507 (inglés)

Los factores de riesgo tradicionales no llegan a explicar todo el riesgo de episodios incidentes de enfermedad cardiocoronaria (ECC). Por ello, están emergiendo nuevos factores de riesgo con un valor potencial para establecer el riesgo global de ECC. Se realizó una búsqueda en Medline de los artículos publicados en inglés desde 1966 a septiembre de 2008.

Se incluyeron los estudios en los que los participantes no tenían ECC basal y en los que los investigadores ajustaban al menos por 6 factores de riesgo incluidos en Framingham. El posible valor clínico de cada factor de riesgo se evaluó utilizando unos criterios que valoraban el efecto de ese factor en la reclasificación de las personas de riesgo intermedio. Se evaluaron 9 revisiones sistemáticas. La proteína C-reactiva fue el factor de riesgo más utilizado en el cribado y el que se estudió de forma más rigurosa, pero la evidencia de que los cambios en los niveles de proteína C-reactiva lleven a una prevención primaria de los episodios de ECC no son concluyentes. Los otros factores de riesgo evaluados fueron niveles de calcio en arteria coronaria, niveles de lipoproteína (a), homocisteína, número de leucocitos, glucemia en ayunas, enfermedad periodontal, índice tobillo-brazo y el grosor de la íntima-media carotídea.

La validez de la evidencia varía considerablemente en términos de calidad, consistencia de los hallazgos y aplicabilidad a las personas de riesgo intermedio en la población general. Las limitaciones que señalan los autores son la falta de acceso a los datos originales que no permitió realizar conclusiones firmes sobre las diferencias en la predicción del riesgo en grupos raciales y étnicos.

La conclusión de los autores es que la evidencia actual no soporta el uso rutinario de ninguno de los 9 factores de riesgo emergentes para reclasificar a las personas de riesgo intermedio.

cinco

Cincuenta años de la utilización de las tiazidas en hipertensión

Moser M, and Feig PU. *Arch Intern Med* 2009;169(20):1851-6 (inglés)

El uso de los diuréticos tiazídicos ha descendido a lo largo de los últimos 30 años, a pesar de los resultados de muchos ensayos clínicos de calidad que han demostrado que la utilización de estos fármacos en monoterapia o en combinación con otros antihipertensivos reduce la tensión arterial, la enfermedad cardiovascular y los episodios cerebrovasculares.

Para actualizar la evidencia sobre las tiazidas, se revisaron datos clínicos y experimentales desde su introducción

en los años 50. Los resultados de la terapia basada en tiazidas en jóvenes y mayores resultan ser beneficiosos, a pesar de que pueden producir algunos cambios metabólicos (ej. resistencia a la insulina o hipopotasemia).

La conclusión de los autores es que estos fármacos son seguros, eficaces y bien tolerados y que deberían seguir utilizándose en el tratamiento de la hipertensión, en monoterapia o con otros fármacos.

seis

Niacina retard o ezetimiba en el grosor de la íntima-media carotídea

Taylor AJ et al. *New England Journal of Medicine* 2009; 361(26):2113-22 (inglés)

Al tratamiento con estatinas en monoterapia se le puede añadir otro fármaco que modifique el perfil lipídico, que puede dar lugar a un aumento del c-HDL o disminución del c-LDL. Para determinar cuál de las dos estrategias es más adecuada, se realizó este estudio. Se incluyeron pacientes tratados a largo plazo con estatinas que habían tenido una enfermedad cardio-coronaria (ECC) o con riesgo de tenerla. El nivel de c-LDL era <100 mg/dl y el de c-HDL <50 mg/dl en hombres ó <55 mg/dl en mujeres. Los pacientes se aleatorizaron a tratamiento con niacina retard (200 mg/día) o ezetimiba (10 mg/d). La variable principal fue el cambio medio desde la situación basal del grosor de la íntima-media carotídea, después de 14 meses de tratamiento.

El ensayo se terminó anticipadamente, por razones de eficacia, según un protocolo preestablecido, llevado a cabo después de que 208 pacientes habían completado el ensayo. Después de los 10 meses, los resultados fueron que el c-HDL en el grupo de la niacina aumentó un 18,4%, hasta 50 mg/dl ($p<0,001$) y el c-LDL en el grupo de ezetimiba disminuyó en un 19,2%, hasta 66 mg/dl ($p<0,001$). El tratamiento con niacina redujo significativamente el c-LDL y los triglicéridos. La ezetimiba redujo el c-HDL y los triglicéridos. Cuando se comparó con ezetimiba, la niacina tuvo una eficacia mayor en el cambio medio del grosor de la íntima-media a lo largo de los 14 meses ($p=0,003$). Paradójicamente, las reducciones mayores en el c-LDL debidas a la ezetimiba se asociaron significativamente con un aumento del grosor medio de la íntima-media carotídea ($R = -0,31$ $p>0,001$). La incidencia de episodios cardiovasculares fue menor en el grupo de la niacina que en el de la ezetimiba (1% frente a 5%, $p=0,04$).

La conclusión de los autores es que este estudio de efectividad comparada demuestra que el uso de niacina retard causó una regresión significativa del grosor de la íntima-media carotídea cuando se combina con estatina y que la niacina es superior a la ezetimiba.

siete

Beneficio clínico neto de la anticoagulación con warfarina en la fibrilación auricular

Singer DE, et al. *Ann Intern Med.* 2009; 151:297-305 (inglés)

Las guías de práctica clínica recomiendan el uso de warfarina en pacientes con fibrilación auricular basándose solamente en el riesgo de ictus isquémico con datos de ensayos antiguos y no tienen en cuenta explícitamente el riesgo de hemorragia. El objetivo de este estudio era cuantificar el beneficio clínico neto del tratamiento con warfarina en pacientes con fibrilación auricular. Para ello se realizó un estudio de cohortes en EE.UU. con 13.559 pacientes seguidos entre 1996 y 2003. El riesgo basal se medía con la escala CHADS₂ (insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad mayor de 75 años y diabetes suman un punto cada una y, el ictus, dos). El beneficio clínico neto se definía como tasa anual de ictus isquémicos y embolias sistémicas prevenidas por la warfarina menos las hemorragias intracraneales atribuibles a la warfarina multiplicadas por un factor de impacto de 1,5 por el mayor impacto de la hemorragia. Se hizo un análisis de sensibilidad usando factores de impacto de 1,0 y 2,0.

Hubo un seguimiento de 66.000 pacientes-año. El beneficio clínico neto de la warfarina en el conjunto de la cohorte fue 0,68% al año (IC95% 0,34% a 0,87%). Era mayor en pacientes con antecedentes de ictus isquémico (2,48%/año) y en mayores de 85 años (2,34%/año). El beneficio clínico neto aumenta desde cero en pacientes con CHADS₂ 0 y 1, hasta 2,22%/año con CHADS₂ 4 a 6. Los resultados eran robustos en el análisis de sensibilidad.

Los autores concluyen que su estimación de la reducción del riesgo con warfarina es menor que en ensayos clínicos antiguos pero es substancial en los pacientes de mayor riesgo.

El artículo se acompaña de un editorial (*Hart RG, et al. Ann Intern Med.* 2009;151:355-6) que se pregunta si las guías actuales ocasionan un uso excesivo de warfarina en pacientes con fibrilación auricular.

ocho

Acidosis láctica asociada a metformina

Fitzgerald E, et al. *BMJ.* 2009;339:b3660 (inglés)

En este artículo que presenta un caso de acidosis láctica en un paciente en tratamiento con metformina, losartan y AINE; aprovecha para recordar las precauciones en el tratamiento con metformina:

- Revisar la dosis de metformina si la creatinina sérica es >1,47 mg/dL o la tasa estimada de filtración glomerular es <45 ml/min/1,73 m².
- Suspender la metformina si la creatinina sérica es >1,70 mg/dL o la tasa estimada de filtración glomerular es <30 ml/min/1,73 m².

Retirar la metformina para reiniciarla cuando se estabilice la función renal:

- Mientras se sospeche hipoxia tisular (infarto de miocardio, sepsis...).
- Por tres días tras el uso de contrastes iodados.
- Dos días antes de la anestesia general.

Se concluye que la acidosis láctica es una complicación grave y fácilmente evitable retirando la metformina y los fármacos potencialmente nefrotóxicos (AINE, IECA y ARA II) en pacientes con riesgo de deshidratación o de desarrollar insuficiencia renal.

nueve

Aspirina para la prevención primaria de eventos cardiovasculares en diabéticos: metanálisis de ensayos clínicos

De Berardis G, et al. *BMJ* 2009; 339:b4531 (inglés)

La aspirina se recomienda para la prevención primaria de eventos cardiovasculares en diabéticos. Esta recomendación se basa principalmente en pruebas indirectas extrapoladas de ensayos en poblaciones de alto riesgo. Para evaluar los beneficios y riesgos de la aspirina se realizó un metanálisis de ensayos clínicos con más de 500 participantes que la compararan con placebo o no tratamiento en diabéticos sin enfermedad cardiovascular. Se consideraron los resultados de mortalidad, muerte de causa cardiovascular, infarto de miocardio no mortal e ictus no mortal. Se incluyeron seis estudios con 10.117 pacientes.

No se encontró que la aspirina produjera una reducción estadísticamente significativa del riesgo de eventos cardiovasculares graves (RR= 0,90; IC95% 0,81 a 1,00); de mortalidad cardiovascular (RR= 0,94; 0,72 a 1,23) o de mortalidad (RR= 0,93; 0,82 a 1,05). La aspirina reducía el riesgo de infarto en hombres (RR= 0,57; 0,34 a 0,94) pero no en mujeres (RR= 1,08; 0,71 a 1,65). No hubo reducciones significativas de riesgo de ictus ni en hombres (RR=1,11; 0,75 a 1,64) ni en mujeres (RR= 0,75; 0,37 a 1,53).

Se concluye que, de momento, no puede recomendarse el uso de aspirina para la prevención primaria de eventos cardiovasculares en todos los diabéticos, el sexo puede ser un modificador del efecto y hay que evaluar mejor los riesgos.

diez

Combinar insulina con metformina o con un secretagogo en pacientes con diabetes tipo 2 no obesos: un ensayo doble ciego aleatorizado de 12 meses de duración

Lund SS et al. *BMJ* 2009; 339:b4324 (inglés)

En este ensayo se compara la eficacia del tratamiento combinado con insulina de la metformina o de la repaglinida en pacientes no obesos con diabetes mellitus tipo 2 (DM2). El estudio se realizó en un centro de atención especializada en diabetes en Dinamarca. De los 459 pacientes seleccionables se aleatorizaron 102 pacientes con DM2 e IMC < 27 (edad media 63 años, 61% varones, con una duración media de la diabetes de 10 años) a recibir,

metformina 2.000 mg o repaglinida 6 mg junto a insulina aspart 70/30, durante 1 año. La variable principal fue los niveles de glucohemoglobina (HbA1c).

No hubo diferencias entre los dos grupos en la disminución de las cifras de HbA1c al final del tratamiento. En el grupo de metformina disminuyó de 8,15% al 6,72% y en el grupo de repaglinida del 8,07% al 6,90% ($p=0,177$). Las dosis diarias de insulina y el riesgo de hipoglucemias también fueron similares en los dos grupos. El grupo tratado con metformina ganó menos peso que el de repaglinida (diferencia de medias $-2,51$ kg (IC95% de $-4,07$ a $-0,95$)).

Los autores concluyeron que no se vieron diferencias entre los grupos en el control de la glucohemoglobina y que se incrementó menos el peso con la metformina.

HÁBITOS DE VIDA / SALUD PÚBLICA / SEGURIDAD

once

Consumo de soja y supervivencia del cáncer de mama

Shu XO et al. JAMA 2009;302:2437-43 (inglés)

Se realizó un estudio, *The Shanghai Breast Cancer Survival Study*, para evaluar la asociación entre el consumo de soja, después de un diagnóstico de cáncer de mama, con la mortalidad total y la recidiva del cáncer. El estudio incluyó a 5.042 mujeres de entre 20 y 75 años de edad, con un diagnóstico de cáncer de mama entre marzo de 2002 y abril de 2006, y a las que se hizo un seguimiento hasta junio de 2009. La variable principal fue la mortalidad total y la recidiva del cáncer de mama o la mortalidad relacionada con el cáncer de mama. El consumo de soja se valoró utilizando un cuestionario validado.

Durante una mediana de seguimiento de 3,9 años (0,5-6,2), se produjeron 444 muertes y 534 recidivas o muertes relacionadas con el cáncer de mama. El consumo de soja se asoció de forma significativa con la disminución del riesgo de muerte y de recidiva del cáncer. El *hazard ratio* asociado con el mayor consumo de soja comparado con el menor consumo para la mortalidad fue de 0,71 (IC95%: 0,54 a 0,92) y para la recidiva 0,68 (IC95%: 0,54 a 0,87). La mortalidad ajustada a los 4 años en las mujeres con mayor ($>15,31$ g/día proteína de soja) y menor ($\leq 5,31$ g/día proteína de soja) consumo de soja fue del 7,4% y del 10,3% respectivamente y el porcentaje de recidiva del 8,0% y del 11,2%. La disminución de la mortalidad y de las recidivas por cáncer de mama asociadas con el consumo de soja, se produjo tanto en las mujeres con receptor de estrógeno positivo como negativo y también tanto en las mujeres tratadas con tamoxifeno como en las no tratadas.

Este estudio apunta a que el consumo moderado de soja es seguro y potencialmente beneficioso en las mujeres con cáncer de mama. El consumo de más de 11 g/día de proteína de soja no parece tener beneficios adicionales.

doce

Metanálisis del impacto de 9 clases de medicamentos en el incremento de las caídas en ancianos

Woolcott JC et al. Arch Intern Med 2009;169:1952-1960 (inglés)

Cada vez hay una mayor certeza del incremento de las caídas en los ancianos que están en tratamiento con determinados fármacos. Por ello, los autores actualizan un anterior metanálisis sobre este tema con los nuevos ensayos publicados.

Tras realizar una búsqueda de los estudios en inglés, se seleccionaron los ensayos clínicos, los ensayos de casos y controles, los de cohortes o los estudios transversales en los que se evaluarán la asociación entre las caídas y 9 clases de fármacos (antihipertensivos, diuréticos, betabloqueantes, sedantes e hipnóticos, neurolépticos y antipsicóticos, antidepresivos, benzodiazepinas, narcóticos y AINE). La variable principal fue la incidencia de caídas. Se utilizaron los métodos bayesianos para el estudio estadístico y se calcularon los odds ratio bayesianos (OR) y los intervalos de credibilidad del 95% (ICr 95%).

Se seleccionaron 22 estudios, con 79.081 pacientes, no hubo ningún ensayo clínico, 10 eran de cohortes, 5 de casos y controles y 7 eran estudios transversales. Los odds ratios ajustados fueron para los antihipertensivos OR=1,2 (ICr95% 1,01-1,50), diuréticos OR=1,07 (ICr95% 1,01-1,14), betabloqueantes OR=1,01 (ICr95% 0,86-1,17), sedantes e hipnóticos OR=1,47 (ICr95% 1,35-1,62), neurolépticos y antipsicóticos OR=1,59 (ICr95% 1,37-1,83), antidepresivos OR=1,68 (ICr95% 1,47-1,91), benzodiazepinas OR=1,57 (ICr95% 1,43-1,72), narcóticos OR=0,96 (ICr95% 0,78-1,18) y AINE OR=1,21 (ICr95% 1,01-1,44).

Cuando se seleccionaron los estudios de mejor calidad metodológica se vio que había una relación entre las caídas y la prescripción en ancianos de sedantes e hipnóticos, neurolépticos y antipsicóticos, antidepresivos, benzodiazepinas y AINE.

trece

Uso de antidepresivos e incidencia de morbilidad cardiovascular y mortalidad en mujeres posmenopáusicas en el *Women's Health Initiative Study*

Smoller JW et al. Arch Intern Med 2009;169:2128-2139 (inglés)

Los antidepresivos son fármacos muy prescritos y su efecto sobre la morbilidad cardiovascular y la mortalidad no está clara. Se utilizó la cohorte prospectiva del estudio *Women's Health Initiative* (WHI) formada por 136.293 mujeres posmenopáusicas. Se seleccionaron las mujeres que no tomaban antidepresivos al inicio del estudio y que tuvieron al menos una visita de control. Las 5.496 mujeres con un nuevo tratamiento antidepresivo, y que tuvieron algún episodio cardiovascular o que fallecieron, se compararon con las que no habían recibido tratamiento antidepresivo. La media de seguimiento fue de 5,9 años.

Los antidepresivos no se asociaron con un incremento de la morbilidad cardiovascular global. Tanto los antidepresivos tricíclicos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) se asociaron con un incremento de la mortalidad total, HR frente a placebo de 1,67 (IC95% 1,33-2,09) y 1,32 (IC95% 1,10-1,59) respectivamente. Con los ISRS se observó un incremento en la incidencia de ACV hemorrágico [HR=2,12 (IC95% 1,10-4,07)] y del ACV fatal [HR=2,10 (IC95% 1,15-3,81)].

Los autores concluyen que los antidepresivos tricíclicos y los ISRS se asociaron con un incremento de la mortalidad, y los ISRS también con el ACV hemorrágico y con el fatal. Estos datos se deben evaluar junto a la mejora de la calidad de vida y al incremento de la morbilidad cardiovascular y de la mortalidad en las personas con depresión no tratadas.

LOCOMOTOR

catorce

Opioides transdérmicos u orales para el tratamiento de las artrosis de la rodilla o la cadera

Nüesch E et al. *Cochrane Database of systematic reviews* 2009: Issue 4 (inglés)

La artrosis es una de las principales causas de dolor e incapacidad en los ancianos. Se ha postulado que los opioides pueden ser una opción en caso de dolor severo o de intolerancia de otros analgésicos. Sin embargo, los datos sobre su eficacia y seguridad son contradictorios.

En esta revisión sistemática se seleccionaron los ensayos controlados aleatorizados y quasi-aleatorizados, que compararon el uso de opioides mayores orales o transdérmicos frente a placebo o al no tratamiento, en pacientes con artrosis de rodilla o de cadera.

Se incluyeron 10 ensayos (2.268 pacientes), 3 de fentanilo transdérmico, 4 de oxicodona, 2 de oxihidromorfina, 1 de morfina y 3 de codeína. Se evaluó cual fue el incremento de la capacidad funcional o la disminución del dolor, medidos en unas escalas de 0 a 10, y la incidencia de efectos adversos.

Los opioides disminuyeron más el dolor que el grupo placebo; diferencia de medias estandarizada -0,36 [IC 95% (de -0,47 al -0,26)] y mejoró la capacidad funcional; diferencia de medias estandarizada -0,33 [IC 95% (de -0,45 al -0,21)]. No se encontraron diferencias en función de la potencia del opioide, tipo, dosis diaria, duración del tratamiento, calidad de los ensayos o fuente de financiación. Los efectos adversos totales fueron más frecuentes en el grupo tratado con opioides [RR=1,55 IC 95% (1,41-1,70)], así como los abandonos por efectos adversos [RR=4,05 IC 95% (3,06-13,56)].

Los autores concluyeron que los moderados o pequeños efectos beneficiosos de los opioides son superados por el importante incremento de los efectos adversos. Por ello, no se deben utilizar estos opioides en las artrosis, incluso, aunque el dolor sea muy intenso.

METODOLOGÍA / CONFLICTOS DE INTERÉS

quince

Retractación. Tratamiento combinado de ARA-II e IECA en enfermedad renal no diabética: el estudio COOPERATE

Editores del Lancet. *The Lancet* 2009;374:1126 (inglés)

El estudio COOPERATE, publicado en enero de 2003 parecía demostrar que la combinación de un ARA-II (losartán) y un IECA (trandolapril) retardaba la progresión de la enfermedad renal en pacientes no diabéticos. Sin embargo a raíz de un metanálisis se empezó a poner en tela de juicio los resultados del estudio COOPERATE. Se examinaron los registros médicos originales del estudio y se observaron varias irregularidades en el consentimiento de los pacientes y en la realización del doble ciego del estudio.

El comité que trataba de verificar la veracidad de los datos concluyó que no podía probar la autenticidad de los datos presentados en el estudio. Ante tal engaño, los editores de la revista *The Lancet*, se han visto obligados a realizar una retractación del artículo publicado, quedando anulados sus resultados para la comunidad científica.

dieciséis

Publicación de los resultados de seguridad de los ensayos clínicos

Pitrou I et al. *Arch Intern Med.* 2009; 169(19): 1756-1761 (inglés)

Normalmente en las publicaciones de los ensayos clínicos se hace énfasis en los resultados de eficacia, especialmente si son estadísticamente significativos. La poca información sobre efectos adversos puede llevar a malas interpretaciones o a conclusiones inadecuadas sobre las intervenciones evaluadas.

Se realizó una búsqueda en *Medline* de los ensayos aleatorizados publicados desde el 1 de enero de 2006 hasta el 1 de enero de 2007 en 6 revistas médicas con alto índice de impacto. Se mencionaron los efectos adversos en el 88,7% de las 133 publicaciones. No se facilitó información sobre efectos adversos graves o suspensión del tratamiento debido a los efectos adversos en el 27,1% y 47,4% de los artículos respectivamente. Se observó una publicación parcial los datos de seguridad en 43 artículos (32,3%). En 17 ensayos se describieron exclusivamente de los efectos adversos más comunes; en 16 estudios sólo se mencionaron los efectos graves; en 5 casos sólo los efectos estadísticamente significativos y, en otros 5 trabajos, se observaron varios de estos motivos de mala información. La población incluida en los análisis de seguridad se mencionó con claridad en el 65,5% de los artículos.

Estos resultados remarcan la necesidad de mejorar la publicación de los resultados de seguridad de los ensayos clínicos. A pesar de la extensión de la declaración CONSORT sobre datos de seguridad, deberían hacerse más esfuerzos en para describir las reacciones adversas con más precisión y normalizar la forma de informar estas reacciones.

diecisiete

Efectos adversos en los ensayos clínicos. Mal estudiados, restringidos, distorsionados y silenciados

Ioannidis J. Arch Intern Med. 2009; 169(19): 1737-1739 (inglés)

Este editorial hace referencia al trabajo anteriormente resumido, a la vez que aborda más ampliamente el problema de la falta de información sobre los efectos adversos de medicamentos en los ensayos clínicos. Expone varias situaciones que suelen darse en el diseño y ejecución de los ensayos clínicos y que condicionan una publicación sesgada o insuficiente de los aspectos negativos del uso de fármacos:

- El diseño del estudio menosprecia o ignora el apartado de “efectos adversos”.
- La recogida de datos de seguridad se realiza con poco rigor.
- Ausencia de publicación de efectos adversos.
- Publicación restringida de los efectos adversos.
- Publicación distorsionada de los aspectos de seguridad en los ensayos y en la literatura que acompaña al estudio como editoriales, revisiones, guías de práctica clínica, etc.
- Ocultamiento de los efectos adversos.

En ocasiones la excusa para esta falta de información suele ser la limitación de espacio en las revistas para publicar los artículos. Sin embargo, ahora se puede colgar material suplementario en las versiones web de las revistas, por lo que esta razón no es válida para restringir la información de efectos adversos.

Frecuentemente la distorsión de los datos suele estar relacionado con la existencia de conflictos de interés y la voluntad de ocultar riesgos preocupantes. Esta distorsión no sólo ocurre en los ensayos sino que se traslada a las editoriales, revisiones, guías de práctica clínica. Incluso puede producirse una campaña orquestada para ocultar los efectos adversos como en el caso del Vioxx® (rofecoxib) o del Neurontin® (gabapentina).

En un entorno donde los beneficios clínicos de los medicamentos suelen ser pequeños, el programa de desarrollo de ensayos clínicos debería redefinirse por completo para alcanzar un mayor entendimiento de los daños ocasionados por los medicamentos.

dieciocho

Complicaciones para obtener datos sobre el oseltamivir

Cohen D. BMJ 2009;339:1342-7 (inglés)

El Dr. Hayashi de Japón advirtió que, en la revisión de la fundación Cochrane sobre la eficacia del oseltamivir (Tamiflú®) en la prevención de las complicaciones de la gripe, no se había realizado el metanálisis de los ensayos disponibles, sino que aceptaron de forma acrítica los resultados de otro metanálisis publicado por Kaiser. En este trabajo se concluyó que el oseltamivir reducía un 61% los ingresos hospitalarios y un 67% las complicaciones (neumonía, sinusitis, bronquitis). La fundación Cochrane reconoció este fallo e intentó hacer su propio metanálisis. Se encontró con que los datos publicados no eran suficientes para realizarlo.

Pidieron información al Dr. Kaiser, pero resultó que no tenía tener los datos del estudio en el que figuraba como autor principal. De forma paralela, la revista *British Medical Journal* y la televisión británica BBC iniciaron una investigación sobre los datos de eficacia y seguridad del oseltamivir. Se entrevistaron con los responsables del laboratorio Roche, propietario del oseltamivir, pero estos responsables se negaron sistemáticamente a facilitar los datos de los ensayos realizados. En su lugar, facilitaron datos de estudios observacionales. La revista BMJ encargó a los Dres Freemantle y Calvert el análisis de esta información. Concluyeron que no hay evidencia de que el oseltamivir tenga ningún tipo de efecto beneficioso. Curiosamente, ante la misma evidencia científica, la EMEA afirma que el oseltamivir reduce las complicaciones de la gripe mientras que la FDA dice que no las reduce.

Por otro lado, dos ex empleados de la compañía Adis International, facilitaron información escrita al BMJ declarando que Roche contrató a su empresa para que realizaran artículos científicos con datos que facilitó el laboratorio, que fueron publicados en las revistas JAMA y Lancet. Se dio la consigna de que había que dar dos mensajes fundamentales: magnificar el problema sanitario de la gripe y afirmar que la solución a la situación era el Tamiflu® (oseltamivir).

Se puede leer más información respecto a este asunto en esta dirección: [BMJ 2009;339:b5351](#)

diecinueve

Necesidad de obtener evidencia a través de estudios grandes aleatorizados sin dar un énfasis excesivo a ensayos pequeños, metanálisis o análisis de subgrupos

Hennekens C.H, and DeMets D. JAMA 2009;302(21): 2361-2 (inglés)

Los ensayos aleatorizados diseñados con una muestra y duración adecuados son la mejor estrategia para determinar el efecto terapéutico de los fármacos. Pero hay ocasiones en las que se utilizan resultados de metanálisis que no tienen una duración adecuada (ej. cuando se trata de comprobar hipótesis sobre episodios cardiovasculares). Los resultados que se obtienen de esta forma se deberían considerar útiles para formular hipótesis y no para probarlas.

La calidad y utilidad de cualquier metanálisis depende de la calidad y comparabilidad de los datos de los ensayos que lo forman. En particular, cuando se combinan ensayos, éstos deberían tener una alta adherencia y un seguimiento adecuado, realizando comparaciones razonables de fármacos, dosis y objetivos. También deberían ser similares las características de los participantes y la magnitud del efecto de cada ensayo, para que la combinación no de lugar a estimaciones distorsionadas. Para interpretar análisis de subgrupos a partir de ensayos aleatorizados, al igual que como ocurre con los metanálisis, hay que tener en cuenta que las precauciones necesarias para comparar subgrupos definidos a priori por las características basales de la población son mucho menores que las necesarias para comparar subgrupos en base a variables que han aparecido después de la aleatorización. Además, existe un problema mayor que son las variables de confusión: no se distribuyen igual entre los sub-

grupos definidos después de aleatorizar. El análisis de subgrupos definido a posteriori a partir de información acumulada pos-aleatorización, solo puede utilizarse para formular hipótesis y no para producir evidencia necesaria para testar hipótesis.

Por ello, tanto los metanálisis como los análisis de subgrupos, al reducir el papel del azar, pueden introducir sesgos y confusión.

PEDIATRÍA

veinte

Efecto de la administración profiláctica de paracetamol a la vez que la vacunación sobre las reacciones febriles y la respuesta inmunológica en niños: dos ensayos controlados, aleatorizados y abiertos

Prymula R et al. *Lancet* 2009;374:1339-50 (inglés)

Se realizaron dos ensayos consecutivos (vacunación primaria y recuerdo), en la República Checa, para valorar el efecto de la administración profiláctica de paracetamol durante la vacunación sobre las reacciones febriles y la respuesta inmunológica en niños. Participaron en los estudios 459 niños sanos, que fueron asignados de forma aleatoria a recibir profilaxis con 3 dosis de paracetamol las primeras 24 horas (n=226) o a no recibir profilaxis (n=233), después de la vacunación conjunta frente a pneumococo, difteria, tétanos, tos ferina, hepatitis B, polio y rotavirus. El objetivo principal era la reducción de la reacción febril en el total de la cohorte vacunada. El objetivo secundario fue la valoración de la inmunogenicidad.

En ambos grupos la aparición de fiebre mayor de 39,5°C fue rara, después de la primera dosis: 1 de 226 participantes del grupo del paracetamol frente a 3 de 233 en el grupo sin profilaxis. Tras la revacunación: 3 de 178 frente a 2 de 172. El porcentaje de niños con una temperatura de 38°C o más fue significativamente más bajo en el grupo del paracetamol (42% tras la primera dosis y 36% tras la revacunación) frente al grupo sin profilaxis (66% tras la primera dosis y 58% tras la revacunación). Las concentraciones medias geométricas de anticuerpos fueron significativamente menores en el grupo del paracetamol respecto al grupo sin profilaxis para todos los serotipos de la vacuna del neumococo, proteína D, antipoliribosil-ribitol fosfato, antidifteria, antitétanos y antipertactin. Después de la revacunación en el grupo de paracetamol los anticuerpos permanecieron bajos de antitétanos, proteína D y todos los serotipos del neumococo excepto 19F.

Los autores concluyen que aunque las reacciones febriles disminuyen significativamente, la administración profiláctica de fármacos antipiréticos durante la vacunación no debería ser recomendada de forma rutinaria ya que disminuye la respuesta frente a varias vacunas.

veintiuno

Riesgo cardiometabólico de los antipsicóticos de segunda generación durante su primera utilización en niños y adolescentes

Correl CU et al. JAMA 2009;302:1765-1773 (inglés)

El objetivo de este estudio (SATIETY) era investigar la asociación de los antipsicóticos de segunda generación con la composición corporal y los parámetros metabólicos en pacientes sin exposición previa a antipsicóticos. Se seleccionaron 338 pacientes con edades comprendidas entre los 4 y los 19 años. De estos, 272 tuvieron al menos una valoración y 205 completaron el estudio. El 47,8% de los pacientes tenían un trastorno del espectro del estado de ánimo, el 30,1% del espectro esquizofrénico y 22,1% del espectro de conducta agresiva. La intervención era el tratamiento durante 12 semanas con alguno de los siguientes fármacos: aripiprazol, olanzapina, quetiapina o risperidona. Las variables principales fueron: ganancia de peso y los cambios en lípidos y en parámetros metabólicos.

Después de una mediana de tratamiento de 10,8 semanas, el incremento de peso con la olanzapina (n=45) fue de 8,5 kg (IC95%: 7,4 a 9,7), con la quetiapina (n= 36) de 6,1 kg (IC95%: 4,9 a 7,2), con la risperidona (n=135) de 5,6 kg (IC95%: 4,8 a 5,9) y con el aripiprazol (n=41) 4,4 kg (IC95%: 3,7 a 5,2) comparado con el mínimo cambio de peso (0,2 kg, IC95%: -1,0 a 1,4) de los pacientes no tratados (n=15). Con la olanzapina y la quetiapina se produjeron incrementos significativos en el colesterol total, en los triglicéridos, en el colesterol no-HDL y en el cociente triglicéridos/c-HDL. Con la risperidona se produjo un incremento significativo de los triglicéridos.

La utilización de antipsicóticos de segunda generación estaba asociada con un incremento significativo del peso. Los cambios metabólicos diferían entre los cuatro antipsicóticos.

veintidós

Corticoides intranasales en niños de 4-11 años con otitis media bilateral persistente con efusión en atención primaria: ensayo controlado con placebo, aleatorizado y doble ciego

Willianson I et al. BMJ 2010;340;b4984 (inglés)

El objetivo de este estudio era determinar la efectividad clínica de los corticoides intranasales en niños con otitis media bilateral con efusión. Se incluyó a 217 niños de entre 4-11 años con historia de otitis media y con diagnóstico confirmado de otitis media bilateral con efusión. Los niños se distribuyeron de forma aleatoria para recibir un spray de furoato de mometasona 50 mcg o placebo una vez al día en cada fosa nasal durante tres meses. La variable principal fue el porcentaje de niños curados de la otitis media bilateral con efusión.

Al mes se curaron en uno o ambos oídos el 41% (39/96) de los niños del grupo con corticoides y el 45% (44/98) de los niños con placebo (diferencia de 4,3%, IC95%: -9,3 a

18,1). El riesgo relativo ajustado al mes fue de 0,97 (IC95%: 0,74 a 1,26). A los tres meses se habían curado el 58% de los niños con corticoides y el 52% de los del placebo (riesgo relativo 1,23, IC95%: 0,84 a 1,80). No se encontraron diferencias en los síntomas diarios entre los grupos y no se comunicaron efectos adversos significativos.

Los autores concluyen que los corticoides tópicos es improbable que sean un tratamiento eficaz en la otitis media con efusión. Se producen altas tasas de resolución natural a los 1-3 meses.

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

Antonio López

848429006

alopezan@cfnavarra.es

Javier Garjón

848429052

jgarjonp@cfnavarra.es

Javier Gorricho

848429054

jgorricm@cfnavarra.es

