

índice

CARDIOVASCULAR / DIABETES

1. Efectos no esperados de las estatinas en hombres y mujeres en Inglaterra y Gales: estudio de cohortes en base poblacional utilizando la base de datos QResearch 03
2. Riesgo cardiovascular a largo plazo en pacientes con diabetes tipo 2, comparado con los pacientes sin diabetes y con un primer infarto de miocardio. Estudio de cohorte en base poblacional en el sur de Europa 03
3. Efectos de bajar la homocisteína con ácido fólico y vitamina B₁₂ frente a placebo en mortalidad y morbilidad grave en supervivientes de infarto de miocardio: un ensayo clínico 04
4. Reevaluando la rosiglitazona. Un metanálisis actualizado del riesgo de infarto de miocardio y mortalidad cardiovascular 05
5. Tratamiento a largo plazo con metformina en pacientes con diabetes tipo 2 y riesgo de deficiencia de vitamina B₁₂: ensayo aleatorizado controlado con placebo 05
6. Riesgo cardiovascular específico asociado a los AINE en individuos sanos 06
7. Cepillado de dientes, inflamación y riesgo de enfermedad cardiovascular: resultados de una encuesta escocesa de salud 07

GERIATRÍA

8. Una dosis alta anual de vitamina D y la incidencia de caídas y fracturas en mujeres mayores. Un ensayo aleatorizado y controlado 08
9. Asociación entre obesidad en adultos de edad media y avanzada y riesgo de diabetes en la ancianidad 08
10. Incontinencia en mujeres mayores 09

HÁBITOS DE VIDA / SALUD PÚBLICA / SEGURIDAD

11. Arroz blanco, arroz integral y riesgo de diabetes tipo 2 en hombres y mujeres americanos 10

LOCOMOTOR

12. Celecoxib frente a diclofenaco con omeprazol en pacientes con artrosis y artritis reumatoide. El ensayo CONDOR 11
13. Efecto de la glucosamina sobre la incapacidad por dolor en pacientes con lumbalgia crónica y artrosis lumbar degenerativa 11
14. Esquema de riesgo compartido en esclerosis múltiple: resultados de dos años de un estudio de cohorte con comparador histórico 12



índice

METODOLOGÍA / CONFLICTOS DE INTERÉS

- 15.** Publicación e interpretación de ensayos clínicos con resultados no significativos en su variable principal 14
- 16.** Experiencias de los trabajadores de los laboratorios farmacéuticos que denuncian de fraude a sus propias compañías 14

RESPIRATORIO

- 17.** Los betabloqueantes podrían reducir la mortalidad y el riesgo de exacerbaciones en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica 16

VARIOS

- 18.** Efecto de la prescripción de antibióticos en atención primaria en las tasas de cepas resistentes en los pacientes: revisión sistemática y metanálisis 17
- 19.** Cómo ha contenido Nueva Zelanda el gasto farmacéutico 17

CARDIOVASCULAR / DIABETES

uno

Efectos no esperados de las estatinas en hombres y mujeres en Inglaterra y Gales: estudio de cohortes en base poblacional utilizando la base de datos QResearch

Hippisley-Cox J. *BMJ* 2010;340:c2197 DOI: 10.1136 (inglés)

El objetivo del trabajo es cuantificar los efectos no esperados (beneficiosos o adversos) de las estatinas en función del tipo, dosis y duración de uso. Para ello se diseñó un estudio de cohortes utilizando una base de datos de 368 médicos generales de Inglaterra y Gales. En esta base de datos se incluyeron 2.004.692 pacientes de 30-84 años de los cuales el 10,7% eran nuevos usuarios de estatinas. El 70,7% tomaba simvastatina, el 22,3% atorvastatina, el 3,6% pravastatina, el 1,9% rosuvastatina y el 1,4% fluvastatina.

Los principales efectos adversos fueron miopatía moderada o grave (1,96 casos por cada 10.000 personas/año en hombres), insuficiencia renal aguda (2,45 casos por cada 10.000 personas/año), disfunción hepática moderada o grave (17,37 casos por cada 10.000 personas/año en hombres) y cataratas (47,45 casos por cada 10.000 personas/año en mujeres). Los efectos adversos fueron similares en todas las estatinas excepto para la disfunción hepática donde el mayor riesgo fue para fluvastatina de forma significativa.

Por otra parte, las estatinas previenen la enfermedad cardiovascular. En mujeres con un riesgo cardiovascular del 20%, el NNT a 5 años era de 37 (27-64). Los NNH para los diferentes efectos adversos eran: insuficiencia renal grave 434 (284-783), miopatía moderada o grave 259 (186-375), disfunción hepática grave 136 (109-175) y cataratas 33 (28-38). El único efecto beneficioso de las estatinas, al margen de su beneficio cardiovascular, fue la disminución de cáncer de esófago, NNT a 5 años de 1.266 (850-3.460).

No se objetivó ningún beneficio ni perjuicio en enfermedad de Parkinson, artritis reumatoide, tromboembolismo venoso, demencia, fracturas osteoporóticas, cáncer gástrico, de colon, de estómago, de mama o de próstata. En el mismo número aparece un editorial titulado: *Sopesar los efectos esperados e inesperados de las estatinas*.

dos

Riesgo cardiovascular a largo plazo en pacientes con diabetes tipo 2, comparado con los pacientes sin diabetes y con un primer infarto de miocardio. Estudio de cohorte en base poblacional en el sur de Europa

Cano JF et al. *Diabetes Care* 2010. Publicado on line 8 junio 2010 (inglés)

El objetivo de este estudio era determinar si el riesgo cardiovascular a largo plazo difiere entre los pacientes con diabetes tipo 2 y los pacientes con un primer infarto de miocardio en una región mediterránea, ajustando por el tratamiento, duración de la diabetes y el control glucémico. Pa-

ra ello, se diseñó un estudio de cohortes de 10 años de seguimiento con un total de 4.410 pacientes de 30-74 años: 2.260 con diabetes tipo 2 sin enfermedad coronaria y 2.150 primeros infartos sin diabetes recogidos en 10 hospitales. Se compararon la incidencia de enfermedad coronaria y la mortalidad cardiovascular en los dos grupos de pacientes.

Los HR de la incidencia de enfermedad coronaria y de mortalidad cardiovascular fueron significativamente menores, tanto en hombres como en mujeres diabéticas que en los pacientes infartados: [HR=0,54 (0,45-0,66)] y [0,28 (0,21-0,37)] para la enfermedad coronaria y [HR=0,26 (0,19-0,36)] y [0,16 (0,10-0,26)] para la mortalidad. También se objetivaron diferencias clínicamente significativas en los pacientes diabéticos tras ajustar por tratamiento duración de la diabetes y control glucémico, en el riesgo entre diabéticos y postinfartados.

Los autores concluyen que, según estos datos, no se justifica la pretendida equivalencia de riesgo entre la diabetes tipo 2 y el paciente infartado.

tres

Efectos de bajar la homocisteína con ácido fólico y vitamina B₁₂ frente a placebo en mortalidad y morbilidad grave en supervivientes de infarto de miocardio: un ensayo clínico

SEARCH Collaborative Group. JAMA 2010;303(24): 2486-94 (inglés)

Los niveles plasmáticos de homocisteína se asocian con enfermedad cardiovascular, pero no está claro si la relación es causal. Se llevó a cabo un ensayo clínico doble ciego para evaluar los efectos de reducir los niveles de homocisteína con ácido fólico y vitamina B₁₂. Se incluyeron 12 064 supervivientes de infarto de miocardio en el Reino Unido entre 1998 y 2008. Se les asignó a un tratamiento con 2 mg de ácido fólico más 1 mg de vitamina B₁₂ o placebo.

La variable principal de resultado era el primer evento vascular grave que incluía eventos coronarios graves (muerte de causa coronaria, infarto de miocardio o revascularización coronaria), ictus o revascularización no coronaria. Los resultados fueron que los niveles de homocisteína se redujeron una media del 28% en los pacientes con vitaminas respecto a los del placebo.

Tras un seguimiento medio de 6,7 años, sufrieron un evento vascular grave el 25,5% de los pacientes con ácido fólico y vitamina B₁₂, frente al 24,8% de los pacientes con placebo (RR= 1,04 IC95% 0,97 a 1,13), no encontrándose diferencias ni en eventos coronarios graves, ni en ictus ni en revascularización no coronaria. Tampoco se encontraron diferencias en mortalidad de causa vascular, en mortalidad no vascular ni en incidencia de cáncer.

Se concluye que reducciones substanciales y mantenidas de los niveles plasmáticos de homocisteína mediante suplementos de ácido fólico y vitamina B₁₂ no tienen efectos beneficiosos en resultados vasculares pero tampoco se asocian a efectos adversos ni a incidencia de cáncer.

cuatro

Reevaluando la rosiglitazona. Un metanálisis actualizado del riesgo de infarto de miocardio y mortalidad cardiovascular

Nissen SE et al. Arch Intern Med 2010; 170(14):
1191-1201 (inglés)

Persiste la controversia sobre los efectos de la rosiglitazona sobre el riesgo de infarto de miocardio y la mortalidad de origen cardiovascular, tres años después de que un metanálisis sembrase dudas respecto al uso de este medicamento. Este nuevo metanálisis tiene por objeto revisar sistemáticamente los efectos del fármaco en el infarto de miocardio y mortalidad, tanto de origen cardiovascular como total.

Se realizó una búsqueda en Medline, en la página web de la FDA y en el registro de ensayos clínicos de GSK hasta febrero de 2010. Se incluyeron todos los ensayos clínicos que publicaron datos de efectos adversos cardiovasculares y que tenían una duración mínima de 24 semanas.

La rosiglitazona incrementa el riesgo de infarto de manera estadísticamente significativa [OR = 1,28 (1,02-1,63)], aunque no la mortalidad cardiovascular [OR = 1,03 (0,78-1,36)] ni la total [OR = 0,98 (0,82-1,17)]. La exclusión del análisis del ensayo RECORD (estudio abierto de no inferioridad) produjo resultados similares aunque con un riesgo más elevado de infarto [OR = 1,39 (1,02-1,89)] y mortalidad cardiovascular [OR = 1,46 (0,92-2,33)]. En un análisis alternativo se permitió la inclusión de estudios sin episodios cardiovasculares y se agruparon según el ratio de aleatorización, obteniéndose resultados similares en el caso de infarto de miocardio [OR = 1,28 (1,01-1,62)] y mortalidad cardiovascular [OR = 0,99 (0,75-1,32)].

Once años después de la introducción de la rosiglitazona, la totalidad de los ensayos clínicos demuestran que produce un aumento de riesgo de infarto de miocardio aunque no de mortalidad cardiovascular o total. La información actual sugiere que la relación beneficio/riesgo es desfavorable para el uso de rosiglitazona.

También hay un editorial sobre este tema en <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMp1008233>

cinco

Tratamiento a largo plazo con metformina en pacientes con diabetes tipo 2 y riesgo de deficiencia de vitamina B₁₂: ensayo aleatorizado controlado con placebo

De Jager J, et al. BMJ 2010;340:c2181 doi:
10.1136 (inglés)

El objetivo de este ensayo fue estudiar el efecto de la metformina en los niveles de vitamina B₁₂, definida como deficiencia (<150 pmol/l) o como baja concentración (150-220 pmol/l) y en los de folato y homocisteína, en pacientes con diabetes tipo 2 en tratamiento con insulina. Para ello se diseñó un ensayo multicéntrico aleatorizado y controlado con placebo. Participaron 390 pacientes diabéticos tipo 2 tratados con insulina. Además, tomaban 850 mg de metformina o placebo tres veces al día durante 4,3 años. La va-

riable principal fue el cambio desde la situación basal de los niveles de vitamina B₁₂, folato y homocisteína, a los 4, 17, 30, 43 y 52 meses. Comparado con placebo, el tratamiento con metformina se asoció con un descenso medio en la concentración de vitamina B₁₂ de -19% (IC 95% de -24% a -14%) y de folato de -5% (IC 95% de -10% a -0,4%) y un aumento de homocisteína de 5% (IC 95% de -1% a 11%).

Después de ajustar por el índice de masa corporal y estado de fumador, se encontró que el efecto de la metformina en las concentraciones de folato fue no significativo. Al final del estudio y comparado con placebo, el riesgo absoluto de deficiencia de vitamina B₁₂ fue 7,2% puntos más alto en el grupo de la metformina, con un NNH de 13,8 (IC 95% = 43,5-8,3) para 4,3 años; el riesgo absoluto de baja concentración de vitamina B₁₂ fue de 11,2% puntos mayor en el grupo de la metformina, con un NNH de 8,9 (IC 95% = 21,7-5,6) en 4,3 años. Estos cambios se acompañaron de aumentos en los niveles de homocisteína.

La conclusión de los autores es que un tratamiento de larga duración con metformina aumenta el riesgo de deficiencia de vitamina B₁₂, con aumentos de las concentraciones de homocisteína. La deficiencia de vitamina B₁₂ es prevenible. Por tanto, estos resultados sugieren que debería considerarse la medición regular de los niveles de B₁₂, durante un tratamiento de larga duración con metformina.

seis

Riesgo cardiovascular específico asociado a los AINE en individuos sanos

Fosbøl EL, et al. *Circ Cardiovasc Qual Outcome* 2010; 3 DOI: 10.1161 (inglés)

Los estudios que evalúan la seguridad de los AINE han ido aumentando en los últimos años. Este estudio evaluó la seguridad de los AINE en una cohorte danesa de individuos sanos, utilizando una base de datos administrativos. Se identificó una cohorte de individuos sin ingresos hospitalarios en los 5 años anteriores a la primera prescripción de AINE y que en los 2 años previos no habían estado tratados con una serie de medicamentos (beta-bloqueantes, digoxina, antianginosos, diuréticos, antagonistas del calcio, IECA o ARA II).

El riesgo de muerte cardiovascular (variable combinada de muerte coronaria o infarto no fatal e ictus fatal y no fatal) asociado con el uso de AINE se estimó mediante un análisis de Cox. La población de ≥ 10 años era de 4.614.807 individuos y de ellos, 2.663.706 (57,8%) tuvo al menos una prescripción de un AINE entre 1997 a 2005. Se excluyeron 1.028.437.

El uso de diclofenaco (AINE no selectivo) y de rofecoxib (selectivo de la COX-2) se asoció con un mayor riesgo, dependiente de la dosis, de muerte cardiovascular (OR=1,91 IC95%=1,62-2,42 y OR=1,66 IC95%=1,06-2,59 respectivamente). El ibuprofeno mostró una tendencia de mayor riesgo de ictus fatal y no fatal (OR=1,29 IC95%=1,02-1,63), mientras que el naproxeno no se asoció con un mayor riesgo cardiovascular (muerte cardiovascular OR=0,84 IC=0,50-1,42).

Las conclusiones de los autores son que los AINE tienen diferentes grados de seguridad cardiovascular que habrá que tener en cuenta a la hora de elegir un tratamiento. En particular, el rofecoxib y el diclofenaco se asociaron con una mayor morbimortalidad cardiovascular, por lo que deberían utilizarse con precaución en la mayoría de los individuos, mientras que el naproxeno muestra un perfil cardiovascular más seguro.

siete

Cepillado de dientes, inflamación y riesgo de enfermedad cardiovascular: resultados de una encuesta escocesa de salud

De Oliveira C, et al. *BMJ* 2010;340 c2451 doi: 10.1136 (inglés)

Se realizó una encuesta de salud en Escocia con 11.869 participantes de 50 años de media (DE 11). La variable principal fue la higiene dental medida como la frecuencia del cepillado de dientes. Las encuestas se unieron de forma prospectiva con los registros de los hospitales. El riesgo de enfermedad cardiovascular o muerte se midió según un modelo de riesgos proporcionales de Cox. La asociación entre higiene dental y marcadores de inflamación y coagulación se evaluó en una submuestra de los participantes (4.830) según un modelo lineal ajustado.

Hubo un total de 555 episodios cardiovasculares en un seguimiento medio de 8,1 años (DE 3,4), de los que 170 tuvieron resultado de muerte. En cerca de 74% de los episodios cardiovasculares, el diagnóstico principal fue enfermedad coronaria. Los participantes que declararon peor higiene dental (nunca / raramente se cepillaban los dientes) tenían un riesgo mayor de episodio de enfermedad cardiovascular (HR = 1,7 (IC95% = 1,3 – 2,3) en un modelo de ajuste total. Tuvieron también una concentración mayor de la proteína C reactiva y del fibrinógeno.

Las conclusiones de los autores son que una higiene dental pobre se asocia con un nivel más alto de enfermedad cardiovascular y mayor concentración de marcadores de inflamación, aunque la causa natural para esta asociación no se ha determinado todavía.

GERIATRÍA

ocho

Una dosis alta anual de vitamina D y la incidencia de caídas y fracturas en mujeres mayores. Un ensayo aleatorizado y controlado

Sanders KM et al. JAMA 2010; 303: 1815-1822 (inglés)

El suplemento diario con vitamina D en pacientes con déficit de la misma ha demostrado disminuir la incidencia de fracturas. En este estudio doble ciego se evaluó la eficacia y seguridad de la administración de una única dosis anual de 500.000 UI de colecalciferol (vitamina D) por vía oral.

Se seleccionaron 2.256 mujeres mayores de 70 años, no institucionalizadas, con un alto riesgo de padecer fracturas y se aleatorizaron a recibir placebo o una dosis única anual de 5000.000 UI de vitamina D en otoño o invierno. La variable principal fueron la incidencia de caídas y la de fracturas, confirmadas radiológicamente.

Hubo 171 fracturas entre las mujeres que recibieron la dosis única anual de vitamina D (4,9 fracturas por cada 100 personas año) frente a 135 en el grupo placebo (3,9 fracturas por cada 100 personas año), RR = 1,26 (IC95% 1,00 – 1,59). También hubo una mayor incidencia de caídas entre las ancianas que recibieron la dosis única anual de vitamina D, 837 mujeres con 2.892 caídas (83,4 por cada 100 personas año) frente a 769 mujeres con 2.512 caídas en el grupo placebo (72,7 por cada 100 personas año), RR = 1,15 (IC95% 1,02 – 1,30).

Los autores concluyen que la administración anual de una alta dosis única oral de vitamina D a mujeres ancianas no institucionalizadas se asoció con un incremento de las caídas y de las fracturas.

En el mismo número hay un editorial. [Suplemento de vitamina D a altas dosis. ¿Una cosa buena en exceso?](#)

nueve

Asociación entre obesidad en adultos de edad media y avanzada y riesgo de diabetes en la ancianidad

Biggs M y col. JAMA 2010; 303 (24), 2504:12 (inglés)

El objetivo del estudio fue determinar la relación entre obesidad, cambios en la misma y riesgo de incidencia de diabetes tipo 2 en adultos mayores de 65 años. Para ello se realizó un estudio de cohorte prospectivo (1989-2007) de 4.193 mujeres y hombres mayores de 65 años incluidos en el Estudio de Salud Cardiovascular. Las medidas de la obesidad se realizaron por métodos de impedancia bioeléctrica y antropometría, y se repitieron a los tres años. La incidencia de diabetes se determinó a través del uso de antidiabéticos orales o niveles de glucosa superiores a 126 mg/dl.

El seguimiento medio fue de 12,4 años (0,9-17,8) y se detectaron 339 casos de diabetes (7,1/1000 personas-año). Al comparar el valor de IMC del quintil superior respecto al inferior, el HR de desarrollo de diabetes tipo 2 fue de 4,3 (2,9-6,5). Si se valora el IMC a los 50 años de edad, se obtiene

un HR = 3,0 (2,0-4,3). Considerando como variable el peso corporal, se observa un HR = 4,2 (2,8-6,4); si la variable era la grasa corporal, HR = 4,0 (2,6-6,0); para el perímetro abdominal, HR = 4,2 (2,8-6,2); para el cociente cintura/cadera, HR = 2,4 (1,6-3,5); para el cociente cintura/altura, HR = 3,8 (2,6-5,5).

Cuando estratificamos por edad, los participantes mayores de 75 años tienen un HR aproximadamente la mitad de los de 65-74 años. Comparando con los participantes de peso estable (± 2 Kg), los que ganaron más peso (≥ 50 años con una ganancia de peso ≥ 9 Kg y los que en la 3ª visita ganaron ≥ 6 Kg) tenían un HR = 2,5 (1,9-4,3) y 2,0 (1,1-3,7), respectivamente. Si se compara a los que aumentaron más de 10 cm el perímetro abdominal respecto a los que lo hicieron 2 cm o menos, el HR = 1,7 (1,1-2,8).

Se observa un incremento del riesgo de diabetes asociado a la obesidad central y periférica, así como a la ganancia de peso en adultos de edad media y mayores de 65 años.

diez

Incontinencia en mujeres mayores

Goode et al. JAMA 2010; 303(21), 2172: 81 (inglés)

La incontinencia urinaria es un síndrome que afecta al menos a 1 de cada 3 mujeres y puede disminuir significativamente su calidad de vida. Se asocia con aislamiento social, fracturas, caídas e ingresos en centros hospitalarios y sociosanitarios. A menudo las pacientes no hablan del tema y, por tanto, no se trata adecuadamente. Por ello, es importante incluir la incontinencia como parte de la revisión de todas las mujeres mayores.

A través de un caso concreto, se destaca el carácter crónico de la incontinencia y se discute la importancia de realizar un diagnóstico correcto del tipo de incontinencia (estrés, urgencia o mixta) para prescribir el tratamiento óptimo.

Se discute la eficacia de los tratamientos según la evidencia científica disponible, incluyendo los ejercicios de suelo pélvico, estrategias para el estrés, estrategias para evitar la urgencia, control de líquidos, medicamentos, óvulos intravaginales, inyección intravesical de toxina botulínica, estimulación del nervio percutáneo tibial neuromodulación sacra y procedimientos quirúrgicos para la incontinencia de estrés.

Se presentan consideraciones especiales para los pacientes con demencia. Los tratamientos de la incontinencia mejoran la satisfacción y la calidad de vida.

once

Arroz blanco, arroz integral y riesgo de diabetes tipo 2 en hombres y mujeres americanos

Sun Qi et al. Arch Inter Med 2010; 170(11): 961-969 (inglés)

Se utilizaron los datos de tres estudios de cohortes prospectivos para ver si existía una relación entre el consumo de arroz blanco o de arroz integral y el riesgo de diabetes tipo 2: el *Health Professionals Follow-up Study* (HPFS), el *Nurses' Health Study* (NHS) I y el *Nurses' Health Study II*. Estas cohortes incluían un total de 39.765 hombres y 157.463 mujeres a los que se pasaron una serie de cuestionarios al comienzo del estudio y después cada dos años para examinar sus estilos de vida y la aparición de enfermedades crónicas.

En el HPFS se documentaron 2.648 nuevos casos de diabetes tipo 2 en 20 años de seguimiento, en el NHS I 5.500 casos en 22 años y en el NHS II 2.359 casos en 14 años. Después del ajuste por edad y otros factores de riesgo, el mayor consumo de arroz blanco (≥ 5 raciones por semana frente a < 1 por mes) se asoció con un mayor riesgo de diabetes tipo 2: riesgo relativo 1,17 (IC 95%: 1,02-1,36). En contraste, el consumo de arroz integral (≥ 2 raciones por semana frente a < 1 por mes) se asoció con un menor riesgo de diabetes tipo 2: riesgo relativo 0,89 (IC 95%: 0,81-0,97).

Los autores estimaron que reemplazar 50 g/día de arroz blanco (no cocido, equivalente a 1/3 de ración por día) por la misma cantidad de arroz integral, se asoció con un 16% (IC95%: 9%-21%) de disminución del riesgo de diabetes. Por otro lado, cuando se sustituyó la misma cantidad por cereales integrales, se observó una disminución del riesgo de diabetes del 36% (IC95%: 30%-42%). Estos datos apoyan la recomendación de que la mayoría de los hidratos de carbono consumidos provengan de cereales integrales para prevenir la diabetes tipo 2.

LOCOMOTOR

doce

Celecoxib frente a diclofenaco con omeprazol en pacientes con artrosis y artritis reumatoide. El ensayo CONDORChan FKL et al. *Lancet* 2010; 376:173-179 (inglés)

Este ensayo pretende comparar el riesgo de episodios gastrointestinales asociados a celecoxib frente a los asociados a diclofenaco de liberación lenta más omeprazol. Para ello se diseñó un ensayo de 6 meses de duración, doble ciego y aleatorizado en pacientes con osteoartritis y artritis reumatoide con alto riesgo gastrointestinal. El ensayo se llevó a cabo en 196 centros de 32 países. Los pacientes eran todos *Helicobacter pylori* negativo tenían más de 60 años o más de 18 años con antecedentes de úlcera gastrointestinal previa. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir 200 mg de celecoxib c/12 h (2.238 pacientes) o diclofenaco 75 mg c/12 h más omeprazol 20 mg c/24 h (2.246 pacientes).

La variable principal fue episodios gastrointestinales tanto de tracto alto como bajo, incluida anemia de relevancia clínica (definida como un descenso de 20 g/l o un descenso en el hematocrito de un 10%). El análisis del ensayo fue por intención de tratar. En cuanto a los resultados, el 0,9% de los pacientes con celecoxib sufrieron la variable principal (20 pacientes) y el 3,8% de pacientes del grupo diclofenaco (81 pacientes) [HR=4,3 (2,6-7)]. La mayor parte de los episodios fueron anemia de relevancia clínica, presumiblemente de origen gastrointestinal. No hubo diferencias en las hemorragias gastroduodenal, perforaciones u obstrucción intestinal.

A diferencia de lo que ocurría en otros ensayos clínicos, la anemia como consecuencia de la sangre oculta era una variable incluida en la variable principal, y este aspecto es determinante para los resultados que se producen en este ensayo, tal y como reconocen los autores. El 6% de los pacientes con celecoxib y el 8% de los pacientes con diclofenaco tuvieron que abandonar el tratamiento por episodios adversos ($p=0,0006$).

Los autores concluyen que los episodios gastrointestinales con celecoxib son menores que con diclofenaco más omeprazol en pacientes con alto riesgo gastrointestinal con artrosis o artritis reumatoide.

trece

Efecto de la glucosamina sobre la incapacidad por dolor en pacientes con lumbalgia crónica y artrosis lumbar degenerativaMChiro PW et al. *JAMA* 2010;304(1):45-52 (inglés)

Se realizó un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, con el objetivo de investigar el efecto de la glucosamina en pacientes con lumbalgia crónica (> 6 meses) y artrosis lumbar degenerativa. En el ensayo participaron 250 pacientes (mayores de 25 años). Los pacientes recibieron 1.500 mg de glucosamina ($n=125$) o placebo ($n=125$) durante 6 meses, haciéndose una valoración del efecto a los 6 meses y al año. La variable principal fue la incapacidad por

dolor medida con el *Roland Morris Disability Questionnaire* (RMDQ).

Al inicio, la puntuación media del RMDQ era de 9,2 (IC 95%: 8,4-10) en el grupo de la glucosamina y 9,7 (IC 95%: 8,9-10,5) en el grupo del placebo ($P= 0,37$). A los 6 meses, la puntuación media del RMDQ fue la misma en los dos grupos (5,0; IC 95%: 4,2-5,8). Al año, la puntuación media fue, en el grupo de la glucosamina, 4,8 (IC 95%: 3,9-5,6) y, en el grupo del placebo, 5,5 (IC 95%: 4,7-6,4). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el cambio entre los grupos ni a los 6 meses ni al año. Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las variables secundarias (dolor en reposo y en actividad y calidad de vida). No hubo diferencias entre los grupos en los efectos adversos comunicados.

Los autores concluyen que, entre los pacientes con lumbalgia crónica y artrosis lumbar degenerativa, 6 meses de tratamiento con glucosamina no da lugar a una reducción de la incapacidad por dolor mayor que el placebo, después de 6 meses de tratamiento y al año de seguimiento.

catorce

Esquema de riesgo compartido en esclerosis múltiple: resultados de dos años de un estudio de cohorte con comparador histórico

Boggild M, et al. *BMJ*. 2009; 339:b4677 (inglés)

En 2002 el instituto británico de excelencia clínica (NICE) publicó una guía sobre el uso de interferones beta y glatirámero para la esclerosis múltiple la cual decía que no se podía recomendar el tratamiento con estos fármacos a los precios vigentes dada la falta de información sobre su eficacia a largo plazo.

Ese mismo año, los departamentos de salud británicos acordaron un “esquema de riesgo compartido” mediante el cual se financiaban estos tratamientos indicados según la guía de la Sociedad de Neurólogos Británicos, a condición de realizar un estudio prospectivo de cohortes de 10 años de seguimiento sobre la progresión de la enfermedad de los pacientes tratados. Si los fármacos no alcanzaban la efectividad prevista, deberían bajar de precio. El comparador fue una cohorte canadiense de 1043 pacientes reclutados entre 1972 y 1984 y cuyo grado de incapacidad se evaluó durante una mediana de 25 años.

En este artículo se presentan los resultados de los dos primeros años de seguimiento. Se incluyeron 4749 pacientes con esclerosis múltiple remitente-recidivante que empezaron el tratamiento con interferón beta o glatirámero entre 2002 y 2005. Los resultados se evaluaban mediante un modelo de progresión de la discapacidad que usaba la escala de incapacidad expandida (EDSS). En el análisis principal, la progresión de la discapacidad fue peor en la cohorte tratada que en la no tratada. El análisis de sensibilidad reveló una considerable incertidumbre.

Los autores opinan que sería prematuro sacar ninguna conclusión sobre el coste-efectividad de los tratamientos de la esclerosis múltiple. A estos resultados ha seguido un animado debate sobre el coste-efectividad de los tratamientos y la validez del modelo empleado:

· Scolding N. El esquema de riesgo compartido de la esclerosis múltiple. *BMJ* 2010; 340: c2882.

- McCabe C, et al. Continuar con el esquema de riesgo compartido de la esclerosis múltiple no está justificado. BMJ 2010;340:c1786.
- Raftery J. El esquema de riesgo compartido de la esclerosis múltiple: un fracaso costoso. BMJ 2010;340:c1672.
- Ebers GC. Las medidas de resultado son defectuosas. BMJ 2010;340:c2693.
- Compston A. El esquema ha beneficiado a los pacientes. BMJ 2010;340:c2707.

METODOLOGÍA / CONFLICTOS DE INTERÉS

quince

Publicación e interpretación de ensayos clínicos con resultados no significativos en su variable principal

Boutron I et al. *JAMA* 2010;303(20):2058-2064 (inglés)

En algunos estudios previos se muestra que la interpretación de los resultados de los ensayos clínicos puede estar tergiversada por los autores. Este trabajo pretende identificar la naturaleza y frecuencia de las presentaciones distorsionadas en ensayos con resultados no significativos en la variable principal (por ejemplo, estrategias específicas para sesgar la presentación de la información, destacar los efectos beneficiosos del grupo experimental cuando no son estadísticamente significativos o distraer al lector para que no se percate de que los resultados son no significativos).

Se realizó una búsqueda en PubMed a través de la estrategia de búsqueda de alta sensibilidad de la Cochrane para identificar los ensayos publicados en diciembre de 2006. Se incluyeron aquellos que tenían grupos paralelos y con resultado no significativo en la variable principal (ej: $p > 0,05$). La selección la realizaron dos investigadores de forma individual e independiente.

De los 616 informes publicados, 72 cumplieron los criterios de inclusión. El título estaba distorsionado en 13 artículos [18% (10,0%-28,9%)]. Los sesgos se identificaron en las secciones de “resultados” y “conclusiones” de los resúmenes en 27 [37,5% (26,4%-49,7%)] y 42 [58,3% (46,1%-69,8%)] de los casos. En 17 casos [23,6% (14,4%-35,1%)], las conclusiones se referían solo a la eficacia del medicamento y no daba información de la seguridad. Se identificaron tergiversaciones de la información en el texto del artículo (secciones de resultados, discusión y conclusiones) en 21 casos [29,2% (19,0%-41,1%)], 31 casos [43,1% (31,4%-55,3%)] y 36 casos [50% (38,0%-62,0%)], respectivamente. Más del 40% de los artículos habían tergiversado al menos dos secciones del texto principal.

En esta muestra representativa de ensayos clínicos con resultados no significativos en la variable principal, la presentación e interpretación de los resultados fue frecuentemente inconsistente con los resultados reales obtenidos.

dieciséis

Experiencias de los trabajadores de los laboratorios farmacéuticos que denuncian de fraude a sus propias compañías

Kesselheim A, et al. *N Engl J Med* 2010; 362(19): 1832-9 (inglés)

La prevención del fraude y la interposición de acciones judiciales son esenciales para reducir el gasto sanitario en EEUU. En la actualidad, el 90% de los juicios por fraude de las compañías farmacéuticas son procesos “*qui tam*”, es decir, casos en los que el denunciante que trabaja dentro de la empresa inicia el proceso en representación del Gobierno.

El denunciante recibe parte del dinero de la multa. Entre 1996 y 2005, los casos “*qui tam*” han generado más de 9.000 millones de dólares en sanciones.

Para realizar este estudio, los responsables de la División Civil del Departamento de Justicia de EEUU ayudaron a los autores del trabajo a identificar 17 procesos “*qui tam*” de casos contra compañías farmacéuticas ocurridos entre enero de 2001 y marzo de 2009. Se identificaron 42 denunciantes y se entrevistaron a 26 (62%) de ellos, preguntándoles por sus motivaciones y experiencia vivida.

Las motivaciones más comúnmente expuestas fueron: integridad personal, altruismo o defensa de la salud pública, sentido de justicia e instinto de supervivencia. Los denunciantes recibieron 3 millones de dólares netos de media cada uno como compensación. Parte de este dinero se empleó en sufragar los costes judiciales. Las cantidades recibidas oscilaron entre 100.000 y 42 millones de dólares.

En el artículo se describen las presiones que recibieron los denunciantes. La mayor parte de ellos tuvieron que cambiar de compañía. El sentimiento general es que la cantidad obtenida es baja si se tiene en cuenta las horas de dedicación al proceso judicial y los trastornos ocasionados a sus carreras profesionales. Del total de 26 denunciantes entrevistados, 22 de ellos siguen pensando que lo que hicieron fue algo importante desde el punto de vista ético, psicológico o espiritual.

RESPIRATORIO

diecisiete

Los betabloqueantes podrían reducir la mortalidad y el riesgo de exacerbaciones en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Rutten FH et al. Arch Intern Med. 2010; 170:880-887 (inglés)

Se ha evitado la utilización betabloqueantes en pacientes con EPOC y enfermedad cardiovascular concomitante por sus posibles efectos adversos a nivel pulmonar. Para evaluar cuál puede ser el efecto sobre la mortalidad y la incidencia de exacerbaciones en pacientes con EPOC de estos fármacos se realizó este estudio.

Se utilizó una cohorte formada por unos 60.000 pacientes, de los cuales 2.230 tenían un diagnóstico de EPOC, edad media 65 años y 53% varones, de 23 cupos de médicos de atención primaria de Holanda. Los datos incluían los diagnósticos, tratamientos y consultas realizadas entre 1.996 y 2.006. La variable principal fue la incidencia de mortalidad y de exacerbaciones en los EPOC con y sin betabloqueantes.

Durante una media de seguimiento de 7,2 años fallecieron 686 pacientes (30,8%) y 1.055 pacientes (47,3%) sufrieron al menos una exacerbación. Al comparar la mortalidad en los pacientes con tratamiento con betabloqueantes frente a los no tratados por medio de una regresión de Cox, dio un *hazard ratio* (HR) ajustado de 0,68 (IC95% 0,63-0,83). Al comparar las exacerbaciones, el HR ajustado fue de 0,71 (IC95% 0,60-0,83). En el estudio de subgrupos se observó que los pacientes con enfermedad cardiovascular concomitante presentaban unos resultados similares a los que no lo tenían.

Los autores concluyeron que el tratamiento con betabloqueantes puede reducir el riesgo de exacerbaciones y aumentar la supervivencia en pacientes con EPOC posiblemente como resultado de sus propiedades protectoras cardiopulmonares.

En el mismo número hay un editorial. [El curioso caso de los betabloqueantes en pacientes con enfermedad obstructiva crónica.](#)

VARIOS

dieciocho

Efecto de la prescripción de antibióticos en atención primaria en las tasas de cepas resistentes en los pacientes: revisión sistemática y metanálisis

Costelloe C et al. BMJ. 2010; 340:c2096 (inglés)

Uno de los problemas crecientes que tienen que afrontar los sistemas de salud es el incremento de las resistencias antibióticas. Se realizó una revisión sistemática para evaluar si la prescripción de un tratamiento antibiótico en atención primaria a un paciente se correlaciona con un subsiguiente incremento en las tasas de resistencias.

Se identificaron 24 estudios (19 estudios observacionales y 5 ensayos clínicos aleatorizados) que evaluaban las tasas de resistencias de los gérmenes aislados antes y después de los tratamientos antibióticos. En los 5 estudios que evaluaron infecciones urinarias (14.348 pacientes) se vio un OR de 2,5 (IC95% 2,1 - 2,9) a los 2 meses del tratamiento y de OR de 1,33 (IC95% 1,2 - 1,5) a los 12 meses. En los 7 estudios que evaluaron infecciones respiratorias (2.605 pacientes) se vio un OR de 2,4 (IC95% 1,4 - 3,9) y de 2,4 (IC 95% 1,3 - 4,5) en los mismos periodos. En los estudios de los que se disponían de datos de la cantidad de antibióticos prescrita se observó una correlación entre una mayor duración y múltiples tratamientos con unas mayores tasas de resistencias.

Los autores concluyeron que la prescripción de un antibiótico en atención primaria para tratar una infección urinaria o respiratoria produce un incremento de las resistencias a esos antibióticos.

diecinueve

Cómo ha contenido Nueva Zelanda el gasto farmacéutico

Cumming J, et al. BMJ. 2010;340:c2441 (inglés)

Nueva Zelanda tiene un sistema sanitario público que financia los medicamentos. En los últimos años los incrementos del gasto farmacéutico han sido menores en Nueva Zelanda que en otros países industrializados. En este artículo se comenta el papel de la agencia neozelandesa de gestión farmacéutica (PHARMAC). Ésta se fundó en 1993 con el objetivo de asegurar los mejores resultados en salud del tratamiento farmacológico en atención primaria con el presupuesto disponible. Actualmente su papel se ha expandido y trabaja para asegurar el uso óptimo de los medicamentos, negocia precios y suministro de algunos medicamentos hospitalarios, gestiona la oferta de fármacos anticancerosos disponibles y la provisión de medicamentos para enfermedades raras.

Una vez que un medicamento es aprobado en Nueva Zelanda, la compañía farmacéutica puede solicitar su financiación pública. PHARMAC decide si se financia, el precio que el gobierno está dispuesto a pagar y las condiciones de acceso. Los criterios son: las necesidades sanitarias del conjunto de la población y las particulares de maoris y pueblos del Pacífico, la disponibilidad y sostenibilidad de los medi-

camentos existentes, los beneficios y riesgos clínicos, el coste-efectividad de cubrir las necesidades sanitarias financiando el medicamento en lugar otros servicios, el impacto presupuestario de los cambios, el coste directo para los usuarios, las prioridades gubernamentales de financiación sanitaria y aquellos otros criterios que se consideren apropiados tras someterlos a consulta. Para las medicinas financiadas con fondos públicos los pacientes generalmente hacen un copago de 1,70 €. Si el precio que la compañía farmacéutica ha puesto es mayor que el que financia el gobierno, el paciente paga la diferencia.

El coste-efectividad es uno de los criterios de PHARMAC pero, como el presupuesto es variable, no hay un umbral predefinido de coste por año de vida ajustado por calidad. En lugar de eso se crea un ranking de medicamentos que pueden ser financiados. Para gestionar el precio de los medicamentos se fomenta la competencia entre proveedores. Se usan precios de referencia por grupo terapéutico, forzando a los proveedores a ajustarse al precio más bajo del grupo si quieren que su medicamento sea financiado. También se impulsa el desarrollo de genéricos llevando a cabo concursos para el suministro exclusivo durante un tiempo limitado.

El sistema ha recibido críticas por erosionar la libertad de comercio, por no financiar determinados medicamentos, por problemas de los pacientes con el intercambio de principios activos y en algunos casos por el uso de un solo proveedor. Sin embargo, en 16 años de funcionamiento del sistema y con varias reformas sanitarias, sólo en dos ocasiones el gobierno ha anulado sus decisiones.

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

