

# índice

## CARDIOVASCULAR / DIABETES

1. Efecto de la nateglinida sobre la incidencia de diabetes y episodios cardiovasculares 03
2. Estatinas y riesgo de incidencia de diabetes: metanálisis de ensayos de estatinas 03
3. Resultados renales con diferentes combinaciones a dosis fijas de antihipertensivos en pacientes hipertensos de alto riesgo cardiovascular (ACCOMPLISH): análisis secundario de un ensayo aleatorizado 04
4. Infarto de miocardio e ictus asociados a diversos antihipertensivos combinados con diuréticos: estudio casos y controles poblacional 05
5. Consumo de sal, ictus y enfermedad cardiovascular: metanálisis de ensayos prospectivos 05
6. Obesidad infantil, otros factores de riesgo cardiovascular y muerte prematura 06
7. Efectos de la reducción de la sal en la dieta sobre la futura enfermedad cardiovascular 06
8. Optimización del tratamiento con estatinas en la prevención primaria de la enfermedad coronaria 07
9. Concentración de proteína c-reactiva y riesgo de enfermedad coronaria, ictus y mortalidad: un metanálisis de datos individuales 08
10. Asociación entre una puntuación de riesgo genético basada en la literatura y eventos cardiovasculares en mujeres 08

## GERIATRÍA

11. Ginko biloba para la prevención del deterioro cognitivo en personas mayores 10

## LOCOMOTOR

12. Pregabalina para el dolor neuropático en pacientes con VIH. Un ensayo aleatorizado, doble ciego controlado con placebo 11
13. Prescripción de opiodes en el dolor crónico y sobredosificación. Estudio de cohorte 11
14. Análisis conjunto con datos individuales de 65.000 pacientes de siete grandes ensayos de vitamina D y fracturas en EEUU y Europa 12



# índice

## METODOLOGÍA / CONFLICTOS DE INTERÉS

- 15.** De la medicina basada en la evidencia a la medicina basada en el marketing: evidencia de los documentos internos de la industria 13
- 16.** Apoyo de la industria farmacéutica y educación de los médicos residentes 13
- 17.** Comparación de varios modelos predictivos de fracturas en ancianas. ¿Más es mejor? 14

## SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

- 18.** Efectos de los antidepresivos y gravedad de la depresión 15

## CARDIOVASCULAR / DIABETES

## uno

**Efecto de la nateglinida sobre la incidencia de diabetes y episodios cardiovasculares**

The NAVIGATOR Study Group. *N Engl J Med*, DOI: 10.1056/NEJMoa1001122)

Se desconoce la capacidad de los secretagogos para reducir el riesgo de diabetes o episodios cardiovasculares en pacientes con intolerancia a la glucosa. Se realizó un ensayo clínico doble ciego sobre 9.306 pacientes con intolerancia a la glucosa y con enfermedad cardiovascular o factores de riesgo. Se les aleatorizó a recibir nateglinida (hasta 60 mg/8 h) o placebo en un diseño factorial 2 x 2 en el que también recibían valsartán o placebo. Todos los pacientes participaron, además, en un programa de modificación de hábitos de vida.

Se siguió a los pacientes durante 5 años y se evaluaron tres variables principales:

- Desarrollo de diabetes
- Muerte de origen cardiovascular o infarto de miocardio no fatal o ictus no fatal u hospitalización por insuficiencia cardiaca
- Variable combinada anterior a la que se incluía hospitalización por angina inestable o revascularización arterial

La nateglinida no fue eficaz respecto al placebo en la reducción de la incidencia de diabetes (36% frente a 34%, respectivamente; HR = 1,07 (1,00-1,15)). Los resultados en la variable combinada sencilla fueron 7,9% frente a 8,3%; HR = 0,94 (0,82-1,09). Los resultados en la variable combinada ampliada fueron: 14,2% frente a 15,2%; HR = 0,93 (0,83-1,03). Por otro lado, la nateglinida incrementó el riesgo de hipoglucemia.

El tratamiento de pacientes con intolerancia a la glucosa con nateglinida durante 5 años no presentó ningún beneficio en la disminución del riesgo de diabetes ni en las variables combinadas de episodios cardiovasculares. Por el contrario, aumentó el riesgo de hipoglucemia.

## dos

**Estatinas y riesgo de incidencia de diabetes: metanálisis de ensayos de estatinas**

Sattar N et al. *The Lancet* 2010;375:735-742 (inglés)

Los ensayos de estatinas han mostrado hallazgos polémicos en cuanto al riesgo de desarrollo de diabetes mellitus en pacientes que tomaban estos medicamentos. Este metanálisis pretende establecer con datos de ensayos publicados y no publicados si existe esta relación o no.

Se analizaron todos los ensayos clínicos registrados desde el año 1994 al 2009. Se incluyeron los ensayos con 1000 pacientes o más con idéntico seguimiento en los dos grupos y con una duración de al menos 1 año. Se excluyeron los ensayos en pacientes que necesitaban hemodiálisis o que habían sido trasplantados.

Se incluyeron 13 ensayos clínicos con 91.140 pacientes, de los cuales 4.278 desarrollaron diabetes durante un seguimiento medio de 4 años. El grupo de estatinas se relacionó con un incremento del 9% de diabetes incidente [OR=1,09 (1,02-1,17)], con una pequeña heterogeneidad ( $I^2=11\%$ ) entre los ensayos. La meta-regresión mostró que el riesgo de desarrollo de diabetes con estatinas fue mayor en ensayos con pacientes de más edad, sin que el IMC o el cambio en el c-LDL influyeran de manera significativa en la variación del riesgo. Por cada 255 pacientes tratados con estatinas se generó un caso de diabetes.

Los autores concluyen que el tratamiento con estatinas incrementa ligeramente el riesgo de diabetes, que es bajo en términos absolutos, especialmente cuando se compara con la reducción del riesgo coronario. La práctica clínica en pacientes con riesgo cardiovascular moderado o alto o con enfermedad cardiovascular no debería modificarse en función de estos resultados.

## tres

### **Resultados renales con diferentes combinaciones a dosis fijas de antihipertensivos en pacientes hipertensos de alto riesgo cardiovascular (ACCOMPLISH): análisis secundario de un ensayo aleatorizado**

Bakris GL et al. *The Lancet* 2010; doi: 10.1016/S0140-6736(09)62100-0 (inglés)

El estudio ACCOMPLISH mostró que la terapia inicial con benazepril + amlodipino fue superior a la terapia de benazepril + hidroclorotiazida a la hora de reducir la morbilidad cardiovascular. Este análisis pretende medir los efectos de estas combinaciones en la progresión de la enfermedad renal.

El estudio ACCOMPLISH era un estudio de 11.506 pacientes con hipertensión de alto riesgo cardiovascular que fueron aleatorizados a recibir benazepril + amlodipino o benazepril + hidroclorotiazida. La progresión de la enfermedad renal se definió como el doblado de la concentración de creatinina sérica o enfermedad final renal (diálisis o filtración  $<15$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>).

El análisis fue por intención de tratar. Hubo un 2,0% de episodios de progresión de enfermedad renal en el grupo de benazeprilo + amlodipino frente a un 3,7% en grupo de benazepril + HCTZ [HR=0,52 (0,41-0,65)]. El edema periférico fue significativamente mayor en el grupo benazepril + amlodipino (33,7%) que en el grupo benazepril + HCTZ (16%).

Los autores concluyen que el tratamiento antihipertensivo inicial de benazeprilo + amlodipino debería ser de elección antes que el de benazepril + HCTZ ya que disminuye la progresión de nefropatía.

*En el mismo número aparece un editorial al respecto cuestionando las conclusiones del estudio.*

## cuatro

### **Infarto de miocardio e ictus asociados a diversos antihipertensivos combinados con diuréticos: estudio casos y controles poblacional**

Boger-Megiddo I et al. *BMJ* 2010; 340:c103.  
doi:10.1136 (inglés)

El objetivo de este estudio fue examinar la asociación entre la incidencia de infarto de miocardio e ictus y dos tipos de antihipertensivos utilizados habitualmente. El estudio se diseñó como un estudio de casos y controles poblacional. Los casos fueron 353 hipertensos tratados, de edad entre 30-79 años, y que habían sufrido un primer infarto fatal o no fatal o ictus entre 1989 y 2005. Los controles fueron 952 hipertensos. Se excluyeron aquellos individuos con insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, diabetes o enfermedad renal crónica. Se consideraron tres de las combinaciones de dos fármacos más utilizadas: diuréticos + beta bloqueantes, diuréticos + calcio antagonista y diuréticos + IECA o ARA II. La variable principal fue infarto de miocardio o ictus.

Utilizando como referencia los pacientes que tomaban diurético + beta bloqueante, los que utilizaban diurético + calcio antagonista tenían mayor riesgo de infarto de miocardio (OR ajustada = 1,98 (IC 95% = 1,37-2,87), pero no de ictus, OR ajustada = 1,02 (IC 95% = 0,63-1,64). Para los que tomaban diuréticos + IECA o ARA II, el riesgo de infarto y de ictus fue ligeramente menor que en los de referencia, pero sin diferencias significativas: OR de infarto = 0,76 (IC 95% = 0,52-1,11) y OR de ictus = 0,71 (IC 95% = 0,46-1,10).

La conclusión de los autores es que en los pacientes hipertensos, los diuréticos combinados a calcioantagonistas se asociaron con un mayor riesgo de infarto que otras combinaciones de antihipertensivos con diuréticos.

## cinco

### **Consumo de sal, ictus y enfermedad cardiovascular: metanálisis de ensayos prospectivos**

Strazzullo P et al. *BMJ* 2009;339:b4567 (inglés)

Para valorar la relación entre la cantidad habitual de sal consumida y el ictus o la enfermedad cardiovascular se realizó una revisión sistemática y un metanálisis de estudios prospectivos publicados entre 1966 y 2008.

Se seleccionaron 13 estudios con 177.025 pacientes (periodo de seguimiento de 3,5-19 años) y 11.000 episodios vasculares. El mayor consumo de sal se relacionó con el mayor riesgo de ictus (riesgo relativo [RR] 1,23 IC 95%: 1,06 a 1,43) y de enfermedad cardiovascular (RR 1,14 IC 95%: 0,99 a 1,32). Para el riesgo cardiovascular, el análisis de sensibilidad mostró que la eliminación de un ensayo conducía a un RR de 1,17 (1,02 a 1,34). La asociación observada fue mayor cuanto mayor era la diferencia en el consumo de sodio y más largo era el periodo de seguimiento.

Los autores concluyen que un consumo alto de sal se asocia a un mayor riesgo de ictus y de enfermedad cardio-

vascular. Debido a la imprecisión en la medida del consumo de sal es probable que el tamaño de estos efectos esté subestimado. Estos resultados apoyan el papel de la reducción del consumo de sal en la dieta en la prevención de la enfermedad cardiovascular. La diferencia en 5 g de consumo de sal al día se asocia con un 23% de diferencia en la frecuencia de ictus y en un 17% de diferencia en la enfermedad cardiovascular.

## seis

### Obesidad infantil, otros factores de riesgo cardiovascular y muerte prematura

Franks PW et al. *N Engl J Med* 2010;362:485-93 (inglés)

Se realizó un estudio en una cohorte de 4.857 de niños indios americanos (edad media 11,3 años) que habían nacido entre 1945 y 1984 para conocer si los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular durante la infancia influían sobre la mortalidad en la edad adulta. Se valoró si el índice de masa corporal (IMC), la tolerancia a la glucosa, la tensión arterial y los niveles de colesterol precedían la muerte prematura. Los factores de riesgo se estandarizaron por edad y sexo. Se utilizó el modelo de riesgos proporcionales para valorar si cada factor de riesgo estaba asociado con el tiempo hasta el fallecimiento ocurrido antes de los 55 años. Los modelos se ajustaban por edad, sexo, cohorte de nacimiento y por tribu.

Se produjeron 116 muertes (3,4% de la cohorte) durante un periodo de seguimiento medio de 23,9 años. La mortalidad entre los niños con el mayor IMC era el doble respecto a los de que tenían el menor IMC (proporción de la tasa de incidencia [IRR] 2,30; IC 95%: 1,46 a 3,62). La mortalidad entre los niños con la mayor intolerancia a la glucosa era un 76% mayor respecto a los de que tenían la menor intolerancia a la glucosa (IRR 1,73; IC 95%: 1,09 a 2,74). No se vieron diferencias significativas entre la mortalidad y el colesterol o la tensión arterial sistólica o diastólica. La hipertensión en la infancia se asoció de forma significativa con la muerte prematura (IRR 1,57; IC 95%: 1,10 a 2,24).

La obesidad, la intolerancia a la glucosa y la hipertensión durante la infancia estaban fuertemente asociadas con el incremento de muerte prematura no accidental en esta población. Por contra, la hipercolesterolemia en la infancia no fue un factor pronóstico de muerte prematura.

## siete

### Efectos de la reducción de la sal en la dieta sobre la futura enfermedad cardiovascular

Bibbins-Domingo K. *N Engl J Med* 2010;362:590-9 (inglés)

En EEUU la dieta tiene un alto contenido en sal, proveniente la mayor parte de los alimentos procesados. La reducción de la sal en la dieta es una importante diana para mejorar la salud pública. Se utilizó el *Coronary Heart Disease Policy Model* para cuantificar los beneficios potencialmente detectables que se obtendrían con reducciones de la sal en la dieta de 3 g (1200 mg de sodio) o más.

Las reducciones de 3 g de sal en la dieta se prevé que reduzcan en EEUU el número anual de nuevos casos de enfermedad cardiovascular en 60.000-120.000, de ictus en 32.000-66.000, de infarto de miocardio en 54.000-99.000 y del número anual de muertes en 44.000-92.000. Todos los segmentos de la población se beneficiarían. Las mujeres se beneficiarían especialmente en la reducción de ictus, los adultos mayores en la reducción de los episodios cardiovasculares y los adultos jóvenes en menores tasas de mortalidad.

Los beneficios cardiovasculares de la reducción del consumo de sal son equivalentes en la población general a los que se consiguen con las reducciones en el consumo de tabaco, la obesidad y el colesterol. Una intervención diseñada para reducir el consumo de sal en 3 g al día ahorraría entre 194.000 y 392.000 años de vida ajustados por calidad y entre 10 y 24 millones de dólares en costes anuales para el cuidado de la salud. Una intervención así sería coste-efectiva incluso si solo se llevase a cabo una reducción modesta de 1 g al día de forma gradual entre los años 2010 y 2019, y sería más coste-efectiva que utilizar medicación para bajar la tensión arterial en todas las personas hipertensas.

## ocho

### Optimización del tratamiento con estatinas en la prevención primaria de la enfermedad coronaria

Hayward RA et al. *Ann Intern Med* 2010; 152: 69-77 (inglés)

Aunque generalmente se aconseja realizar un tratamiento con estatinas en función de las cifras de colesterol, con el objetivo de conseguir unas determinadas cifras “tratamiento por cifras objetivo”, algunos autores recomiendan utilizar dosis fijas de estatinas en aquellos pacientes con un riesgo coronario (RCV) alto, que se pueden beneficiar claramente de las estatinas: “tratamiento a medida”.

Para evaluar cuál de estos enfoques puede ser el mejor, se realizó un modelo simulado, de los efectos a nivel poblacional, de ambas pautas de tratamiento. El cálculo de la eficacia de los tratamientos se extrapolaron de los datos de los ensayos de las estatinas de 1994 a 2009. La población objetivo fue la de los EEUU con edades comprendidas entre 30 y 75 años sin antecedentes de patología coronaria. Como “tratamiento a medida” se eligió simvastatina de 40 mg, si el RCV era entre 5 y 15% a 5 años, y atorvastatina 40 mg si el RCV era mayor de 15%. En el grupo de “tratamiento por cifras objetivo” se incrementaban las dosis de estatinas hasta conseguir las cifras objetivos que aparecen en los criterios del NCEP III (*National Cholesterol Education Program*). La variable principal fueron los años de vida ajustados por calidad (AVAC).

La aplicación de cualquiera de los 2 modelos a la población americana supondría que unos 15 millones de personas iniciarán un tratamiento con estatinas. El modelo “tratamiento a medida” conseguiría 570.000 AVAC más, en 5 años, que el modelo de “tratamiento por cifras objetivo” y trataría un menor número de pacientes con dosis altas de estatinas, evitando la mayor incidencia de efectos adversos y de costes.

Los autores concluyen que el “tratamiento a medida” es una estrategia que previene un mayor número de episo-

dios coronarios y trata un menor número de personas con dosis altas de estatinas frente al “tratamiento por cifras objetivo”. Los resultados fueron robustos incluso cogiendo los supuestos más favorables a la estrategia de tratar con cifras objetivo.

## nueve

### **Concentración de proteína c-reactiva y riesgo de enfermedad coronaria, ictus y mortalidad: un metanálisis de datos individuales**

Emerging Risk Factors Collaboration. *Lancet* 2010; 375: 132-40 (inglés)

La proteína C-reactiva (PCR) es un marcador sensible y dinámico de inflamación. Su concentración puede incrementarse hasta 10.000 veces durante la respuesta aguda a la infección grave o al daño tisular. Sin embargo, para conocer si es un mediador de la enfermedad vascular, es necesario examinar en qué medida es independiente de los factores de riesgo convencionales. Aquí se estudió la independencia, especificidad, magnitud y forma de las asociaciones entre concentraciones de PCR y resultados vasculares y no vasculares. Se hizo un metanálisis de los datos individuales de 54 estudios prospectivos con 160.309 pacientes sin antecedentes de enfermedad vascular (1,31 millones de pacientes-año, 27.769 eventos).

Los resultados fueron que la concentración de PCR estaba asociada a los factores de riesgo convencionales, a otros marcadores de inflamación y también al riesgo de enfermedad vascular isquémica y a la mortalidad no vascular. La razón de riesgo (RR) por tener una concentración de PCR tres veces mayor ajustando por los factores de riesgo convencionales era de 1,37 (IC95% 1,27 a 1,48) para enfermedad coronaria, 1,27 (1,15 a 1,40) para ictus isquémico, 1,55 (1,37 a 1,76) para mortalidad vascular y 1,54 (1,40 a 1,68) para mortalidad no vascular. Si se ajustaba además por concentración de fibrinógeno, estas razones de riesgo se reducían. Se concluye que la concentración de PCR tiene una asociación continua con el riesgo de enfermedad coronaria, ictus isquémico, mortalidad vascular y mortalidad por varios cánceres y enfermedad pulmonar de aproximadamente la misma magnitud.

La relevancia de la PCR en estas patologías no está clara y su asociación con la enfermedad vascular isquémica depende considerablemente de los factores de riesgo convencionales y de otros marcadores de inflamación.

## diez

### **Asociación entre una puntuación de riesgo genético basada en la literatura y eventos cardiovasculares en mujeres**

Paynter NP, et al. *JAMA*. 2010;303(7):631-637 (inglés)

Aunque se han identificado muchos marcadores genéticos asociados con enfermedad cardiovascular, su efecto agregado más allá de los factores convencionales no se conoce, especialmente en mujeres. El objetivo de este estudio era comprobar la capacidad predictiva de una puntuación de riesgo genético para la enfermedad cardiovascular. Para ello se usó la cohorte de 19.313 muje-



res blancas, inicialmente sanas, del *Women's Genome Health Study*, con una mediana de seguimiento de 12,3 años.

Se construyeron dos puntuaciones de riesgo genético con datos del catálogo del *National Human Genome Research Institute's*. Una, usando los 101 polimorfismos de único nucleótido que se asociaban con enfermedad cardiovascular o sus factores de riesgo; la otra usando los 12 asociados con enfermedad cardiovascular. Se midió la incidencia de infarto de miocardio, ictus, revascularización arterial y muerte de causa cardiovascular.

Ocurrieron 777 eventos (199 infartos de miocardio, 203 ictus, 312 revascularizaciones y 63 muertes de causa cardiovascular). Ajustando sólo por edad, el hazard ratio (HR) de enfermedad cardiovascular era de 1,02 por alelo (1,00 a 1,03) en la puntuación con 101 polimorfismos y HR/alelo= 1,05 (1,01 a 1,09) para la de 12 polimorfismos. Sin embargo, al ajustar por los factores de riesgo convencionales, no se asoció con enfermedad cardiovascular [HR/alelo= 1,00 (0,99 a 1,01) y HR/alelo= 1,04 (1,00 a 1,07) respectivamente]. La puntuación de riesgo genético no mejoraba la discriminación o la reclasificación si se añadía a los factores de las tablas de la ATP III y de Frammingan. Por el contrario, los antecedentes familiares permanecían significativamente asociados con la enfermedad cardiovascular en los modelos multivariantes.

Se concluye que si se ajustaba por los factores de riesgo convencionales, la puntuación de riesgo genético no se asociaba significativamente con la incidencia de enfermedad cardiovascular.

## GERIATRÍA

## once

**Ginko biloba para la prevención del deterioro cognitivo en personas mayores**

Snitz B et al. JAMA 2009;302 (24): 2663-70 (inglés)

El objetivo de este estudio fue resolver las dudas que actualmente existen respecto al tratamiento con *G. biloba* en el deterioro cognitivo en personas mayores. Para ello se diseñó un ensayo aleatorio doble ciego de 3.069 participantes de edad entre 72 y 96 años, seguidos en 6 centros médicos de Estados Unidos, entre 2000 y 2008, con una media de seguimiento de 6,1 años. La dosis utilizada fue de 120 mg/12 h. El extracto de *G. biloba* se administró a 1.545 personas y 1.524 recibieron placebo. El resultado principal fue los cambios observados en tres escalas: test Minimental modificado (3MSE), subescala de enfermedad de Alzheimer (ADAS-Cog) y en los dominios neuropsicológicos de memoria, atención, construcción visual-espacial, lenguaje y funciones ejecutivas, todas ellas basadas en sumas de valores Z de tests individuales.

No hubo diferencia entre el *G. Biloba* y el placebo en el descenso anual de los valores Z en ninguno de los dominios, incluidos “memoria”: 0,043 (0,034-0,051) frente a 0,041 (0,032-0,050); “atención”: 0,043 (0,037-0,050) frente a 0,048 (0,041-0,054); las “habilidades espacio-visuales”: 0,107 (0,097-0,117) frente a 0,118 (0,108-0,128); el “lenguaje”: 0,045 (0,037-0,054) frente a 0,041 (0,033-0,048) y “funciones ejecutivas”: 0,092 (0,086-0,099) frente a 0,089 (0,082-0,096).

Tampoco hubo diferencias significativas entre grupos de tratamiento en los valores de cambio registrados en las escalas 3MSE y ADAS-Cog. No se observaron diferencias entre *G. Biloba* y placebo cuando se hacía el análisis según edad, sexo, raza, educación o estado cognitivo basal.

Los autores concluyen que, comparado con placebo el uso de *G. biloba* 120 mg /12 h no se traduce en menos deterioro cognitivo en pacientes ancianos con un estado cognitivo normal o ligeramente deteriorado.

## LOCOMOTOR

## doce

**Pregabalina para el dolor neuropático en pacientes con VIH. Un ensayo aleatorizado, doble ciego controlado con placebo**

Simpson DM et al. *Neurology* 2010;74:413-420 (inglés)

En este ensayo aleatorizado, doble ciego con placebo, se evaluó la seguridad, eficacia y tolerabilidad de la pregabalina en el tratamiento del dolor neuropático asociado al VIH. Se aleatorizaron 302 pacientes con VIH y dolor neuropático de más de tres meses de duración a recibir pregabalina o placebo durante 14 semanas. El 82% de los pacientes eran varones y la media de edad fue de 47 años.

Durante las dos primeras semanas se ajustó la dosis de pregabalina, comenzando con 150 mg/día y aumentando hasta un máximo de 600 mg/día y después se continuó durante 12 semanas más. La variable principal fue la disminución de la media de la puntuación del dolor en una escala analógica de 11 puntos.

A las 14 semanas no hubo diferencias en entre los dos grupos en la variable principal, disminución de  $-2,88$  con pregabalina frente a  $-2,63$  con placebo ( $p=0,394$ ). Los autores concluyeron que la pregabalina no fue superior al placebo en el tratamiento del dolor neuropático asociado al VIH.

## trece

**Prescripción de opiodes en el dolor crónico y sobredosificación. Estudio de cohorte**

Dunn KM et al. *Annals of Internal Medicine* 2010; 152:85-92 (inglés)

El tratamiento del dolor crónico no canceroso con opiodes a largo plazo está aumentando en la práctica habitual. Al mismo tiempo, han aumentado las tasas de sobredosificación fatal por opiodes. Se desconoce la relación que existe entre estos dos hechos. Para ello, se realizó este estudio de cohorte. Se diseñó un modelo proporcional de Cox para estimar el riesgo de sobredosificación como una función de la dosis media diaria de opiode (morfina equivalente) recibida en el momento de la sobredosis.

Se seleccionaron 9.940 personas que se siguieron durante 42 meses. Se incluyeron pacientes que no habían tenido una prescripción de opiodes en los 6 meses anteriores y que se les había prescrito 3 o más opiodes en los primeros 90 días de un episodio de dolor crónico no canceroso. La variable fue la dosis media diaria de opiode recibida en los 90 días. Los casos de sobredosis fatal y no fatal se obtuvieron a través de los códigos diagnósticos de los pacientes ambulatorios y hospitalizados y de los certificados de defunción. Se identificaron 51 sobredosis relacionadas con opiodes, que incluyeron 6 muertes.

Comparado con los pacientes que recibían 1-20 mg/d de opiode (0,2% tasa anual de sobredosis), los pacientes que tomaban 50-99 mg/d tenían un 3,7 veces más de riesgo de sobredosis (IC 95% = 1,5-9,5), con una tasa anual de sobredosis del 0,7%. Los pacientes que tomaban 100mg/d

o más tenían un 8,9 veces más de riesgo de sobredosis (IC 95% = 4,0-19,7) y una tasa de sobredosis anual de 1,8%. Las limitaciones que señalan los autores es que el mayor riesgo de sobredosis en los pacientes que toman mayores dosis puede deberse a diferencias entre los pacientes y a utilizar los fármacos de forma distinta a como se les prescribieron. Otra limitación es el bajo número de sobredosis que ocurrieron.

La conclusión de los autores es que los pacientes que reciben dosis más altas de opiodes tienen un riesgo mayor de sobredosis, lo que implica que estos pacientes deban tener una supervisión estrecha.

*El artículo se acompaña de un editorial en el que señala que con los datos no ajustados la mayoría de las sobredosis ocurren en pacientes diagnosticados de depresión o de abuso de drogas o que toman hipnóticos.* La forma de evitar estas sobredosificaciones será el seguimiento cuidadoso, la dosificación razonable y una reevaluación continua de los beneficios de estos fármacos potencialmente peligrosos.

## catorce

### **Análisis conjunto con datos individuales de 65.000 pacientes de siete grandes ensayos de vitamina D y fracturas en EEUU y europa**

DIPART Group. BMJ 2010;340:b5463 (inglés)

Aunque existen datos que apoyan el uso de vitamina D para la prevención de fracturas en ancianos, no está claro qué dosis se necesita y si hay que asociarla con suplementos diarios de calcio. Se realizó un metanálisis de datos individuales de pacientes para identificar las características que influyen en la eficacia frente a las fracturas de la vitamina D y la influencia de los regímenes de dosificación y de la administración conjunta de calcio. Se buscaron ensayos clínicos que tuvieran al menos una rama con vitamina D, fracturas como resultado y 1000 ó más participantes.

Se encontraron once ensayos de los que en siete se pudieron obtener datos individuales de pacientes con un total de 68 517 participantes (edad media 69,9 años, rango de 47 a 107, un 14,7% de hombres). Se encontró para vitamina D con calcio una reducción del riesgo de fractura (HR=0,92 IC95% 0,86 a 0,99), que no llegó a ser significativa para la fractura de cadera (HR=0,84; 0,70 a 1,01).

La reducción del riesgo de fractura de cadera fue significativa para la dosis de 10 µg (400 UI) con calcio (HR=0,74; 0,60 a 0,91), pero no para la de 20 µg (800 UI) con calcio (HR=1,30; 0,88 a 1,92). No se encontró que la vitamina D sola a dosis de 10 µg o 20 µg tuviera efectos significativos en la reducción del riesgo de fracturas.

No se vio que los antecedentes de fracturas, la edad, el sexo, o la terapia hormonal sustitutiva modificaran el efecto de la vitamina D. Se concluye que la vitamina D sola a dosis de 10 ó 20 µg no es efectiva en prevenir fracturas y, en cambio sí lo es asociada con calcio.

## METODOLOGÍA/CONFLICTOS DE INTERÉS

## quince

### De la medicina basada en la evidencia a la medicina basada en el marketing: evidencia de los documentos internos de la industria

Spielmanns GI et al. *Bioethical Inquiry* DOI 10.1007/s11673-010-9208-8

Mientras que se han generado muchas expectativas en la medicina basada en la evidencia, los documentos internos de la industria farmacéutica sugieren que la evidencia disponible al público puede no ser representativa de los datos reales que avalan a sus productos.

La industria farmacéutica y sus compañías de comunicación asociadas reconocen que la literatura médica sirve fundamentalmente a sus intereses de marketing. Algunas de las herramientas que han surgido para que las revistas estén al servicio de las redes de ventas de los laboratorios son la omisión o maquillaje de los datos negativos de los medicamentos y la autoría fantasma, es decir, el ocultamiento de la identidad de los autores reales de los artículos, que son firmados por líderes de opinión que no tienen conocimiento ni control real de los contenidos de los mismos. Para maximizar sus beneficios, también se promociona el tratamiento farmacológico de enfermedades inexistentes o de situaciones clínicas en las que no hay evidencia suficiente para instaurar dichos tratamientos.

Otro aspecto utilizado por la industria es la segmentación del mercado de los médicos. Se clasifica a los facultativos según su tendencia a utilizar más o menos fácilmente los nuevos medicamentos. Se distinguen dos perfiles favorables a la industria farmacéutica: los médicos que desean incorporar rápidamente nuevos tratamientos (*high flyers*) y los que son fieles seguidores de las guías de práctica clínica y las recomendaciones (*rule bound doctors*). Las estrategias de marketing se dirigen a estos dos tipos de médico, ya que son los más rentables para los laboratorios.

La medicina basada en la evidencia es un ideal noble, pero la realidad actual es que vivimos en una medicina basada en el marketing. En el artículo los autores aportan información de casos concretos en los que se descubre la estrategia promocional de distintos medicamentos.

## dieciséis

### Apoyo de la industria farmacéutica y educación de los médicos residentes

Loertscher LL, et al. *Arch Intern Med* 2010;170(4):356-362

La asociación de directores de programa de formación en medicina interna de EEUU entrevistaron a 381 directores de programa entre 2006 y 2007. Se obtuvo información sobre el apoyo recibido por parte de la industria farmacéutica a sus programas docentes. La variable principal de medida fue el apoyo económico por parte de los laboratorios. Se recogieron variables demográficas y de resultados de la formación recibida.

Respondieron 236 directores de programa (61,9%), de los cuales 132 (55,9%) admitieron recibir financiación de la industria farmacéutica para su programa. El 72,0% admitieron que no es deseable que la formación esté financiada por los laboratorios. Era menos probable que un programa recibiera financiación de la industria cuando el director del programa mantenía la opinión de que esta práctica no es aceptable ([OR = 0,07 (0,02 – 0,22)]. Los programas realizados en el sur de EEUU estaban más financiados por la industria [OR = 8,45 (1,95-36,57)]. La puntuación académica de los residentes era inversamente proporcional a la aceptación de fondos de la industria para su formación. Cada descenso de un 1% en la puntuación académica se asoció con un incremento del 21% del dinero de la industria: OR = 1,1 (1,07 – 1,36).

Aunque la mayor parte de los directores encontraban que no era deseable que la industria financiara los programas de formación, más de la mitad de ellos reconocieron que aceptaban dinero de los laboratorios. Cuanto menor era la financiación de la industria, los residentes obtenían mejores calificaciones académicas.

## diecisiete

### Comparación de varios modelos predictivos de fracturas en ancianas. ¿Más es mejor?

Ensrud KE et al. Arch Intern Med 2009;169:2087-2094 (inglés)

Recientemente se han publicado las tablas FRAX, que utilizan diversos factores clínicos, con o sin densitometrías (DMO) para calcular el riesgo de fracturas. Sin embargo, no se sabe si estos modelos aportan algo frente a otros modelos más sencillos (más parsimoniosos).

Para evaluarlo se utilizó un estudio de cohortes prospectivo con 6.252 mujeres mayores de 65 años (72 años de media), que comenzó entre 1986 y 1988. Este estudio disponía de los datos para aplicar las tablas de FRAX y otros modelos más parsimoniosos. Se midió la incidencia de fracturas de cadera, fracturas osteoporóticas importantes (cadera, vertebrales con clínica, de muñeca y húmero) y todas las fracturas durante un periodo de 10 años. Para comparar los diferentes modelos se utilizaron las áreas bajo la curva (AUC).

No hubo diferencias entre las AUC entre el modelo obtenido con la edad y la DMO con el modelo FRAX que incluía la DMO ni en las fracturas de cadera, ni en las fracturas osteoporóticas importantes ni en las fracturas totales. Tampoco hubo diferencias entre las AUC obtenidas con la edad y los antecedentes de fracturas con el modelo FRAX sin DMO en ninguna de las tres variables.

Los autores concluyen que los modelos que incluyen la edad y la DMO sólo, o el que incluye la edad y los antecedentes de fracturas obtienen resultados similares al modelo FRAX. Esto se observa tanto en el riesgo de fractura de cadera, como en las fracturas osteoporóticas importantes, como en las fracturas totales.

## SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

# dieciocho

## Efectos de los antidepresivos y gravedad de la depresión

Fournier JC et al. JAMA 2010;303(1):47-53 (inglés)

Los antidepresivos representan el mejor tratamiento establecido para la depresión mayor aunque hay poca evidencia de que tengan un efecto farmacológico específico para los pacientes con depresión menos grave, más allá de un efecto placebo. Para estimar el beneficio de los antidepresivos en pacientes diagnosticados de depresión con un amplio rango de gravedad de los síntomas, se seleccionaron ensayos aleatorizados y controlados frente a placebo de antidepresivos aprobados por la FDA para el tratamiento de la depresión mayor y menor. Se incluyeron los estudios si sus autores proporcionaban los datos originales, si se trataba de pacientes ambulatorios, si incluían la comparación del fármacos frente a placebo durante al menos 6 semanas y si utilizaban la escala de Hamilton.

Se incluyeron 6 estudios (718 pacientes). Los resultados fueron que las diferencias entre medicamento y placebo variaban de forma importante según la gravedad basal de los síntomas. Entre los pacientes con una puntuación en la escala de Hamilton por debajo de 23 (depresión muy grave, Hamilton  $\geq$  23), la diferencia entre fármaco y placebo se estimó en menos de 0,20 (definición estandar de un efecto pequeño). La superioridad de los fármacos frente a placebo aumenta al aumentar la gravedad basal de la depresión y la diferencia del efecto llega al 0,5 (umbral definido por el NICE como de significación clínica) a partir de una puntuación de la escala de Hamilton  $\geq$  25.

La conclusión del estudio es que los beneficios de los antidepresivos comparados con placebo aumentan con la gravedad de los síntomas de la depresión y pueden ser, como media, mínimos o inexistentes en pacientes con síntomas leves o moderados. Para pacientes con depresión muy grave, los beneficios de la medicación frente a placebo son claros.

## 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)

