

Actualització en Farmacologia

Joan-Ramon Laporte, Roser Llop, Montserrat Bosch

Fundació Institut Català de Farmacologia. Universitat Autònoma de Barcelona. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

De tot el que s'ha publicat en les principals revistes de medicina i terapèutica en l'any 2008, hem seleccionat com a especialment interessants unes 200 citacions bibliogràfiques. La selecció s'ha fet a través del Sistema d'Informació Essencial en Terapèutica i Salut (SIETES) (www.icf.uab.cat, o bé www.sietes.org) i de les notícies i articles d'interès dels quals, de manera periòdica, ens n'hem fet ressò a través de la web de la Fundació Institut Català de Farmacologia (FICF). Atès que és impossible resumir i comentar tanta informació en unes poques pàgines, hem preferit dedicar aquest informe a una selecció de les novetats relacionades de manera més específica, tot i que no exclusiva, amb efectes indesitjats de medicaments i regulació de la farmacovigilància.

A la web de la FICF, indicada anteriorment, hi trobareu l'informe complet amb totes les citacions, i a la base de dades SIETES hi podeu trobar informació més exhaustiva sobre aquestes i altres qüestions.

Antiepilèptics i suïcidi

L'any 2005, després d'haver rebut notifikacions de suïcidis en pacients que prenen anticonvulsivants, la *Food and Drug Administration* (FDA) va demanar als fabricants d'onze d'aquests fàrmacs que revisessin i enviessin la informació sobre tots els esdeveniments relacionats amb suïcidi que haguessin registrat en els assaigs clínics amb aquests fàrmacs. La revisió d'aquestes dades va durar gairebé tres anys. Es va fer una metanàlisi de 199 assaigs clínics controlats amb placebo sobre 11 antiepilèptics, amb un total de 43.892 participants, dels quals 27.863 havien estat aleatoritzats a l'antiepilèptic¹.

Hi va haver 4 casos de suïcidi entre els tractats amb antiepilèptics i cap en els grups placebo, així com 105 casos de pensament o comportament suïcida amb antiepilèptics, comparat amb 35 amb placebo. El risc d'aquesta darrera variable va ser de gairebé el doble [OR = 1,8 (IC95%, 1,2-2,7)] entre els tractats amb antiepilèptics (0,37%), comparats amb els aleatoritzats a placebo (0,24%). Això correspon a un excés de risc de 2,1 pacients addicionals per cada 1.000 tractats. En els assaigs clínics sobre tractament de l'epilèpsia el risc va ser encara més alt [OR = 3,5 (IC95%, 1,3-12,1)]. El risc va ser màxim una setmana després d'haver iniciat el

tractament, es va mantenir fins al cap de 24 setmanes, i va ser independent del tipus de pacient estudiat (amb epilèpsia, trastorn bipolar, dolor neuropàtic o altres indicacions)².

Un editorial del *New England Journal of Medicine* (NEJM) conclouïa que es tracta d'un efecte modest, però real³. També plantejava la qüestió de la relació benefici/risc segons la indicació per a la qual s'usa cada fàrmac: no és el mateix córrer un risc per suprimir les convulsions en un pacient amb epilèpsia, que per exemple en un pacient amb fibromiàlgia, una de les indicacions (no autoritzades) per a les quals es promou la gabapentina (i ara la pregabalina). L'autor d'aquest editorial també es preguntava com és que l'FDA atribueix un increment del risc de suïcidi a tots els antiepilèptics, inclosos carbamazepina i valproat, per als quals els riscos trobats a assaigs clínics varen ser, respectivament, de 0,65 i 0,72 (vegeu la Figura 1). A més, indicava que no hi ha informació relativa a fenitoïna³.

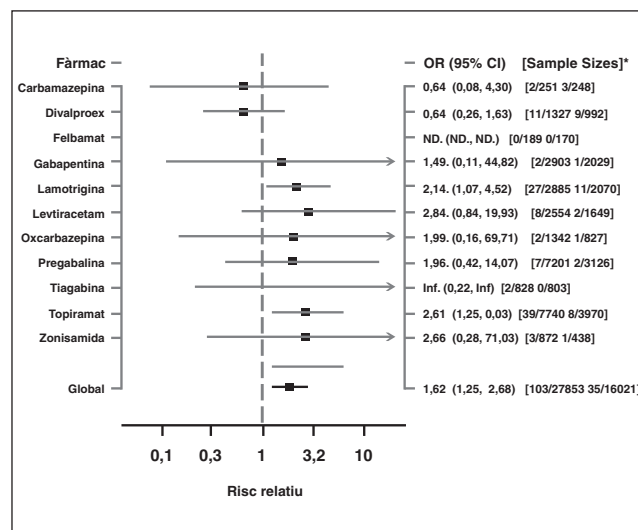


FIGURA 1. Risc relatiu d'ideació suïcida i comportament suïcida en una metanàlisi de 199 assaigs clínics controlats amb placebo amb 11 antiepilèptics, amb un total de 43.892 participants, dels quals 27.863 havien estat aleatoritzats a l'antiepilèptic <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4372b1-01-FDA.pdf>

L'epilèpsia és un mercat limitat. La prevalença de la malaltia és relativament baixa i molts pacients ja estan ben controlats amb el tractament que prenen. A més, el mercat mundial és com a màxim de 2.000 milions de persones, que són les que tenen capacitat adquisitiva per pagar un antiepilèptic a preu de medicament protegit per patent. Per aquests motius, les companyies que han desenvolupat un nou fàrmac antiepilèptic busquen ampliar-ne el mercat amb noves indicacions. Sovint es promou el fàrmac per a indicacions no autoritzades, les quals són sovint malalties "inventades", de nova definició, quadres que fins fa ben poc no eren considerats veritables entitats clíniques. El cas de la promoció de gabapentina (Neurontin®) per Pfizer per a indicacions no autoritzades⁴, per al qual ha pagat una multa de més de 400 milions de \$ als Estats Units⁵, n'és un exemple. Es calcula que als Estats Units un 74% de les prescripcions d'antiepilèptics són per a indicacions no autoritzades⁶. Fa pocs anys, a través de la targeta groga a Catalunya vàrem identificar una sèrie de casos greus de glaucoma i miopia atribuïts a topiramata, gairebé tots ells en pacients que el prenen, per prescripció mèdica, en indicacions no autoritzades; lamentablement, no coneixem dades sobre la proporció de prescripcions en indicacions no autoritzades a Catalunya ni a Espanya⁷.

Per altra banda, ens preguntem per què les notícies sobre sancions per promoció il·legal gairebé sempre vénen dels Estats Units o del Regne Unit, com si a Espanya no hi hagués promoció de medicaments en indicacions no autoritzades.

Psiquiatria: el malestar és convertit en malaltia

Els valors del mercat imposen una necessitat de creixement quantitatiu. La "base científica" d'aquest creixement, que sovint és injustificat, consisteix a inventar malalties i a exagerar les virtuts dels fàrmacs que servirien per guarir-les.

Si no hi ha prou gent malalta, **s'inventen malalties**. La psiquiatria és un dels camps preferits pels inventors de malalties. Els antiepilèptics són promoguts per al "trastorn bipolar" una etiqueta *light* i fàcilment digerible de la malaltia maníaco-depressiva.

El comentari⁸ d'un llibre⁹ ens recorda un cas anèleg. S'hi descriu com la tímidesa va ser convertida en "fòbia social", un dels exemples recents d'invenció o exageració de malalties. Amb la col·laboració de psiquiatres, periodistes i companyies farmacèutiques, la tímidesa –antany considerada una variació normal del caràcter o de la personalitat– va ser incorporada al *Diagnostic and Statistical Manual* (DSM) com a fòbia social o trastorn de personalitat evitadora.

L'any 1917, l'*American Psychiatric Association* reconeixia 59 malalties psiquiàtriques. La introducció del DSM l'any 1952 va incrementar el nombre a 128. L'any 1968 ja n'hi havia 159, el 1980 havien augmentat

a 227, el 1987 fins a 253. Actualment, el DSM-IV conté 347 categories diagnòstiques en psiquiatria. En un article sobre la manipulació de la investigació clínica i del coneixement mèdic per les companyies farmacèutiques, Marcia Angell, antiga directora del NEJM, explica entre altres coses que dels 170 professionals que van contribuir a la 4a edició del DSM de l'*American Psychiatric Association*, 95 tenien relacions financeres amb companyies farmacèutiques; tots els que varen contribuir a les seccions sobre esquizofrènia i depressió tenien aquest tipus de conflicte d'interessos¹⁰.

Apart d'inventar malalties, **s'exageren les virtuts dels fàrmacs** per tractar-les. Una de les maneres com les companyies farmacèutiques distorsionen el veritable valor terapèutic dels seus fàrmacs, en l'època de la "medicina basada en proves", consisteix a publicar preferentment els estudis amb resultats favorables, i a oblidar o fins i tot amagar els que donen resultats dubtosos o fins i tot negatius.

A principi d'any, un article publicat al NEJM advertia de la magnitud del biaix de publicació dels assaigs clínics amb **antidepressius**. De 74 assaigs clínics amb aquests fàrmacs per al tractament de la depressió coneguts per l'FDA, 38 havien donat resultats favorables al fàrmac experimental, 12 resultats dubtosos i 24 resultats negatius. Gairebé tots els favorables havien estat publicats, però gairebé cap dels desfavorables ho havia estat¹¹. Un article publicat uns mesos després, en el qual s'hi descrivien els resultats dels assaigs publicats i dels no publicats amb aquests fàrmacs, comprovava que la seva eficàcia en la majoria de les formes de depressió és molt limitada, i conclouia que, en tot cas, el seu efecte beneficiós seria molt petit, i limitat a alguns pacients molt seleccionats¹². Un comentari a la revista *British Medical Journal* (BMJ) recordava que el biaix de publicació no es limita als assaigs clínics amb antidepressius, tot citant assaigs clínics amb estatines i amb valdecoxib¹³. La revista *Prescrire*, membre de la Societat Internacional de Butlletins Independents (ISDB), recordava resultats de farmacovigilància i de revisió d'assaigs clínics que indiquen que sovint els antidepressius ISRS són causa de reaccions d'agitació, irritabilitat, hostilitat, agressivitat, impulsivitat i violència, sobretot en adolescents¹⁴.

Amb els **antipsicòtics** s'han documentat fets similars. Fa gairebé vint anys es van començar a comercialitzar nous fàrmacs d'aquest grup, qualificats d'**atípics**, que van ser presentats com a gairebé desproveïts d'efectes indesitjats extrapiramidals. Malgrat que les indicacions autoritzades no han canviat molt, i continuen limitant-se bàsicament a malalties psiquiàtriques greus, l'ús d'antipsicòtics ha augmentat de manera espectacular a tot el món. Als Estats Units es calcula que un 60% de les prescripcions d'antipsicòtics són per a indicacions no autoritzades per l'FDA⁶.

Una d'aquestes indicacions és l'ús en gent gran amb demència. L'any 2004, les agències reguladores de medicaments varen advertir del risc d'ictus i augment de la mortalitat en gent gran tractada amb antipsicòtics. Els estudis recents indiquen que el risc d'accident vascular cerebral no es limita als anomenats atípics sinó a tots ells, ni tampoc no es limita als pacients amb demència, sinó a tots els tractats amb aquests fàrmacs¹⁵.

Un estudi, publicat a començaments de 2009, ha advertit que l'allargament de l'interval QT i la mort sobtada d'origen cardíac poden ser produïts tant pels antipsicòtics típics com pels atípics, i tenen relació amb la dosi¹⁶. La incidència d'allargament de l'interval QT, segons els resultats de l'assaig clínic CATIE, seria aproximadament de 3%; la de mort sobtada en pacients tractats amb antipsicòtics seria, segons aquest nou estudi, de 3 per 1.000. Un comentari al NEJM es preguntava com és que s'ha tardat 20 anys a descobrir que aquest risc de mort sobtada és compartit pels antipsicòtics atípics, vist que la seva "seguretat" cardíaca havia estat un dels principals arguments comercials per a la seva promoció¹⁷.

Gairebé al mateix temps, una amplíssima metanàlisi de 150 assaigs clínics comparatius entre antipsicòtics, amb un total de 21.500 pacients, ha posat de manifest que la denominació d'"atípic" atorgada als antipsicòtics d'introducció més recent és injustificada: no hi ha característiques, ni d'eficàcia ni del perfil d'efectes indesitjats, que permetin distingir els nous antipsicòtics dels més antics. Dels nous antipsicòtics, només quatre es varen mostrar globalment més eficaços que els antics, contràriament al que havien fet creure els missatges comercials. En conjunt, els nous tampoc no tenen menys efectes sedants que els antics. A més, no tenen menys tendència a produir efectes extrapiramidals¹⁸. Un comentari editorial de la revista *Lancet* conclouia que els anomenats antipsicòtics atípics no tenen característiques que permetin diferenciar-los dels antics, no són més eficaços, no milloren determinats símptomes en particular, no tenen un patró d'efectes indesitjats diferents i són més cars. "Els antipsicòtics atípics es poden considerar com a pura invenció, hàbilment manipulada per la indústria farmacèutica" i es lamentava que aquest engany hagi durat 20 anys¹⁹.

Els nous fàrmacs acostumen a arribar envoltats d'una aura d'eficàcia i seguretat. Amb el temps, amb l'experiència, i en gran part mercès als sistemes de farmacovigilància, l'optimisme inicial es va moderant. L'any 2008 vam conèixer nova informació sobre els problemes de seguretat associats a la **vareniclina**, un fàrmac promogut per a la deshabitació tabàquica. Després d'un any i mig de comercialització als Estats Units, s'havien notificat, entre altres, gairebé un miler de casos d'efectes neuropsiquiàtrics associats a aquest fàrmac, entre ells comportament suïcida, hostilitat, paranoia, al·lucinació, convulsió, lesions accidentals,

alteracions del ritme cardíac i més de 500 casos d'alteració de la glucèmia²⁰. Tot plegat va motivar que l'Administració Federal d'Aviació i el Ministeri de Defensa en prohibissin l'ús a pilots i controladors aeris²¹... A Espanya no tenim notícia d'accions similars.

Tractament de la hipertensió arterial

L'any 2008 es van publicar tres nous grans assaigs sobre el tractament de la hipertensió arterial.

A l'anomenat ACCOMPLISH, s'hi va comparar una combinació d'un IECA més amlodipina, amb una d'un IECA més hidroclorotiazida, en més d'11.500 pacients hipertensos de risc cardiovascular elevat. La combinació amb amlodipina va ser superior, en termes de prevenció de la morbimortalitat cardiovascular²².

En l'assaig ONTARGET, amb un disseny de no inferioritat en més de 25.000 pacients, s'hi va veure que ramipril (10 mg al dia) no és diferent de telmisartan (80 mg al dia), i que la combinació d'ambdós no és millor a cada fàrmac per separat, i dona lloc a més efectes indesitjats, entre ells més disfunció renal^{23,24}.

L'assaig HYVET, en gairebé 4.000 pacients hipertensos de més de 80 anys, va confirmar l'efecte beneficiós, sobre la taxa d'ictus i sobre la mortalitat, del tractament amb un anàleg dels diürètics tiazídics (indapamida)²⁵. Els assaigs clínics sobre tractament de la hipertensió arterial, amb nombres elevats de pacients, afegeixen relativament poc al que ja sabem: que la magnitud de l'efecte preventiu del tractament depèn sobretot del grau de reducció de les xifres tensionals. Després de la publicació de l'assaig ALLHAT, els nous assaigs clínics semblen més dissenyats per situar determinats fàrmacs i combinacions en el mercat de la hipertensió (1.000 milions de persones amb hipertensió a tot el món)²⁶ que cap altra cosa. L'elecció del fàrmac ha de dependre de la comorbiditat i de les preferències del pacient, en termes del que anomenem qualitat de vida²⁶.

Ha sortit al mercat un nou antihipertensiu, l'**aliskiren**, un inhibidor directe de la renina. De moment, no hi ha prou experiència en assaigs clínics sobre el seu efecte protector de la morbimortalitat cardiovascular, i per tant no se'l pot considerar un avenç tangible, en comparació amb els IECA²⁷.

Com a mínim 3 de cada 10 pacients tractats amb clopidogrel no responen al fàrmac

El final de l'any 2008 ens va sorprendre amb la publicació gairebé simultània de quatre estudis que indiquen que el clopidogrel podria no exercir el seu efecte antiagregant plaquetari en una tercera part dels pacients tractats. Unes setmanes abans, s'havien publicat estudis que indicaven que en pacients que reben simultàniament clopidogrel i omeprazol (que deuen ser una proporció important dels tractats amb el primer), el clopidogrel podria no ser tampoc efectiu.

El clopidogrel és un profàrmac, que ha de ser activat a un metabòlit actiu. Aquesta activació es produeix al fetge, i és mitjançada per una de les isoformes del citocrom P450, el CYP2C19. Aproximadament un 30% de la població de raça blanca té una isoforma defectuosa d'aquest enzim, i per tant és incapaç de convertir-lo en el seu metabòlit.

En un treball es varen analitzar els fenotips metabolitzadors a través del CYP2C19 de 162 persones que havien participat com a voluntaris sans en estudis sobre la seva farmacocinètica i la seva farmacodinàmia. Es va observar que els portadors d'un polimorfisme genètic determinant de poca capacitat metabolitzadora del CYP2C19 converteixen molt poc clopidogrel en el seu metabòlit actiu, i a més tenen poc efecte antiagregant plaquetari després de l'administració de dosis normals o altes de clopidogrel²⁸. El mateix article descrivia una anàlisi en 1.475 pacients inclosos en un assaig clínic (TRITON TIMI 38) i aleatoritzats a rebre tractament amb clopidogrel; es va observar que els portadors del polimorfisme metabolitzador lent per la via del CYP2C19 tenien una morbiditat cardiovascular un 53% més alta (12,1% comparat amb 8%) que els aleatoritzats a clopidogrel amb CYP2C19 funcionant.

En un segon article, es varen analitzar més de 2.200 pacients consecutius amb infart de miocardi, que van rebre tractament de prevenció secundària amb clopidogrel²⁹. Es varen analitzar diversos determinants genètics de la farmacocinètica i la farmacodinàmia del clopidogrel, i es va observar que els portadors de la variant deficient del CYP2C19 tenien una morbiditat de gairebé el doble que la dels no portadors (21,5% comparat amb 13,3%).

En el tercer article es descrivia un estudi en 259 pacients consecutius joves amb infart de miocardi que varen rebre tractament amb clopidogrel³⁰. La morbiditat cardiovascular va ser quatre vegades més gran en els portadors de la variant genètica determinant de funció reduïda del CYP2C19.

Els editorials de les revistes esmentades s'han preguntat si la "resistència" al clopidogrel en els pacients deficitaris en CYP2C19 es podria superar amb dosis més altes, i han anunciat la imminent arribada al mercat de nous fàrmacs (per ex., el prasugrel), que no dependrien de la via del CYP2C19 per a exercir el seu efecte antiagregant plaquetari^{31,32}. Un d'ells va concloure que la determinació del genotip dels pacients amb síndrome coronària aguda no és necessàriament la solució adequada, i calen més estudis per validar-ne l'ús³². No hi ha una prova de laboratori d'ús general disponible per determinar el fenotipus hidroxilador CYP2C19, ni tampoc per determinar l'acció farmacodinàmica del clopidogrel sobre les plaquetes.

En aquest context, cal recordar que, excepte en pacients que han patit recentment una síndrome

coronària aguda³³, en els pacients amb antecedent d'infart de miocardi, ictus o arteriopatia perifèrica el clopidogrel no té més eficàcia preventiva que l'àcid acetilsalicílic (AAS) a dosis de 75-100 mg al dia^{34,35}.

Al mes de novembre de 2008, els resultats preliminars d'un estudi observacional presentat a la reunió anual de l'*American Heart Association* van mostrar que el risc d'infart de miocardi i d'ictus en pacients amb *stents* coronaris tractats amb clopidogrel augmentava si també prenen inhibidors de la bomba de protons (IBP), com esomeprazol, omeprazol, rabeprazol, pantoprazol o lansoprazol. Es van seguir més de 14.000 pacients a partir d'una base de dades i es va observar que, en pacients que no havien patit un infart, un 32,5% dels tractats amb clopidogrel i un IBP van presentar un esdeveniment greu durant l'any després de la cirurgia de l'*stent*, en comparació de 21,1% dels tractats amb clopidogrel sol. No obstant això, en una subanàlisi de l'assaig CREDO (també presentat a la reunió) no es van observar diferències en els esdeveniments cardiovasculars entre els pacients tractats amb clopidogrel i els tractats amb la combinació de clopidogrel amb un IBP (Nota de premsa).

En un assaig clínic, 124 pacients sotmesos a implantació d'un *stent* coronari i tractats amb la combinació de clopidogrel i AAS, es va observar una reducció de l'efecte del clopidogrel en els aleatoritzats a omeprazol en comparació del grup placebo després de 7 dies de tractament³⁶. S'ha suggerit que els IBP redueixen l'efecte del clopidogrel, probablement pels efectes metabòlics competitiu sobre el CYP2C19³⁷.

Mentre no es disposi de noves dades que confirmin aquesta possible interacció, seria prudent reservar l'ús dels IBP, juntament amb antiagregants, per als pacients de més risc, com ara els d'edat avançada (més de 70 anys) o amb antecedent d'ulcus o d'hemorràgia gastrointestinal, que no hagin rebut tractament eradicador d'*Helicobacter pylori*.

La majoria dels pacients tractats amb clopidogrel al nostre medi no prenen AAS de manera simultània. No obstant això, n'hi ha que prenen tractament antiagregant dual. Convé recordar que la combinació de clopidogrel i AAS ha estat estudiada en diverses indicacions, sobretot en pacients d'alt risc de trombosi, com els portadors d'un *stent* coronari, en la síndrome coronària aguda sense elevació del segment ST, o en el període agut d'un infart de miocardi (IAM) amb elevació del segment ST. Tot i que alguns autors ja en recomanen l'ús en algunes d'aquestes indicacions, l'efecte beneficiós addicional és modest i en alguns estudis ha augmentat el risc de sagnat major. En assaigs clínics, un 11% dels pacients han d'abandonar el tractament a causa d'hemorràgies. Suposem que en la pràctica clínica habitual aquest percentatge deu ser més alt.

Dubtes sobre l'eficàcia i la toxicitat d'ezetimiba

La combinació de simvastatina i ezetimiba mostra poca eficàcia clínica en pacients amb estenosi aòrtica i s'associa a un augment del risc de càncer, segons els resultats d'estudis recents.

L'assaig ENHANCE, en 720 pacients amb hipercolesterolèmia familiar, es va dissenyar per avaluar si afegir ezetimiba a simvastatina (80 mg) alenteix més la progressió de l'aterosclerosi que la simvastatina sola³⁸. Els resultats suggereixen que l'ezetimiba no alenteix la progressió de la placa d'aterosclerosi, i fins i tot la pot augmentar. Després de 2 anys, el gruix mitjà de la placa a la caròtida en els tractats amb la combinació d'ezetimiba i simvastatina va augmentar el doble que en els tractats amb simvastatina sola, tot i que la diferència no va ser significativa i que en els pacients tractats amb ezetimiba les LDL es van reduir més. Malgrat que no es van avaluar variables clíniques, aquests resultats fan dubtar de l'eficàcia d'ezetimiba, així com de l'aprovació dels fàrmacs a partir del seu efecte sobre el colesterol, la promoció i l'ètica dels investigadors i dels laboratoris farmacèutics³⁹.

L'ezetimiba s'ha promogut en combinació amb una estatina, amb l'argument que permet aconseguir reduccions de les LDL i reduir la dosi de l'estatina, però no s'ha mostrat més segura que augmentar la dosi de l'estatina. Aquestes troballes confirmen la sospita que en reduir la dosi de l'estatina es pot estar negant un efecte beneficiós en termes de prevenció d'esdeveniments cardiovasculars. Per tant, quan els canvis d'estil de vida no són suficients per reduir el colesterol, i sobretot en pacients que han patit un infart de miocardi, les estatines s'han mostrat eficaces per prevenir la morbimortalitat cardiovascular. Abans de considerar l'ezetimiba, s'hauria de maximitzar la dosi d'estatina i considerar altres hipolipemians.

Després es va publicar l'estudi SEAS (*Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis*), en 1.873 pacients amb estenosi aòrtica. Després d'un seguiment de més de 4 anys, no hi va haver diferències significatives en una variable combinada d'esdeveniments cardiovasculars greus entre els tractats amb la combinació de simvastatina (40 mg) i ezetimiba (10 mg) al dia en comparació de placebo, malgrat la reducció de les xifres de colesterol en els tractats. L'augment de la incidència de càncer observat en els pacients tractats (11,1%) en comparació de placebo (7,5%) va motivar que l'FDA anunciés que aquest possible risc seria examinat amb més detall. En una anàlisi combinada d'aquest estudi i dos estudis en curs, es va observar un augment no significatiu de la mortalitat per càncer amb ezetimiba, però no de la incidència de càncer⁴⁰. Un article editorial revisa la possible naturalesa causal de la relació entre ezetimiba i càncer trobada a l'assaig SEAS, i conclou que aquesta relació no es pot descartar^{41,42}. Mentre no s'aclareixin els dubtes sobre el possible risc de càncer

associat a l'ús d'ezetimiba, i atès que no afegeix un efecte clínic beneficiós, cal ser prudent i considerar altres hipolipemians.

Tractament de la hipercolesterolèmia en nens?

Ja fa anys que es reconeix que els nens són orfes terapèutics, perquè els assaigs clínics amb nous medicaments s'acostumen a fer en població adulta. En els darrers anys, l'FDA i l'*European Medicines Agency* (EMA), per tal d'estimular la investigació farmacològica-clínica en nens, varen oferir estímuls a la indústria farmacèutica per fer assaigs clínics en pediatria. Aquests estímuls han consistit en allargaments variables de l'exclusivitat de mercat conferida per la patent. El resultat, certament inesperat, ha estat la proliferació d'abundant bibliografia sobre malalties i factors de risc que tradicionalment han atret poc interès en investigació en pediatria: hipertensió arterial, hipercolesterolèmia, depressió, trastorn bipolar, etc. Incloem en aquest recull dos articles sobre la recent recomanació de l'Acadèmia Americana de Pediatria sobre el cribratge del colesterol i el tractament de la hipercolesterolèmia en nens. Aquesta societat recomana iniciar el tractament amb estatines a partir dels 8 anys^{43,44}.

En contrast amb aquestes concepcions, reproduïm també una crítica sobre el valor de la hipercolesterolèmia com a factor de risc cardiovascular, que recorda no sols "el que es publica" (sovint perquè és el que es paga per fer i per publicar), sinó també el que es va publicar fa temps, quan la investigació mèdica no estava tan tenyida com ara de valors comercials⁴⁵.

Diabetis

Tractament hipoglucemiant intensiu en diabètics

En pacients diabètics, un tractament **hipoglucemiant intensiu** per assolir xifres d'hemoglobina glicosilada de menys del 6% no redueix els esdeveniments cardiovasculars majors, segons els resultats dels estudis ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) i ADVANCE.

El mes de febrer de 2008 s'anunciava l'aturada d'una part de l'assaig ACCORD, després que una anàlisi intermèdia mostrés un augment de la mortalitat en el grup de tractament hipoglucemiant intensiu.

A l'assaig ACCORD s'hi van aleatoritzar 10.251 pacients diabètics d'alt risc cardiovascular a un tractament hipoglucemiant intensiu (per assolir una xifra d'hemoglobina glicosilada de menys del 6%) o bé tractament estàndard (per aconseguir una xifra d'entre 7 i 7,9%). Es va aturar la branca de tractament intensiu després que s'observés un augment de la mortalitat en aquests pacients. La variable principal combinada d'infart de miocardi, ictus i mort cardiovascular no va ser diferent entre els grups. Els autors conclouen que el

tractament hipoglucemiant intensiu s'associa a un augment de la mortalitat (malgrat que s'obtinguin xifres més baixes d'hemoglobina glicosilada) i no redueix la morbiditat cardiovascular⁴⁶.

A l'assaig ADVANCE s'hi va comparar un tractament intensiu que incloïa l'ús de gliclazida (per assolir una hemoglobina glicosilada de 6,5% o menys) amb un tractament estàndard en 11.140 pacients diabètics. Després de cinc anys, no es van observar diferències entre els dos grups en els esdeveniments macrovasculars ni en la mortalitat, tot i que el tractament intensiu va reduir la incidència de nefropatia⁴⁷.

Tot i que en els dos estudis es compara una intervenció terapèutica agressiva i una d'estàndard i s'hi van incloure pacients amb característiques similars, hi ha diferències importants entre ells. A l'assaig ACCORD un 92% dels pacients del grup de tractament intensiu van rebre rosiglitazona, comparat amb menys d'un 20% a l'ADVANCE, però els autors no atribueixen l'augment de la mortalitat a aquest fàrmac⁴⁸. Malgrat les diferències, els resultats d'ambdós estudis suggereixen que intentar assolir xifres d'hemoglobina glicosilada inferiors a les recomanades actualment no aporta un efecte beneficiós sobre el pronòstic cardiovascular⁴⁹.

En un assaig obert, en prop de 1.800 homes diabètics amb xifres d'hemoglobina glicosilada de 7,5% o més, el tractament hipoglucemiant intensiu tampoc no va reduir la morbimortalitat cardiovascular, comparat amb un tractament estàndard. Els altres factors de risc cardiovascular van ser tractats de manera idèntica en ambdós grups. Tot i que en el grup de tractament intensiu s'hi va aconseguir reduir més les xifres d'hemoglobina glicosilada al cap de sis mesos, el nombre d'esdeveniments cardiovasculars greus va ser similar en ambdós grups després de 5,6 anys de seguiment⁵⁰.

S'ha suggerit que la resistència a la insulina o la hiperinsulinèmia podrien predir un augment del risc cardiovascular i que podria ser convenient intentar també una regulació agressiva de les concentracions d'insulina o de la resistència a la insulina, i no sols una regulació agressiva de la glucèmia⁵¹. Malgrat aquestes incerteses, en les persones amb diabetis es recomana regular la hipertensió, la dislipèmia i altres factors de risc cardiovasculars per prevenir la morbimortalitat cardiovascular.

Àcid acetilsalicílic en prevenció primària en diabètics

L'ús d'àcid acetilsalicílic en pacients amb factors de risc però sense malaltia cardiovascular és motiu de controvèrsia. Els resultats de dos estudis recents coincideixen amb els d'estudis previs.

En un assaig clínic de disseny factorial, prop de 1.300 pacients adults amb diabetis de tipus 1 o 2 i malaltia arterial perifèrica asimptomàtica van ser

aleatoritzats a un dels quatre grups: AAS, un antioxidant, la combinació d'AAS més un antioxidant, o bé placebo. Després d'un seguiment de gairebé 7 anys, no hi va haver diferències entre els grups en les dues variables principals: la primera, una combinada de mort per cardiopatia isquèmica o accident vascular cerebral (AVC), AVC o infart no mortals, o amputació per sobre del turmell per causa isquèmica, i la segona, mort per cardiopatia isquèmica o AVC⁵².

Segons l'editorial que l'acompanya, els resultats de set assaigs clínics mostren que l'AAS no és eficaç en prevenció primària cardiovascular, fins i tot en pacients d'alt risc, i només s'hauria de prescriure en pacients amb malaltia cardiovascular simptomàtica establerta⁵³.

En el segon assaig s'hi van incloure 2.539 pacients japonesos amb diabetis de tipus 2 sense antecedents d'arteriosclerosi⁵⁴. Després d'un seguiment de prop de 4 anys, en els pacients tractats amb AAS a dosis baixes (80-100 mg al dia) es va observar una reducció no significativa del risc de la variable principal combinada de cardiopatia isquèmica mortal o no mortal, ictus mortal o no mortal, i malaltia arterial perifèrica, en comparació dels no tractats. No hi va haver diferències en la mortalitat total. En una anàlisi del subgrup de pacients de 65 anys o més, s'hi va observar una reducció marginalment significativa de la incidència de la variable principal en els tractats amb AAS en comparació dels controls. El tractament antiagregant es va associar a un augment del risc d'hemorràgia gastrointestinal i retiniana. Segons els autors, aquestes troballes s'han d'interpretar en el context d'una baixa incidència de cardiopatia isquèmica al Japó i del tractament habitual dels factors de risc.

Mentre s'esperen els resultats de dos assaigs en curs per ajudar a aclarir l'eficàcia de l'AAS en la prevenció cardiovascular primària en pacients diabètics (ASCEND i ACCEPT-D), la decisió de prescriure AAS s'hauria de fer de manera individual després d'una valoració acurada dels efectes beneficiosos esperats i del risc d'hemorràgia⁵⁵.

Risc de fractures amb glitazones

Els resultats d'un estudi de casos i controls publicat el 2008 mostren que el tractament amb glitazones durant un any o més pot augmentar el risc de fractures en els pacients tractats⁵⁶. Una metanàlisi publicada a finals de 2008 en confirma les troballes i mostra que el tractament prolongat amb glitazones s'associa al doble de risc de fractures entre les dones tractades⁵⁷.

L'any 2007 es va descriure un augment del risc de fractures en dones tractades amb rosiglitazona o pioglitazona. En l'estudi ADOPT i en l'assaig PROactive s'hi van registrar increments de la incidència de fractures òssies distals (de braç, mà i peu) amb rosiglitazona (9,3%) i pioglitazona (5,1%) en comparació dels controls (4,27% i 2,5%, respectivament).

En l'estudi de casos i controls, a partir d'una base de dades britànica, es van identificar 1.020 adults diabètics que van presentar alguna fractura amb un traumatisme poc intens i prop de 4.000 pacients diabètics sense fractura. L'ús actual de pioglitazona o rosiglitazona durant 12 a 18 mesos es va associar amb un augment significatiu, de 2,4 vegades, del risc de fractura, en comparació dels no tractats. Aquesta associació era independent de l'edat i el sexe, i tendia a augmentar amb la dosi. L'ús d'altres hipoglucèmians, com la metformina o una sulfonilurea, no es va relacionar amb un augment del risc de fractura. Tot i que no se'n coneix el mecanisme, s'ha suggerit que aquests fàrmacs inhibirien l'osteoblastogènesi com a conseqüència de l'activació del PPAR- γ .

En la metanàlisi es van analitzar les dades de 10 assaigs clínics i dos estudis observacionals en més de 40.000 participants. L'ús de rosiglitazona i pioglitazona durant un any o més es va associar a un augment significatiu del risc de fractura a partir dels 10 assaigs clínics. En cinc assaigs clínics es va observar un augment significatiu del risc de fractura en dones, però no en homes. Els autors conclouen que l'ús prolongat de glitazones duplica el risc de fractures en dones amb diabetis, sense un augment significatiu del risc en homes.

Anticolinèrgics en la malaltia pulmonar obstructiva crònica

En un estudi de **casos i controls** publicat el setembre de 2008, el tractament amb ipratropi es va associar a un augment de la mortalitat cardiovascular en pacients amb malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC)⁵⁸. S'hi va observar un risc més elevat de mort cardiovascular entre els tractats amb ipratropi durant els sis mesos previs, comparats amb els controls que no havien rebut ipratropi en el mateix període. Atès aquest possible risc, els autors conclouen que cal precaució en l'ús d'aquests fàrmacs en pacients amb diagnòstic recent d'MPOC. En canvi, l'ús de corticoides inhalats es va associar a una disminució de les morts de causa cardiovascular. Uns mesos abans l'FDA havia anunciat que revisaria les dades de toxicitat del tiotropi, arran d'un possible risc d'ictus en pacients tractats.

Els resultats d'una **metanàlisi** d'assaigs clínics recent mostren que el tractament amb anticolinèrgics inhalats (ipratropi o tiotropi) en pacients amb MPOC s'associa a un augment del risc d'esdeveniments cardiovasculars⁵⁹. S'hi van incloure 17 assaigs (12 amb tiotropi i 5 amb ipratropi) en prop de 15.000 pacients amb MPOC aleatoritzats a un anticolinèrgic inhalat o bé a tractament de control (placebo, salmeterol, salmeterol i fluticasona, o salbutamol). Després d'un seguiment d'entre 6 setmanes i 5 anys, els pacients tractats amb anticolinèrgics van presentar un risc significativament més elevat d'una variable combinada de mort cardiovascular, infart de

miocardi i ictus (1,8%) que els controls (1,2%). Quan es van analitzar per separat els estudis segons la durada, el risc de la variable combinada es mantenia significativament elevat en els assaigs a llarg termini, mentre que l'augment de risc en els estudis de durada més breu no era estadísticament significatiu. Els autors conclouen que en els pacients amb MPOC tractats amb anticolinèrgics a llarg termini, cal vigilar especialment el risc d'aparició d'esdeveniments cardiovasculars.

Els resultats de l'assaig UPLIFT, publicat l'octubre passat, mostren que en pacients amb MPOC moderada o greu, el tiotropi no redueix el deteriorament de la **funció pulmonar**, encara que en millori els símptomes⁶⁰. Prop de 6.000 pacients amb MPOC moderada o greu van ser aleatoritzats a tiotropi o bé placebo, dels quals només un 60% van completar 45 mesos de tractament. No hi va haver diferències significatives en la taxa de deteriorament del FEV1, variable principal de l'estudi. El tractament amb tiotropi es va associar a una millora del FEV1 i de la qualitat de vida, i a una reducció del nombre d'exacerbacions (de 0,85 per pacient i any a 0,73 per pacient i any), però no va reduir el nombre d'ingressos per exacerbacions. La mortalitat va ser similar entre els dos grups. Els resultats d'aquest assaig confirmen els d'estudis previs de menys durada: que el tiotropi té una eficàcia modesta en el tractament de l'MPOC, i mostren que no atura el deteriorament de la malaltia. També mostren un increment de la incidència de retenció urinària, explicable atès l'efecte anticolinèrgic del tiotropi, i un increment, sense explicació biològica, de la mortalitat per càncer de pulmó⁶¹. No resolen, no obstant, els dubtes sobre l'augment del risc cardiovascular observat en la metanàlisi, perquè l'assaig no va ser dissenyat per avaluar els esdeveniments cardiovasculars⁶².

Risc de fractura per inhibidors de la bomba de protons

L'any 2006, un estudi en la base de dades d'atenció primària britànica GPRD va suggerir que l'ús prolongat d'inhibidors de la bomba de protons podria augmentar el risc de fractura⁶³. En aquella ocasió, es va recordar que aquests fàrmacs, a causa de la hipoclorhídria que produeixen, inhibeixen l'absorció gastrointestinal del calci.

L'any 2008, un nou estudi, realitzat a una altra base de dades, a Canadà, basat en l'anàlisi de gairebé 15.000 casos de fractura presumptivament osteoporòtica i gairebé 50.000 controls sense fractura, va confirmar les troballes inicials⁶⁴. L'ús d'aquests fàrmacs augmentaria de manera significativa el risc de fractura osteoporòtica només després d'una exposició prolongada, de 5 a 7 anys. S'hi va trobar un augment del risc de fractura de coll de fèmur al cap de cinc anys d'ús, i un augment del de qualsevol tipus de fractura al cap de set anys. Es van excloure els casos i controls que prenién medicació per a l'osteoporosi, i això

fa més convincents les troballes. Atès que l'ús d'aquests fàrmacs està molt estès (99 DDD per 1.000 habitants i dia a Catalunya), i atès que una proporció elevada de pacients els pren des de fa llarg temps, com a acompanyants d'altres fàrmacs, aquest risc pot tenir un impacte sobre la incidència de fractures en gent gran.

Risc de fibril·lació auricular associat a bifosfonats

L'any 2007, a l'assaig HORIZON, en el qual es va avaluar l'administració d'una infusió anual d'àcid zoledrònic per a la prevenció secundària de fractura de coll de fèmur en dones en edat postmenopàusica, s'hi va trobar un increment inesperat de la incidència de fibril·lació auricular (FA) entre les dones tractades⁶⁵. Això va plantejar el dubte de si l'associació era veritablement causal, i de si l'efecte era específic de l'àcid zoledrònic en infusió, o bé comú a tots els bifosfonats. De manera immediata, es va publicar una anàlisi d'aquesta qüestió en l'assaig FIT (*Fracture Intervention Trial*), amb alendronat en gairebé 6.500 dones en edat postmenopàusica, amb uns cinc anys de seguiment. S'hi va observar que l'alendronat augmenta el risc de FA, d'1 a 2% al cap d'uns 4,5 anys de tractament⁶⁶. Els estudis observacionals sobre aquesta qüestió han donat resultats discordants^{67,68}, però el fet que hagi estat observada i confirmada en assaigs clínics fa pensar que deu tractar-se d'una relació causal.

Bifosfonats-dolor ossi intens

A principis d'any, l'FDA va alertar sobre el risc de dolor generalitzat causat per bifosfonats. Aquests quadres poden passar desapercebuts, perquè molt sovint els presenten pacients que ja es queixaven de dolors osteoarticulars. Per això, i atès l'ús ampli que es fa dels bifosfonats, davant un(a) pacient amb dolor localitzat o generalitzat de tipus osteoarticular, cal preguntar per l'ús d'aquests fàrmacs, i provar si el quadre millora amb la seva retirada⁶⁹.

Altres qüestions de Farmacovigilància

Hem seleccionat l'estudi de van der Hooft et al. realitzat als Països Baixos, el qual, amb mètodes acurats d'obtenció i integració de la informació clínica en atenció primària i en hospitals, va confirmar que els anticoagulants i antiagregants plaquetaris són la primera causa d'ingrés hospitalari a causa d'efectes adversos de medicaments, i va identificar els quimioteràpics antineoplàstics com a una causa també quantitativament important d'ingrés hospitalari⁷⁰. També hem inclòs una metanàlisi d'assaigs clínics amb dades individuals de pacients, sobre els efectes indesitjats cardiovasculars de celecoxib, en la qual es comprova que la seva incidència té relació amb la dosi d'aquest AINE selectiu sobre la COX-2⁷¹. A títol de curiositat, incloem també la descripció

d'un cas de crisi hipertensiva per ingesta de regalèsia⁷², que no és la primera que es descriu a casa nostra⁷³.

Els assaigs clínics promoguts per companyies farmacèutiques. Un sistema trencat

Quatre anys després de la retirada del rofecoxib del mercat a causa dels seus efectes adversos, encara es coneixen detalls sobre la manipulació fraudulenta dels resultats d'assaigs clínics amb aquest fàrmac per part del laboratori fabricant. En judicis per reclamacions als Estats Units, els jutges han obligat a la companyia a fer públics els seus documents interns relatius a la gestió de la investigació amb aquest fàrmac. Els articles de Psaty i Kronmal⁷⁴ i de Sox i Rennie⁷⁵ descriuen les maneres com es "dissimulaven" els casos d'infart de miocardi i de mort en els informes sobre assaigs clínics, com es van publicar articles amb resultats deliberadament manipulats, i com es va enganyar l'FDA i els membres dels seus comitès assessors. L'accés als documents interns de la companyia també va posar de manifest que els articles sobre assaigs clínics sobre rofecoxib havien estat escrits per personal de la companyia, i que sovint el lloc de primer firmant o de firmant únic havia estat ofert a investigadors universitaris que no n'eren autors, sovint no hi tenien res a veure, i generalment no declaraven haver rebut ingressos de la companyia⁷⁶. Comentant aquests articles, Marcia Angell escriu que el biaix en la manera de realitzar i publicar la investigació promoguda per la indústria no és inusual, i de cap manera es limita a Merck¹⁰. En els últims vint anys, la indústria farmacèutica ha obtingut un control sense precedents sobre l'avaluació dels seus propis productes, diu Angell. La indústria dissenya els assaigs, n'analitza els resultats, escriu els articles i decideix si es publiquen, on i com. En els assaigs multicèntrics, els "autors" no acostumen a tenir ni tan sols accés als seus propis resultats. De fet, els anomenats "investigadors" dels assaigs clínics s'han convertit en poca cosa més que mà d'obra llogada, que subministra pacients i recull dades segons un protocol dictaminat pel patrocinador, diu Angell. "Si s'examina el conjunt d'aquests fets, seria ingenu creure que el biaix és només qüestió d'alguns casos aïllats... Per tenir una informació vàlida i fiable, el metge ja no pot confiar en les revistes científiques." I conclou dient que és absurd que les companyies farmacèutiques siguin les responsables de l'avaluació dels seus propis productes, i que cal crear un Institut per als Assaigs Clínics amb Medicaments a l'NIH, que administri els assaigs clínics, inclosos els anteriors a la comercialització dels nous fàrmacs.

Un altre aspecte de la bioètica de la investigació clínica en éssers humans el va donar un reportatge del *Wall Street Journal* del qual informava el NEJM: una gran companyia multinacional farmacèutica "usa" persones sense sostre per fer els seus assaigs clínics sobre seguretat de medicaments⁷⁷.

Per acabar...

La manera com descrivim la felicitat depèn de cada persona, i del moment o la situació en què es trobi. El metge es troba cada dia més sovint fent front al malestar de les persones, davant de “problemes” que no arriben a ser malalties, però encara estem lluny de pensar que sigui responsable de la “felicitat” dels seus pacients.

Fa poques setmanes el BMJ publicava un estudi sobre més de 4.700 persones de l'Estudi de Framingham, que havien estat examinades durant 20 anys. S'hi va veure que la **felicitat**, com la salut, és un fenomen de xarxa, que s'acumula en grups que s'estenen fins a tres graus de separació (de familiars, amics, veïns, coneguts, etc.): per exemple, els amics dels amics dels nostres amics⁷⁸.

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

- Guha M. Anti-epileptics to get suicide warning in the EU. *Scrip*. 2008;3425/26:13. ID 84792
- Sutter S. US panel rejects epilepsy drug “black box” warning. *Scrip*. 2008;3379:4. ID 83564
- Avorn J. Drug warnings that can cause fits - Communicating risks in a data-poor environment. *N Engl J Med*. 2008;359:991-94. ID 83910
- Faigen N. Pfizer manipulated Neurontin studies, experts allege in fraud case. *Scrip*. 2008;3405/06:30-31. ID 84225
- Anónimo. Pfizer to pay \$430 million to settle Neurontin fraud case. *Scrip*. 2004;2953:16. ID 70243
- Stafford RS. Regulating off-label drug use - Rethinking the role of the FDA. *N Engl J Med*. 2008;358:1427-29. ID 82522
- Cereza G, Pedrós C, Garcia N, Laporte J-R. Topiramate in non-approved indications and acute myopia or angle closure glaucoma. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;60:578-79. ID 75276
- Wessely S. How shyness became social phobia. *Lancet*. 2008;371:1063-64. ID 82491
- Lane C. Shyness: How normal behavior became a sickness. New Haven, CT: Yale University Press; 2008.
- Angell M. Industry-sponsored clinical research. A broken system. *JAMA*. 2008;300:1069-71. ID 83907
- Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med*. 2008;358:252-60. ID 81978
- Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Medicine*. 2008;5:45. ID 82220
- Lenzer J, Brownlee S. An untold story? *BMJ*. 2008;336:532-34. ID 82333
- Anònim. Antidépresseurs IRS et violence. *Prescrire*. 2008;28:431-32. ID 83101
- Douglas IJ, Smeeth L. Exposure to antipsychotics and risk of stroke: self controlled case series study. *BMJ*. 2008;337:616. ID 83977
- Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein M. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med*. 2009;360:225-35. ID 84996
- Schneeweiss S, Avorn J. Antipsychotic agents and sudden cardiac death - How should we manage the risk? *N Engl J Med*. 2009;360:294-96. ID 84997
- Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet*. 2009;373:31-34. ID 84954
- Tyrer P, Kendall T. The spurious advance of antipsychotic drug therapy. *Lancet*. 2009;373:4-5. ID 84942
- Anónimo. Varénicline: diabètes, troubles neuropsychiques, cardiaques, cutanés. *Prescrire*. 2008;28:836. ID 84381
- Faigen N. US group urges “broad warning” on accident risks with Chantix. *Scrip*. 2008;3409/3410:27. ID 84389
- Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, Gupta J, Gatlin M, Velazquez EJ, for the ACCOMPLISH trial investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008;359:2417-18. ID 84603
- The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358:1547-59. ID 82635
- Mann JFE, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, Wang X, Maggioni A, Budaj A, Chaitrathaphan S, Dickstein K, Keltai M, Metsärinne K, Oto A, Parkhomenko A, Piegas LS, Svendsen TL, Teo KK, Yusuf S, on behalf of the ONTARGET Investigators. Renal outcomes with telmisartán, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multi-centre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2008;372:547-53. ID 83789
- Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, Stoyanovsky V, Antikainen RL, Nikitin Y, Anderson C, Belhani A, Forette F, Rajkumar C, Thijs L, Banya W, Bulpitt CJ, for the HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358:1887-98. ID 81922
- Chobanian AV. Does it matter how hypertension is controlled? *N Engl J Med*. 2008;359:2485-88. ID 84604
- Anónimo. Aliskiren/hydrochlorothiazide (Tekturna HCT) for hypertension. *Med Lett Drugs Ther*. 2008;50:65-68. ID 83888
- Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, Walker JR, Antman EM, Macias W L, Braunwald E, Sabatine MS. Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med*. 2009;360:0001-1111. ID 84677
- Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, Quteineh L, Drouet E, Méneveau N, Steg G, Ferrières J, Danchin N, Becquemont L, French registry of Acute ST-Elevation and Non-ST_Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) Investigators. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2009;360:111-222. ID 84678
- Collet J-P, Hulot J-S, Pena A, Villard E, Esteve J-B, Silvain J, Payot L, Brugier D, Cayla G, Beygui F, Bensimon G, Funck-Brentano C, Montalescot G. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet*. 2009; 373:309-17. ID 84680
- Freedman JE, Hylek EM. Clopidogrel genetics and drug responsiveness. *N Engl J Med*. 2009;360:411-13. ID 85050
- Storey RF. Clopidogrel in acute coronary syndrome: to genotype or not? *Lancet*. 2009;373:276-78. ID 84681
- The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345:494-502. ID 58494
- CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996;348:1329-32. ID 30238
- Davie AP, Love MP. CAPRIE trial. *Lancet*. 1997;349:355. ID 31124
- Gilard M, Arnaud B, Cornily J-C, Le Gal G, Lacroix K, Le Calvez G, Mansourati J, Mottier D, Abgrall J-F, Bosch J. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin. The randomized double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:256-60. ID 85049
- Gurbel PA, Lau WC, Tantry US. Omeprazole. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:261-63. ID 82344
- Kastelein JJP, Akdim F, Stroes ESG, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AFH, Visseren FLJ, Sijbrands EJG, Trip MD, Stein EA, Gaudet D, Duivenvoorden R, Veltri EP, Marais AD, de Groot E, for the ENHANCE Investigators. Simvastatin with or without

- ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2008;358:1431-43. ID 82523
39. Mitka M. Cholesterol drug controversy continues. *JAMA.* 2008;299:2266. ID 83058
 40. Peto R, Emberson J, Landray M, Baigent C, Collins R, Clare R, Califf R. Analyses of cancer data from three ezetimibe trials. *N Engl J Med.* 2008;359:1357-66. ID 84067
 41. Fleming TR. Identifying and addressing safety signals in clinical trials. *N Engl J Med.* 2008; 359:1400-02. ID 84070
 42. Drazen JM, D'Agostino RB, Ware JH, Morrissey S, Curfman GD. Ezetimibe and cancer - An uncertain association. *N Engl J Med.* 2008;359:1398-99. ID 84069
 43. De Ferranti S, Ludwig DS. Storm over statins - The controversy surrounding pharmacologic treatment of children. *N Engl J Med.* 2008;359:1309-12. ID 84063
 44. Bauchner H. Lipid screening and statins for kids? *Journal Watch.* 2009;29:8. ID 84967
 45. Ravnkov U. Hypercholesterolemia. Should medical science ignore the past? *BMJ.* 2008;337:648. ID 84058
 46. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2545-59. ID 83114
 47. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2560-72. ID 83115
 48. Dluhy RG, McMahon GT. Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials. *N Engl J Med.* 2008;358:2630-32. ID 83116
 49. Cefalu WT. Glycemic targets and cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2008;358:2633-35. ID 83117
 50. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD, for the VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009;360:129-3. ID 85069
 51. Goodarzi MO, Psaty BM. Glucose lowering to control macrovascular disease in type 2 diabetes. Treating the wrong surrogate end point? *JAMA.* 2008;300:2051-53. ID 84431
 52. Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, Lee R, Brancroft J, MacEwan S, Shepherd J, Macfarlane P, Morris A, Jung R, Kelly C, Connacher A, Peden N, Jamieson A, Matthews D, Leese G, O'Brien I, Semple C, Petrie J, Gordon D, Pringle S, McWalter R. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ.* 2008;337:1030-34. ID 84195
 53. Hiatt WR. Aspirin for prevention of cardiovascular events. *BMJ.* 2008;337:1005-06. ID 84196
 54. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, Uemura S, Kanauchi M, Doi N, Kinnouchi H, Sugiyama S, Saito Y, for the Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes. A randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;300:2134-41. ID 84492
 55. Nicolucci A. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in diabetes. Still an open question. *JAMA.* 2008;300:2180-81. ID 84494
 56. Meier C, Kraenzlin ME, Bodmer M, Jick SS, Jick H, Meier CR. Use of thiazolidinediones and fracture risk. *Arch Intern Med* 2008;168:820-25. ID 82769
 57. Loke YK, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ.* 2009;180:32-39. ID 85099
 58. Lee TA, Pickard AS, Au DH, Bartle B, Weiss KB. Risk for death associated with medications for recently diagnosed chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med.* 2008;149:380-9. ID 84050
 59. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2008;300:1439-50. ID 84028
 60. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, Decramer M, for the UPLIFT Study Investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2008;359:1543-54. ID 84159
 61. Singh S, Furberg CD, Loke YK. Tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2009;360:186. ID 85073
 62. Sierra-Sánchez JF, Alegre-del Rey EJ, Cobo I. Tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2009;360:186-87. ID 85074.
 63. Yang Y-Y, Lewis JD, Esptein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA.* 2006;296:2947-53. ID 78767
 64. Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, Prior HJ, Leung S, Leslie WD. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *CMAJ.* 2008;179:319-26. ID 84384
 65. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, Cosman F, Lakatos P, Leung PC, Man Z, Mautalen C, Mesenbrink P, Hu H, Caminis J, Tong K, Rosario-Jansen T, Krasnow J, Hue TF, Sellmeyer D, Eriksen EF, Cummings SR, for the HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007;356:1809-22. ID 79934
 66. Cummings SR, Schwartz AV, Black DM. Alendronate and atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2007;356: 1895-96. ID 80006
 67. Heckbert SR, Li G, Cummings SR, Smith NL, Psaty BM. Use of alendronate and risk of incident atrial fibrillation in women. *Arch Intern Med.* 2008;168:826-31. ID 82770
 68. Sorensen HT, Christensen S, Mehnert F, Pedersen L, Chapurlat RD, Cummings SR, Baron JA. Use of bisphosphonates among women and risk of atrial fibrillation and flutter: population based case-control study. *BMJ.* 2008;336:813-16. ID 82655
 69. Anónimo. Diphosphonates: douleurs osseuses, musculaires et articulaires. *Prescrire* 2008;28:670-71. ID 83948
 70. van der Hooft CS, Dieleman JP, Siemes C, Aarnoudse A-JLHJ, Verhamme KMC, Stricker BhCh, Sturkenboom MCJM. Adverse drug reaction-related hospitalisations: a population-based cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008;17:365-71. ID 82714
 71. Solomon SD, Wittes J, Finn PV, Fowler R, Viner J, Bertagnoli MM, Arber N, Levin B, Meinert CL, Martin B, Pater JL, Goss PE, Lance P, Obara S, Chew EY, Kim J, Arndt G, Hawk E, for the Cross Trial Safety Assessment Group. Cardiovascular risk of celecoxib in 6 randomized placebo-controlled trials. The Cross Trial Safety analysis. *Circulation.* 2008;117:2104-13. ID 84245
 72. Giner Galvany V, Marco Domingo TF, Martínez Tudela S, Esteban Giner MJ. Crisis hipertensiva inducida por la toma de regaliz natural. *Med Clin (Barc).* 2008;130:599. ID 82858
 73. Morell F, Orriols R, Lucas A, Morera J, Laporte JR. Pseudohiperaldosteronismo por ingestión de regaliz. *Med Clíin (Barc).* 1983;80:49-50.
 74. Psaty BM, Kronmal RA. Reporting mortality findings in trials of rofecoxib for Alzheimer disease or cognitive impairment. A case study based on documents from rofecoxib litigation. *JAMA.* 2008;299:1813-17. ID 82680
 75. Sox HC, Rennie D. Seeding trials: just say "no". *Ann Intern Med.* 2008;149:279-80. ID 83816
 76. Ross JS, Hill KP, Egilman DS, Krumholz HM. Guest authorship and ghostwriting in publications related to rofecoxib. A case study of industry documents from rofecoxib litigation. *JAMA.* 2008;299:1800-12. ID 82679
 77. Elliott C, Abadie R. Exploiting a research underclass in phase 1 clinical trials. *N Engl J Med.* 2008;358:2316-17. ID 83029
 78. Fowler JH, Christakis NA. Dynamic spread of happiness in a large social network: longitudinal analysis of the Framingham Heart Study social network. *BMJ.* 2009;338:23-27. ID 84974

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS COMENTADAS

1. Guha M. Anti-epileptics to get suicide warning in the EU. *Scrip.* 2008;3425/26:13. ID 84792

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha recomendado modificar la información sobre productos antiepilépticos aprobados por el procedimiento centralizado, para incluir el incremento del riesgo de suicidio asociado a su uso. Los fármacos son levitiracetam, lacosamida, pregabalina y zonisamida. (Estos fármacos no son todos los que han sido objeto de revisión en el metanálisis de la *Food and Drug Administration* (FDA), sino solamente los que habían sido aprobados por la EMA).

La recomendación es consecutiva a la publicación por la FDA de su metanálisis de ensayos clínicos sobre riesgo de suicidio asociado al uso de antiepilépticos. Este metanálisis incluyó 119 ensayos clínicos controlados con placebo con 11 fármacos, en un total de 43.892 pacientes, de los cuales más de 27.800 fueron tratados con antiepilépticos. Se halló un riesgo de tendencia suicida del doble entre los tratados con antiepilépticos (0,43%), comparados con los aleatorizados a placebo (0,22%), lo que corresponde a un exceso de riesgo de 2,1 pacientes adicionales por cada 1.000 tratados. Se registró un riesgo máximo una semana después del inicio del tratamiento, que se mantuvo hasta la semana 24, para todos los fármacos y para todos los subgrupos de pacientes. Se registraron 4 suicidios entre los tratados con antiepilépticos, por ninguno en los grupos placebo, y 105 casos de pensamiento o comportamiento suicida con antiepilépticos, comparado con 35 con placebo.

(En realidad, el incremento del riesgo no se observó para carbamazepina ni para ácido valproico, pero la FDA no parece dar importancia a esta diferencia, y parece considerar este efecto indeseado como un efecto de grupo; véase el último párrafo del comentario de Avorn).

2. Sutter S. US panel rejects epilepsy drug “black box” warning. *Scrip.* 2008;3379:4. ID 83564

El 10 de julio un Comité Asesor de la FDA concluyó que los antiepilépticos se asocian a un incremento del riesgo de ideación y comportamiento suicidas, pero recomendó no incluir una advertencia sobre este riesgo en los envases de estos medicamentos.

La medida se refería a 11 fármacos diferentes, entre ellos gabapentina y pregabalina.

La propuesta se basó en el resultado de un metanálisis de 199 ensayos clínicos controlados con placebo con 11 antiepilépticos, con un total de 43.892 pacientes, de los que 27.863 habían sido aleatorizados al antiepiléptico.

Los antiepilépticos se usan para numerosas indicaciones, aparte de la epilepsia: neuralgia postherpética, dolor neuropático, fibromialgia, trastorno bipolar y migraña, no siempre autorizadas por la FDA. En el metanálisis se observó un caso de comportamiento suicida por cada 500 pacientes tratados. Ocho de los 11 fármacos examinados mostraron un valor de OR superior a 1; para dos de ellos (lamotrigina y topiramato) el incremento del riesgo fue estadísticamente significativo.

3. Avorn J. Drug warnings that can cause fits - Communicating risks in a data-poor environment. *N Engl J Med.* 2008;359:991-94. ID 83910

En 2005, tras haber recibido notificaciones de suicidios en pacientes que tomaban anticonvulsivantes, la FDA pidió a los fabricantes de 11 de estos medicamentos que notificaran todos los acontecimientos relacionados con suicidio (ideación suicida, intento de suicidio) registrados en los correspondientes ensayos clínicos.

El pasado mes de enero, casi tres años después, la FDA terminó su análisis de estos datos y anunció que había hallado una prevalencia de casi el doble de ideación y comportamiento suicida entre los pacientes aleatorizados a estos fármacos en ensayos clínicos, en comparación con los aleatorizados a placebo [OR = 1,8 (IC95%, 1,2-2,7)]. En los ensayos clínicos sobre tratamiento de la epilepsia el riesgo era aún mayor [OR = 3,5 (IC95%, 1,3-12,1)]. Las tasas de suicidio efectivo, aunque más altas entre los expuestos comparados con los aleatorizados a placebo, fueron demasiado bajas para ser cuantificadas con estabilidad estadística.

La FDA propuso añadir un recuadro negro de advertencia en los envases de estos medicamentos, pero en mayo un Comité Asesor no estuvo de acuerdo y recomendó difundir una información menos llamativa.

Este debate es uno de los primeros sobre seguridad de medicamentos tras la aprobación de la *FDA Amendments ACT* (FDAAA) en otoño de 2007. Esta nueva legislación fue consecuencia de la preocupación nacional sobre la cuestión, tras la retirada de Vioxx® del mercado, un medicamento que había sido usado por 20 millones de personas en Estados Unidos en 5 años, antes de que se reconociera que aumentaba de manera significativa el riesgo de infarto de miocardio y de ictus. Se citan también los casos del riesgo de infarto de miocardio asociado a rosiglitazona y del riesgo de suicidio asociado a antidepresivos ISRS en niños y adolescentes. En este último caso, un análisis conjunto de resultados de ensayos clínicos en la FDA halló un riesgo de suicidio del doble entre los niños y adolescentes aleatorizados a tratamiento activo en ensayos clínicos controlados con placebo.

Funcionarios de la FDA intentaron presentar los resultados en una reunión de un Comité Asesor, pero los dirigentes de la FDA decidieron que los resultados de los ensayos de los fabricantes eran demasiado poco fiables y retrasaron su presentación hasta que un grupo externo los reanalizara. Un año más tarde la revisión externa llegó básicamente a las mismas conclusiones.

En los ensayos en neuropsiquiatría, se usan a menudo variables subrogadas, como la respuesta a un cuestionario. Además, a menudo los ensayos tienen escaso poder estadístico y son de corta duración y, mayoritariamente, controlados con placebo.

En el conjunto de los ensayos con anticonvulsivantes, las frecuencias de comportamiento o ideación suicida fueron 0,37% entre los aleatorizados al fármaco y 0,24% entre los aleatorizados a placebo. Es decir, que casi dos pacientes más de cada 1.000 tendrían pensamiento o comportamiento suicida atribuible a estos fármacos: un efecto real pero modesto.

Esto plantea la cuestión de la relación beneficio/riesgo a la luz de la indicación para la que se usa cada fármaco. A pesar de la importancia de suprimir las convulsiones en caso de epilepsia, es más dudoso que se pueda aceptar un riesgo de suicidio en un paciente con fibromialgia que tome por ejemplo gabapentina (una indicación fuertemente promovida en forma fraudulenta u *off label* actualmente en Estados Unidos). Preocupa todavía más el incremento del riesgo de suicidio asociado al uso de anticonvulsivantes en numerosas indicaciones en las que no se ha demostrado eficacia de estos fármacos.

En los próximos años un importante objetivo de la investigación farmacológica será una mejor cuantificación de los efectos beneficiosos y perjudiciales de los medicamentos en indicaciones específicas.

Cuando se observó un incremento del riesgo cardiovascular asociado a rofecoxib, valdecoxib y celecoxib la FDA optó por incluir una advertencia de aumento del riesgo cardiovascular en los envases de todos los AINE, incluido el naproxeno, el cual podría no asociarse a incremento del riesgo o incluso tener un modesto efecto cardioprotector. Análogamente, con los anticonvulsivantes ha optado por incluir una advertencia en los envases de todos los anticonvulsivantes. Sin embargo, los ensayos realizados con carbamazepina y con valproato han indicado riesgos de suicidio inferiores a la unidad (0,65 para carbamazepina y 0,72 para valproato). Además, no hay datos relativos a fenitoína.

La controversia sobre anticonvulsivantes y riesgo de suicidio revela los límites de nuestra capacidad para identificar efectos adversos en los estudios anteriores a la aprobación de los medicamentos, así como los retos de la comunicación y la gestión de riesgos. Las estrategias actuales exigen a la FDA, los clínicos, los pacientes y los financiadores la toma de decisiones sobre uso de medicamentos en un contexto de escasa información. La solución deberá pasar por recoger resultados más completos sobre los efectos beneficiosos y perjudiciales en los ensayos anteriores a la aprobación, la confirmación de las señales de riesgos en estudios postcomercialización rigurosos y la rápida transformación de estos resultados en recomendaciones equilibradas y comprensibles que sean efectivamente comunicadas a prescriptores y pacientes.

4. Faigen N. Pfizer manipulated Neurontin studies, experts allege in fraud case. *Scrip.* 2008;3405/06:30-31. ID 84225

Se describe con detalle cómo Pfizer falseó los resultados de estudios con gabapentina para promover su empleo en indicaciones no autorizadas en Estados Unidos. La información detallada sobre estas prácticas se ha hecho pública en ocasión de un juicio sobre esta cuestión, en el que se obligó a la compañía a dejar examinar sus documentos internos sobre esta cuestión.

Los estudios en cuestión no identificaron efectos beneficiosos del fármaco en varias indicaciones no autorizadas (neuropatía diabética). Un estudio negativo (ensayo 945-224) sobre neuropatía diabética (presentado como positivo en las campañas de promoción comercial) no llegó nunca a ser publicado; había sido realizado en 59 centros, en Reino Unido, Francia, Alemania, Italia y España, entre otros países. No se observó ninguna diferencia de eficacia entre ninguna de las tres dosis de gabapentina ensayadas y placebo. Los documentos analizados muestran que desde la compañía se dificultó su publicación.

Al parecer se realizaron decenas de millones de prescripciones de Neurontin® (gabapentina) para estas indicaciones, lo que dio a la compañía beneficios de miles de M\$. En 2004, Pfizer pagó una multa de 430 M\$ por este motivo para compensar costes indebidos a programas federales y estatales (como Medicaid). No obstante, no se había compensado a los consumidores. El juicio al que hace referencia principalmente esta noticia es una nueva demanda colectiva de compensaciones a los consumidores.

5. Anónimo. Pfizer to pay \$430 million to settle Neurontin fraud case. *Scrip.* 2004;2953:16. ID 70243

Pfizer se ha reconocido culpable y ha aceptado pagar más de 430 M\$ para resolver demandas penales y civiles por promoción ilegal y fraudulenta de Neurontin® (gabapentina) en indicaciones no autorizadas en Estados Unidos.

El fármaco está actualmente autorizado para el tratamiento de la epilepsia y de la neuralgia postherpética. Pfizer (Warner Lambert) lo promocionó para la enfermedad bipolar, la esclerosis lateral amiotrófica, el déficit de atención, la migraña, convulsiones por abstinencia de drogas y alcohol, síndrome de piernas inquietas y “algunas otras”, como tratamiento en monoterapia de primera elección de la epilepsia.

Las tácticas ilegales de promoción incluyeron afirmaciones falsas o engañosas dirigidas a los profesionales sanitarios, relativas a su eficacia e indicaciones, viajes y fines de semana de recreo para quienes lo prescribieran, y “contactos médicos” que se presentaban a sí mismos (a menudo falsamente) como científicos expertos en alguna de las enfermedades citadas.

El acuerdo fue anunciado el 13 de mayo en Washington por los fiscales del estado de Massachusetts y de Vermont. Pfizer ha hecho constar que los hechos se refieren a comportamientos de Warner Lambert (1996) anteriores a la adquisición de esta firma por la propia Pfizer (2000).

La oficina de uno de los fiscales citó un estudio publicado en julio/agosto en el *Journal of Managed Care Pharmacy*, en el que se demostraba que Neurontin® era muy a menudo prescrito para indicaciones no autorizadas, pero casi siempre inefectivo: de 105 pacientes que lo recibieron para indicaciones no autorizadas, sólo en 12% se documentó alguna mejoría clínica (que no es prueba de nada, por otra parte).

Pfizer ha firmado un documento de integridad empresarial, de 62 páginas, de acuerdo con la Oficina de la Inspección General del Ministerio de Salud, que permite el seguimiento de sus prácticas de promoción, sobre todos sus productos, por diversos mecanismos.

6. Stafford RS. Regulating off-label drug use - Rethinking the role of the FDA. *N Engl J Med.* 2008;358:1427-29. ID 82522

Como cualquier otra agencia de regulación de medicamentos, la FDA constituye una barrera a la entrada en el mercado y al uso de productos de eficacia no demostrada o no seguros. Sin embargo, aunque la aprobación de un nuevo medicamento específica las indicaciones del producto, la FDA tiene competencias limitadas una vez un fármaco ha sido comercializado. El uso *off label* se define como “la prescripción de un medicamento de un modo distinto del aprobado por la FDA”. En Estados Unidos no es ilegal, y es frecuente. (En España no hay tanta

jurisprudencia como en Estados Unidos. La prescripción de un medicamento para indicaciones o en condiciones no especificadas en el resumen de características del producto implica una responsabilidad judicial mayor del prescriptor, en caso de que aparezcan efectos indeseados). Hasta hace poco, las compañías farmacéuticas no podían promover sus medicamentos para indicaciones no aprobadas por la FDA (las normas han sido recientemente relajadas, véase al final), pero personas (“expertos”) aparentemente independientes de estas compañías sí pueden promoverlos. Cuando una indicación o forma de uso de un medicamento no está aprobada, es porque no hay datos que la justifiquen de manera razonable.

El uso *off label* puede ser el empleo de un fármaco para una indicación no aprobada (por ej., el antipsicótico quetiapina en el tratamiento de la depresión, montelukast para EPOC, metformina para el ovario poliquístico), o bien en poblaciones para las que no está aprobado (por ej., paroxetina para niños). Puede ser incluso recomendado en guías de práctica clínica (por ej., ácido acetilsalicílico (AAS) para la profilaxis cardiovascular en personas con diabetes), tratamiento de última línea (por ej., tracolímus para enfermedades autoinmunes) o tratamientos de primera línea (por ej., gabapentina para la neuropatía diabética dolorosa).

En Estados Unidos el uso de fármacos en indicaciones no aprobadas es frecuente. En este artículo se presenta una gráfica en la que se representan los números calculados de prescripciones para indicaciones aprobadas e indicaciones no aprobadas en Estados Unidos en 2001, de psicofármacos (18 millones de prescripciones *off label* y 40,1 millones en indicaciones aprobadas), antiasmáticos (17,7 y 24,4), antialérgicos (14,7 y 28,5), fármacos activos sobre el corazón (9,5 y 11,2), fármacos para la dispepsia y la úlcera gastroduodenal (7 y 16,3) y **anticonvulsivantes (6,6 y 7,7)**, basada en datos de IMS, del *National Disease and Therapeutic Index*. Además, un informe de 2003 demostró que, para los tres fármacos más prescritos de 15 grupos terapéuticos, el uso en indicaciones no aprobadas suponía aproximadamente un 21% de las prescripciones. Las tasas más altas de uso en indicaciones no aprobadas se registraron con **anticonvulsivantes (74%)**, **antipsicóticos (60%)** y antibióticos (41%).

En un estudio sobre el uso en indicaciones no autorizadas de 160 fármacos de uso frecuente, el uso en indicaciones no autorizadas supuso un 21% de todas las prescripciones; se demostró que, en la mayoría de los casos (73%), el uso fuera de indicaciones aprobadas no se basaba en alguna prueba científica. Los antipsicóticos y los antidepresivos tenían una probabilidad especialmente elevada de ser usados en indicaciones no aprobadas. El uso en indicaciones no aprobadas también es frecuente con eritropoyetinas y bevacizumab.

Se proponen posibles ventajas (no muy convincentes) e inconvenientes de la libertad del médico para prescribir medicamentos para indicaciones no autorizadas, y se enumeran las posibles consecuencias positivas y negativas de esta forma de uso de fármacos.

Las normas actuales de la FDA prohíben la promoción directa (por el laboratorio comercializador) de medicamentos para indicaciones no autorizadas. Sin embargo, la industria farmacéutica puede facilitar el uso en indicaciones no autorizadas mediante la explotación de la ambigüedad cuando las normas son permisivas, están mal definidas o no se aplican. Aparte del patrocinio de actividades de formación médica continuada, una estrategia clave en la promoción de medicamentos consiste en distribuir artículos publicados sobre uso en indicaciones no aprobadas. Con demasiada frecuencia los ensayos distribuidos son de mala calidad.

Las normas recientemente publicadas por la FDA tratan de la distribución de artículos publicados (sobre uso de medicamentos en indicaciones no autorizadas) por visitadores médicos. Aunque estas normas casi se anulan ellas mismas por su insistencia en que no son de obligado cumplimiento, también sugieren una actitud más permisiva que antes en relación con la promoción del uso en indicaciones no aprobadas. Hasta ahora, las compañías farmacéuticas no tenían permitido promover el uso de un medicamento para una indicación no autorizada mientras ésta estaba siendo evaluada por la FDA para su posible aprobación. Con las nuevas normas las compañías ya no deben limitar la promoción de indicaciones no autorizadas a los fármacos e indicaciones que se encuentran en esta situación. Además, se ha dejado de exigir que la FDA deba revisar los artículos de revistas sobre indicaciones no autorizadas que se distribuyen en la visita médica.

7. Cereza G, Pedrós C, García N, Laporte J-R. Topiramate in non-approved indications and acute myopia or angle closure glaucoma. Br J Clin Pharmacol. 2005;60:578-79. ID 75276

Se describen 6 casos de miopía y 2 de glaucoma recogidos por el Sistema Español de Farmacovigilancia hasta marzo de 2004. Alguno de ellos fue intervenido quirúrgicamente sin que se hubiera identificado antes la posible incriminación del fármaco. El hallazgo más llamativo de la serie fue que en todos los casos en los que se conocía la indicación del topiramato, ésta fue una indicación no autorizada (hasta abril de 2004 la epilepsia era la única indicación aprobada en España). Dichas indicaciones fueron trastornos de personalidad, dolor neuropático, pérdida de peso y migraña.

8. Wessely S. How shyness became social phobia. Lancet. 2008;371:1063-64. ID 82491

Timidez: cómo un comportamiento normal se convirtió en fobia social. Éste es el título del libro de Christopher Lane comentado en este artículo.

En 1917, la Asociación Americana de Psiquiatría reconocía 59 trastornos psiquiátricos. La introducción del DSM en 1952 incrementó el número a 128. En 1968 ya eran 159, en 1980 habían aumentado a 227 y en 1987 hasta 253. Actualmente, el DSM-IV contiene 347 categorías.

En el libro se describe cómo, con la ayuda de psiquiatras, periodistas y compañías farmacéuticas, la timidez –antaoño considerada una variación normal del carácter o la personalidad– fue incorporada al DSM como fobia social o trastorno de personalidad evitadora.

Se trata de una crítica paralela a la disección de Allan Hurwitz y Jerome Wakefield sobre la ampliación gradual de las fronteras de la depresión en *The loss of sadness*.

El libro se centra en la manera cómo se traza la línea entre lo normal y lo anormal. Se trata de un camino que comienza a ser conocido. Se comienza con unos pocos casos atendidos en servicios de salud mental: la punta del iceberg. A continuación se realizan estudios a gran escala, cuya inevitable conclusión es que la nueva enfermedad es “un problema oculto de salud pública”, que más adelante se convertirá en “la enfermedad de la década”, que es como se denominó el trastorno de ansiedad social en la década de los noventa. Finalmente, se monta una campaña de educación continuada del público.

La definición y popularización de estas “enfermedades” es animada por los fabricantes de medicamentos (se citan diazepam, fluoxetina y paroxetina).

El autor afirma que estos argumentos son ciertos, pero que sería ingenuo culpar de estas tendencias expansionistas solamente a la industria farmacéutica. Los psiquiatras han jugado un papel clave en dar credibilidad a problemas vagamente definidos sin mucha investigación ni credibilidad científica. Todo ello ha sido muy influido por el sistema de financiación de la atención a la salud en la psiquiatría norteamericana: “trate a alguien de timidez, y las compañías aseguradoras se reirán de usted. Trátele de fobia social, con su etiqueta DSM 300-23, y la factura será pagada”.

Una vez una nueva enfermedad ha conseguido la aprobación de la Asociación Americana de Psiquiatría, debe ser vendida. Una técnica es la del personaje famoso afectado por la enfermedad. El jugador de fútbol americano Ricky Williams se presentó como un afectado por fobia social. Lane (el autor del libro) se pregunta si la verdadera timidez de Williams no consistiría en no querer informar sobre la cantidad que recibió de GlaxoSmithKline por este anuncio. El impacto comercial de su *epitome* de masculinidad en el que admitía tener un problema de salud mental que fue curado por un ansiolítico debió ser inmenso. Desgraciadamente, los beneficios que esto produjo a su compañía, así como a su carrera deportiva, se vinieron abajo cuando se supo que también tomaba otras drogas, bastante diferentes, prohibidas en la *National Football League*, drogas de las que más tarde admitió que le ayudaban a adquirir confianza en sí mismo.

Se cita el trastorno por déficit de atención (TDA) e hiperactividad como otro ejemplo de enfermedad inventada. Un psiquiatra citado por Lane decía que “solíamos tener una palabra para referirnos a las víctimas del TDA: “chicos”, y pocos dudan de que ahora la etiqueta se aplica a muchos niños que se portan mal.

¿Cómo crecerán niños como uno (de tantos) que se describe aquí con TDA? ¿Qué significa pensar que su comportamiento no es su

propia responsabilidad sino la consecuencia de que su cerebro es diferente del del resto de la clase? ¿Pueden estos niños llegar a creer que son diferentes, que deben ser tratados aparte, que necesitarán atención y tratamientos interminables incluso cuando lleguen a la edad adulta?

[Lane C. Shyness: How normal behavior became a sickness. New Haven, CT: Yale University Press; 2008. Pp 272. US\$27 (&19-99). ISBN 0-300-12446-5].

9. Lane C. Shyness: How normal behavior became a sickness. New Haven, CT: Yale University Press; 2008.

10. Angell M. Industry-sponsored clinical research. A broken system. JAMA. 2008;300:1069-71. ID 83907

En las últimas dos décadas, la industria farmacéutica ha obtenido un control sin precedentes sobre la evaluación de sus propios productos. La mayor parte de la investigación sobre medicamentos de prescripción es financiada por la industria, y hay pruebas crecientes de que con frecuencia se maquillan los resultados de esta investigación para hacer que sus medicamentos parezcan mejores y más seguros.

Dos recientes artículos ilustran este problema: uno demostró que muchas publicaciones sobre rofecoxib, que habían sido principal o exclusivamente atribuidas a investigadores universitarios, habían sido escritas, en realidad, por empleados de Merck; el otro demuestra que la compañía manipuló el análisis de los resultados de dos ensayos clínicos para que la mortalidad causada por rofecoxib pareciera menor a la real. El sesgo en la manera cómo la investigación financiada por la industria es realizada y publicada no es inusual, y de ningún modo se limita a Merck.

Según la autora, el problema no es tanto el propio patrocinio o financiación, sino el modo como se realiza. Antes de los ochenta las ayudas de la industria a instituciones universitarias daban total responsabilidad a los miembros de la facultad. Ellos diseñaban los estudios, analizaban e interpretaban sus resultados, escribían los artículos y decidían donde publicarlos. Generalmente, ni los investigadores ni sus instituciones tenían otras relaciones financieras con las compañías patrocinadoras.

No obstante, en los últimos años las compañías patrocinadoras se han involucrado profundamente en todos los aspectos de la investigación sobre sus productos. A menudo diseñan los ensayos, analizan sus resultados, escriben los artículos y deciden si los publican, dónde y cómo. En algunos ensayos multicéntricos, los “autores” no pueden ni tan solo tener acceso a sus propios resultados. La asociación de la industria norteamericana (la PhRMA) justificó este hecho de este modo: “Como propietarios de la base de datos del estudio, los promotores tienen el derecho de determinar quién tiene acceso a ella”. De este modo, los investigadores se han convertido en poco más que mano de obra alquilada, que suministra pacientes y recoge datos según el protocolo dictaminado por la compañía.

Además, ha surgido la enorme industria de las CRO, redes comerciales de médicos que suministran pacientes. Su único cliente es la industria, de modo que están dispuestas a lo que esta les mande.

Además de recibir becas, los investigadores universitarios tienen otras relaciones financieras con los patrocinadores de su investigación. Son consultores pagados, miembros de comités y, a menudo, incluso accionistas. Antes estas relaciones estaban prohibidas por sus instituciones, pero en la actualidad estas mismas instituciones tienen extensas relaciones financieras con la industria farmacéutica. En una reciente revisión se halló que alrededor de dos terceras partes de las facultades de medicina en Estados Unidos tienen acciones en compañías patrocinadoras de su investigación. Un estudio sobre departamentos universitarios halló que dos tercios tienen ingresos de compañías farmacéuticas y tres quintas partes tienen ingresos personales de compañías farmacéuticas.

Se citan las relaciones del profesor de Psiquiatría de la Universidad de Stanford Alan Schatzberg, futuro presidente de la Asociación Americana de Psiquiatría, propietario de una inversión de 6 M\$ en una compañía que investiga la mifepristona en el tratamiento de la depresión psicótica, y a la vez investigador principal de un proyecto del NIH sobre la misma cuestión. Se cita la actitud y comportamiento “elusivos” de la propia Universidad de Stanford en relación con esta cuestión.

Se cita el sesgo de publicación (negativo sobre los estudios negativos, positivo sobre los positivos), con el ejemplo concreto de los antidepresivos ISRS. Se cita específicamente el caso de GSK con la paroxetina. Según un documento interno de la compañía obtenido por el *Canadian Medical Association Journal*, directivos de la compañía decidieron suprimir los resultados negativos de un estudio, porque “Sería comercialmente inaceptable incluir una afirmación de que la eficacia no ha sido demostrada, porque esto afectaría el perfil de la paroxetina”.

La investigación clínica publicada es a menudo sesgada, generalmente porque los estudios son diseñados de manera que casi de manera inevitable den resultados favorables al promotor. Esto se puede hacer de muchas maneras:

- el fármaco de comparación se da a dosis demasiado bajas para favorecer la imagen de eficacia del fármaco del promotor,
- el fármaco de comparación se da a dosis demasiado altas, para favorecer la imagen de seguridad del fármaco del promotor,
- se elige una variable compuesta, de manera que se pueda seleccionar un resultado positivo como la variable “principal”,
- se publica sólo parte de los resultados (por ej., la primera mitad del ensayo CLASS con celecoxib),
- se reducen las pruebas de efectos adversos graves, como ocurrió en el ensayo VIGOR con el infarto de miocardio asociado a rofecoxib,
- o bien se compara el nuevo fármaco con placebo, en lugar de con un fármaco existente.

Los conflictos de intereses pueden sesgar no sólo la investigación. También pueden afectar los contenidos de las guías de práctica clínica publicadas por organismos profesionales y de la administración pública, así como decisiones de la FDA:

- Un estudio sobre 200 grupos de expertos que preparaban y publicaban guías de práctica clínica halló que más de un tercio de los autores reconocían que tenían algún interés monetario en los fármacos que recomendaban.
- Ocho de los 9 miembros del grupo de expertos que elaboró las últimas recomendaciones sobre tratamiento de la hipercolesterolemia tenían relaciones con los fabricantes de estatinas.
- De los 170 profesionales que contribuyeron a la 4ª edición del DSM de la *American Psychiatric Association*, 95 tenían relaciones financieras con compañías farmacéuticas, al igual que todos los que contribuyeron a las secciones sobre esquizofrenia y depresión.
- Muchos miembros de los 16 comités asesores de la FDA sobre registros de nuevos medicamentos tienen relaciones financieras con la industria farmacéutica.

Si se examina el conjunto de estos hechos, sería ingenuo creer que el sesgo es sólo cuestión de unos pocos casos aislados. El médico ya no puede fiarse de las revistas científicas para tener una información válida y fiable. “Esta es la conclusión a la que llegué a pesar de resistirme a ello en las dos décadas en que fui directora del NEJM, y que he reforzado en los años siguientes. La realidad es que los clínicos ya no saben cuán eficaces y seguros son los medicamentos de prescripción, pero estos productos probablemente no son tan buenos como indican las publicaciones científicas”.

El médico que debería ser escéptico ante los anuncios de medicamentos y las afirmaciones de los visitantes médicos tiende a fiarse de las publicaciones médicas con revisión por pares. Una consecuencia del sesgo de estas publicaciones es que el médico aprende a practicar un estilo de medicina que supone un uso intensivo de los medicamentos. Incluso en las situaciones en las que las modificaciones del estilo de vida serían más eficaces, el médico y sus pacientes creen a menudo que hay un fármaco para cada problema y para cada motivo de malestar. Además, se hace creer al médico que los medicamentos de marca, más nuevos y más caros son superiores a los viejos fármacos o a los genéricos, a pesar de que raramente hay pruebas de ello, pues generalmente los promotores no comparan sus fármacos con los antiguos a dosis equivalentes. Finalmente, el médico aprende a usar los medicamentos para indicaciones y en condiciones no autorizadas, creyendo que hay pruebas de calidad que avalan este uso. Aunque las compañías no están autorizadas a promover el uso de fármacos en indicaciones no autorizadas, con frecuencia los “líderes de opinión” promueven tal uso, en forma de actividad de formación continuada o de investigación.

La autora ha propuesto la creación de un Instituto para los Ensayos Clínicos de Medicamentos de Prescripción en el NIH, que administre los ensayos clínicos con medicamentos de prescripción, incluidos los ensayos anteriores a la comercialización de fármacos que deban ser presentados a la FDA como parte de dossier de registro. Es absurdo que sean las propias compañías, propiedad de inversores, las responsables de la evaluación de sus propios productos. A pesar de ello, muchos investigadores universitarios y sus instituciones pretenden lo contrario, lo que resulta conveniente y económicamente beneficioso para ellos. Por el contrario, deberían ser los primeros en actuar para reformar el sistema de investigación clínica y no dejarlo en manos de la administración pública o de los abogados. Es más que una cuestión de percepción o de apariencias: se trata de un problema de salud pública.

11. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med.* 2008;358:252-60. ID 81978

Antecedentes: La “Medicina Basada en Pruebas” es valorable siempre y cuando se base en evidencias completas y no sesgadas. La publicación selectiva de ensayos clínicos, y los resultados de estos ensayos pueden generar estimaciones no reales de la efectividad de los fármacos y alterar su relación beneficio/riesgo aparente.

Métodos: Los autores analizaron las revisiones de la FDA sobre 12 fármacos antidepresivos que incluyeron un total de 12.564 pacientes. Se realizó una búsqueda sistemática para identificar las publicaciones correspondientes. Para los ensayos publicados, se compararon los resultados publicados con los resultados de los informes de la FDA. También se comparó la magnitud del efecto derivado de cada una de las fuentes.

Resultados: Se observó un claro sesgo hacia la publicación de los ensayos con resultados positivos:

- Entre los 74 ensayos registrados por la FDA, un 31%, con 3.449 participantes no se publicaron.
- El hecho de publicarse y como se publicaron se vio asociado a los resultados del estudio y esta asociación fue significativa e independiente del tamaño de la muestra.
- Se identificaron 38 ensayos favorables al fármaco, 12 con resultados discutibles y 24 con resultados desfavorables. En la Tabla siguiente se indica el número de los que se publicaron de cada una de estas categorías, y en caso de publicación si la conclusión de los autores coincidía con la de los revisores de la FDA:

	Nº de ensayos	Publicados: contenido de acuerdo con decisión FDA	Publicados: contenido no de acuerdo con decisión FDA	no publicados
Favorable	38	37	0	1
Dudoso	12	0	6	6
Desfavorable	24	3	5	16

- La revisión de las publicaciones médicas con medios convencionales (búsqueda en Medline y análisis de cada artículo) indicó que un 94% de los ensayos eran positivos. Por el contrario, el análisis de la FDA mostró que sólo un 51% fueron positivos.
- El metanálisis separado de los datos de la FDA y los de los artículos publicados mostró un aumento de la magnitud del efecto que varió desde un 11 a un 69% según el fármaco; globalmente este porcentaje fue de 32%.

Conclusiones: Los autores concluyen que no se puede determinar si el sesgo tan importante observado en su estudio es consecuencia de un fallo al enviar los manuscritos por parte de los autores o promotores, si procede de las decisiones de los editores de las revistas, o ambas cosas. La publicación selectiva de los resultados de los ensayos clínicos puede tener consecuencias adversas potencialmente graves para los investigadores, los participantes en los ensayos, los profesionales sanitarios y los propios pacientes.

12. Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Medicine.* 2008;5:45. ID 82220

Antecedentes: Los resultados de los metanálisis con antidepresivos sólo han mostrado efectos beneficiosos modestos

frente a placebo; y cuando al análisis se le añaden los resultados de algún ensayo clínico no publicado, la eficacia disminuye por debajo de los criterios de significación estadística. Además, la eficacia de los antidepresivos también puede depender de la gravedad en las puntuaciones iniciales de las escalas de evaluación de la depresión. El objetivo de este análisis fue establecer la asociación entre la gravedad de la enfermedad y la eficacia del tratamiento antidepresivo, mediante datos de ensayos clínicos publicados y no publicados.

Método: Se recogieron datos de ensayos clínicos remitidos a la FDA para la autorización de los cuatro grupos de antidepresivos comercializados. Se aplicaron métodos metanalíticos para evaluar el efecto de la gravedad inicial del cuadro sobre la mejoría en las puntuaciones de depresión para fármaco activo y placebo, así como de la diferencia de puntuación fármaco-placebo.

Resultados: Las diferencias fármaco-placebo aumentaron en función de la gravedad inicial, desde la práctica falta de diferencia en intensidades de depresión moderadas, hasta una diferencia pequeña en pacientes con depresión grave, y sólo alcanzaron los niveles de significación estadística en el grupo de pacientes en el rango más elevado de gravedad clínica. Los análisis de metarregresión mostraron una asociación entre la gravedad basal y la mejoría que fue lineal en el grupo con fármaco activo, pero especialmente con un componente lineal negativo en el grupo placebo.

Conclusiones: Los resultados sugieren que las diferencias fármaco-placebo de la eficacia de los antidepresivos aumenta en función de la gravedad basal, aunque parece que la magnitud de la eficacia es relativamente modesta incluso en las formas más graves. Esta relación entre la gravedad inicial y la eficacia antidepresiva es atribuible a una menor respuesta al placebo entre los pacientes más graves, más que a un aumento de la respuesta de los fármacos.

Comentario: Ante estos resultados, los autores concluyen que hay pocos motivos para prescribir antidepresivos de “nueva generación” a cualquier paciente con depresión (los fármacos que analizan son fluoxetina, venlafaxina, nefazodona y paroxetina), a no ser que las alternativas se hayan mostrado ineficaces. Otro aspecto a tener en cuenta es el hecho de que los pacientes más graves responden peor a placebo; ello debería hacer plantear la necesidad de investigar más sobre cómo los pacientes con depresión grave responden a los antidepresivos y al placebo.

13. Lenzer J, Brownlee S. An untold story? *BMJ*. 2008;336:532-34. ID 82333

El estudio de Irving Kirsch-82220 recientemente publicado en *PLoS Medicine* en el que se analizó la efectividad de algunos antidepresivos pone de relieve el problema actual del modo cómo se pueden distorsionar los resultados de un estudio por no publicarlos en su totalidad.

Este estudio se une a otros recientes que han mostrado por ejemplo que las **estatinas** sólo son útiles en un subgrupo de pacientes (Abramson y Wright-78897), u otros en los que se observó que la seguridad y la eficacia de los **AINE inhibidores selectivos de la COX-2** (Jüni et al-74051) eran peores de lo que parecían.

Lo que más ha llamado la atención tras la publicación del estudio de Kirsch et al. ha sido la reacción de GlaxoSmithKline, que en su comunicado de prensa afirmó que las conclusiones del estudio son “incorrectas” porque “sólo se evaluó una pequeña parte de la totalidad de los resultados disponibles”. Los autores de este artículo se preguntan cómo pueden reguladores, consumidores y médicos conocer la utilidad o la peligrosidad de los fármacos sin tener acceso a la totalidad de los resultados de los estudios realizados con ellos.

Y se preguntan también si desde la publicación del estudio citado conocemos realmente la verdad sobre los antidepresivos. O sobre las estatinas. O sobre cualquier medicamento comercializado.

Se cita también el estudio de Turner et al-81978 publicado en el *NEJM* a principios de 2008, sobre sesgo de publicación de los ensayos clínicos con **antidepresivos ISRS**.

El sesgo de publicación no se limita a los antidepresivos. Un antiguo revisor de estudios de la FDA declaró a *BMJ* que para los investigadores es muy importante tener pleno acceso a los protocolos y resultados completos de los ensayos, para determinar si las conclusiones son válidas. Esta persona cita un estudio publicado en 1999 en el que se analizaron los artículos publicados en cinco revistas

médicas mundiales de primer orden. Se observó que en un 18% a 68% de los artículos, según la revista, las conclusiones de los autores que constaban en el resumen no estaban apoyadas o estaban en contradicción con el contenido del artículo.

Para realizar su estudio, Kirsch et al. presentaron una solicitud a la FDA amparada en la *Freedom of Information Act*, para que se les entregaran los resultados completos de todos los ensayos con los seis antidepresivos de mayor consumo. La FDA identificó 47 ensayos, pero por razones desconocidas no dio los resultados de nueve ensayos. Los resultados de los nueve fueron negativos para el antidepresivo. La exclusión de estos estudios implicó que faltó un 38% de los participantes en ensayos con **sertralina** y un 23% de los participantes en ensayos con **citalopram**, de modo que fue imposible analizar dos de los seis antidepresivos más consumidos.

Una parte del problema reside en que para que un investigador solicite la totalidad de los resultados de un ensayo, debe saber que este ensayo fue realizado.

La legislación norteamericana sobre registro obligatorio de ensayos clínicos no obliga a registrar los ensayos realizados en el pasado, aunque se refieran a fármacos comercializados en la actualidad.

Se comentan las graves consecuencias derivadas del empleo de **corticoides a dosis altas en pacientes con lesión medular**, basadas en los resultados de un solo ensayo clínico potencialmente sesgado, patrocinado por los NIH. En estos pacientes los corticoides son inútiles o aumentan la mortalidad, y sin embargo la mayoría de los neurocirujanos siguen tratando a estos pacientes con dosis altas de corticoides, por temor a acusaciones de mala práctica que pudieran basarse en una supuesta práctica estándar derivada del ensayo del NIH.

Probablemente, el principal obstáculo al acceso a la totalidad de los resultados de los ensayos lo constituyen las leyes de secreto comercial (industrial) que impiden hacer públicos resultados críticos. Este problema se puso de manifiesto en 2005, con la muerte de Traci Johnson, de 19 años, que se suicidó mientras participaba como voluntaria sana en un ensayo sobre una nueva indicación de la **duloxetina**, la incontinencia urinaria. Tras solicitar los resultados sobre duloxetina a la FDA, uno de los autores de este artículo encontró que la muerte de Johnson, así como por lo menos cuatro muertes más de voluntarios, no había sido incluida en el registro de ensayos clínicos (ClinicalTrials.gov). Cuando se preguntó a la FDA por las causas de esta omisión, aquella respondió citando legislación sobre secreto industrial, que permite a las compañías retirar toda la información, incluida la información sobre fallecimientos, sobre los fármacos que no obtienen la aprobación de una nueva indicación, incluso a pesar de que el fármaco ya esté comercializado para otras indicaciones.

Se cita el caso de **valdecoxib**, cuyo fabricante solicitó en 2001 la aprobación de cuatro indicaciones, de las que la FDA aprobó sólo tres y rechazó una, el tratamiento del dolor agudo. Inmediatamente, los resultados de los ensayos sobre dolor agudo fueron retirados de la web de la FDA, y no se sabe si la indicación fue rechazada por falta de eficacia o bien por exceso de efectos indeseados.

Se cita la legislación que permite omitir ciertas informaciones por “secreto industrial”, y los autores se preguntan si una muerte debe ser considerada secreto industrial, si la falta de eficacia debe ser considerada secreto industrial.

14. Anónimo. Antidépresseurs IRS et violence. *Prescrire*. 2008;28:431-32. ID 83101

Autores británicos han reunido elementos de farmacovigilancia relativos a síntomas de heteroagresividad asociados a antidepresivos ISRS: agitación, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, etc. Se ha hecho referencia a su papel en agresiones y homicidios.

Desde 2004, se han introducido modificaciones en las fichas técnicas de estos fármacos para reflejar el riesgo de estos efectos.

En ensayos clínicos con paroxetina y sertralina se ha registrado una mayor frecuencia de manifestaciones de “hostilidad” en comparación con placebo. El término hostilidad incluía, sobre todo, violencia y agresividad. Los testimonios de pacientes y acompañantes son coincidentes.

Parece que el riesgo de comportamientos hostiles es particularmente elevado en niños y adolescentes, sobre todo al principio del tratamiento, tras modificación de dosis o durante la retirada.

En la práctica, los antidepresivos deben ser reservados para los pacientes con un cuadro invalidante y resistente a tratamientos no farmacológicos.

15. Douglas IJ, Smeeth L. Exposure to antipsychotics and risk of stroke: self controlled case series study. BMJ. 2008;337:616. ID 83977

Objetivos: Investigar la asociación entre uso de antipsicóticos típicos y atípicos y la incidencia de ictus, en pacientes con y sin demencia.

Métodos: Series de casos con control sobre ellos mismos, con información de la base de datos británica de atención primaria GPRD. Se incluyó a todos los pacientes registrados en la base de datos con un ictus incidente registrado y que habían recibido por lo menos una prescripción de un antipsicótico antes del final de 2002. En el análisis final se incluyó a 6.790 participantes que cumplían los criterios del estudio. La variable principal fue el riesgo relativo de ictus en los períodos de tiempo con exposición a antipsicóticos, comparados con los períodos de no exposición.

Resultados:

- Cualquier antipsicótico, todos los pacientes: OR = 1,73 (IC95%, 1,60-1,87).
- Todos los pacientes, antipsicóticos típicos: OR = 1,69 (IC95%, 1,55-1,84).
- Todos los pacientes, antipsicóticos atípicos: OR = 2,32 (IC95%, 1,73-3,10).
- Pacientes con demencia, todos los antipsicóticos: OR = 3,50 (IC95%, 2,97-4,12).
- Pacientes con demencia, antipsicóticos típicos: OR = 3,26 (IC95%, 2,73-3,89).
- Pacientes con demencia, antipsicóticos atípicos: OR = 5,86 (IC95%, 3,01-11,38).
- Pacientes sin demencia, todos los antipsicóticos: OR = 1,41 (IC95%, 1,29-1,55).
- Pacientes sin demencia, antipsicóticos típicos: OR = 1,40 (IC95%, 1,26-1,54).
- Pacientes sin demencia, antipsicóticos atípicos: OR = 1,90 (IC95%, 1,36-2,65).

No se da información sobre los fármacos involucrados.

Conclusiones: Todos los antipsicóticos se asocian a un aumento del riesgo de ictus. Éste podría ser mayor en pacientes que reciben antipsicóticos atípicos que en los que reciben antipsicóticos típicos. Las personas con demencia parecen presentar un riesgo más alto de ictus asociado a antipsicóticos y, en consecuencia, en estos pacientes el uso de estos fármacos debe ser evitado en la medida de lo posible.

16. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein M. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. N Engl J Med. 2009;360:225-35. ID 84996

Antecedentes: Los usuarios de antipsicóticos típicos están sujetos a un riesgo aumentado de arritmia ventricular grave y muerte súbita de origen cardíaco. Sin embargo, se sabe menos sobre los efectos adversos cardíacos de los antipsicóticos atípicos, que han sustituido en gran parte a los típicos en la práctica clínica.

Métodos: En un estudio retrospectivo de cohortes en la población cubierta por Medicaid en Tennessee, se calculó la incidencia ajustada de muerte súbita de origen cardíaco entre personas expuestas a antipsicóticos. El análisis principal fue efectuado sobre 44.218 usuarios iniciales solamente de antipsicóticos típicos, sobre 46.089 usuarios solamente de antipsicóticos atípicos, y sobre 186.600 controles emparejados no expuestos a antipsicóticos. Para evaluar la posibilidad de factores residuales de confusión relacionados con los factores asociados al uso de antipsicóticos, se realizó un análisis secundario de usuarios de antipsicóticos sin diagnóstico inicial de esquizofrenia u otras psicosis, con los que los usuarios fueron emparejados mediante la aplicación de puntuaciones de propensión (es decir, la probabilidad predicha de que pudieran ser usuarios de antipsicóticos).

Resultados:

- Durante los 1.042.159 años-persona de seguimiento de la cohorte, se registraron 1.870 casos de muerte súbita cardíaca, lo que equivale a una tasa de incidencia de 17,9 por 10.000 años-persona.

- Los usuarios de antipsicóticos típicos y atípicos presentaron tasas más altas de muerte súbita de origen cardíaco que los no usuarios, las razones de las tasas ajustadas de incidencia fueron de 1,99 (IC95%, 0,68-2,34) y 2,26 (IC95%, 1,88-2,72), respectivamente.
- La tasa de incidencia entre los usuarios de antipsicóticos atípicos fue 1,14 veces más alta que entre los usuarios de antipsicóticos típicos, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa (IC95%, 0,93-1,39).
- Los antiguos usuarios de antipsicóticos no presentaron un riesgo significativamente aumentado [razón de tasas de incidencia de 1,13 (IC95%, 0,98-1,30)].
- Para ambos grupos de fármacos, el riesgo entre los usuarios mostró un incremento relacionado con la dosis, que fue estadísticamente significativo.
- Entre los usuarios de antipsicóticos típicos, las razones de las tasas de incidencia aumentaron desde 1,31 (IC95%, 0,97-1,77) para los que tomaban dosis bajas, a 2,42 (IC95%, 1,91-3,06) para los que tomaban dosis altas ($p < 0,001$).
- Entre los usuarios de antipsicóticos atípicos, las razones de las tasas de incidencia aumentaron desde 1,59 (IC95%, 1,03-2,46) entre los que tomaban dosis bajas, a 2,86 (IC95%, 2,25-3,65) entre los que tomaban dosis altas ($p = 0,01$).
- En la cohorte emparejada según puntuaciones de propensión, los resultados fueron similares.

Conclusiones: Los usuarios de antipsicóticos típicos y atípicos presentaron riesgos similares de muerte súbita cardíaca, de magnitud relacionada con la dosis.

17. Schneeweiss S, Avorn J. Antipsychotic agents and sudden cardiac death - How should we manage the risk? N Engl J Med. 2009;360:294-96. ID 84997

Se comenta el trabajo de Ray et al.-84996 sobre riesgo de muerte súbita cardíaca asociado a antipsicóticos típicos y atípicos, sobre datos de pacientes de Medicaid en el estado de Tennessee.

Risperidona, olanzapina y quetiapina se encuentran entre los 10 fármacos más vendidos en Estados Unidos. En el mundo, sus ventas son de unos 14.500 M\$. Dado este uso elevado, que además ocurre en poblaciones vulnerables, como niños y personas de edad avanzada, es importante conocer con detalle los riesgos asociados a su empleo.

Se conocen desde hace tiempo los efectos electrofisiológicos sobre el miocardio de los antipsicóticos típicos, como haloperidol o tioridazina. El estudio de Ray et al. amplía esta posibilidad a los antipsicóticos atípicos. Los riesgos relativos descritos en este estudio coinciden con lo conocido sobre los efectos de estos fármacos sobre la conducción miocárdica (por ej., mayor riesgo para tioridazina que para haloperidol, que se correlaciona con el alargamiento del QT producido por uno y otra).

Llama la atención que se haya tardado tanto tiempo en descubrir este riesgo asociado a los antipsicóticos atípicos; el primero de este grupo de fármacos fue comercializado en Estados Unidos en 1989. El estudio de Ray et al. está bien diseñado y realizado; se consideran las características del estudio que le confieren solidez.

Los autores se preguntan si a la luz de estos resultados se debería restringir el empleo de antipsicóticos. Una gran parte del consumo de estos fármacos ocurre en poblaciones vulnerables (niños, pacientes de edad avanzada con demencia) y en indicaciones no autorizadas, en las que no hay pruebas convincentes de eficacia. En estas condiciones el riesgo de un efecto indeseado grave no es aceptable. Sin embargo, el médico debe poder seguir prescribiendo antipsicóticos para el tratamiento de patologías en las que han mostrado eficacia, como esquizofrenia y trastornos bipolares.

Una cuestión importante es la incidencia de la muerte súbita cardíaca en adultos tratados con antipsicóticos. Las tasas halladas por Ray et al. fueron de 478 acontecimientos por 166.324 años-paciente de exposición, lo que equivale a 2,9 casos por 1.000 años-paciente. Entre los pacientes que recibían dosis más altas, la tasa fue de 3,3 por 1.000, un nivel que se describiría como "moderado" y "bajo," pero no como "raro". Como comparación, la tasa de agranulocitosis en usuarios de clozapina sería de 6,8 casos por 1.000 años-paciente, casi del doble de la calculada para muerte súbita cardíaca. Sin embargo, la tasa de mortalidad por agranulocitosis en pacientes tratados con clozapina es de alrededor de 0,2 por 1.000, es decir, muy inferior a la de muerte

súbita cardíaca. Para la clozapina y la agranulocitosis se han puesto en marcha programas de gestión de riesgos basados en la vigilancia del recuento leucocitario. Los autores opinan que por analogía, si hay que prescribir un antipsicótico sería razonable practicar antes un ECG, aunque esta propuesta no ha sido evaluada en la práctica. Para los pacientes tratados con antipsicóticos a dosis altas, esto permitiría evaluar si el tratamiento da lugar a un alargamiento del intervalo QT.

En el ensayo clínico CATIE (*Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness*), se observó que un 3% de los pacientes tratados con risperidona o con quetiapina presentaban alargamiento del intervalo QT. La frecuencia fue del doble entre los pacientes con demencia (edad media de 78 años). La incidencia de alargamiento del intervalo QT cuando se toman antipsicóticos es probablemente más alta en pacientes de edad avanzada que reciben dosis altas. Los autores opinan que si se detecta alargamiento del QT, conviene reducir la dosis o abandonar el antipsicótico, revisar los tratamientos concomitantes (que pueden alargar el QT por sí mismos o dar lugar a interacciones farmacológicas que determinen aumento de concentraciones plasmáticas de algún fármaco que alargue el QT).

El problema de los programas de gestión de riesgos en psiquiatría es que la propia puesta en marcha del programa puede determinar una infrutilización de fármacos eficaces, en pacientes que a menudo no reciben el tratamiento que deberían, y que guardan escasa observancia. Para la clozapina (y la agranulocitosis) se ha propuesto un análisis de toma de decisiones. Si se desarrollara un instrumento de toma de decisiones para los antipsicóticos en relación al riesgo de muerte súbita, probablemente se aclararían las decisiones de prescripción. Mientras tanto, en los pacientes en los que las pruebas de eficacia de los antipsicóticos son limitadas y el riesgo de efecto indeseado mortal es claro, la prudencia obligaría a reducir drásticamente el uso de estos fármacos.

18. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet*. 2009;373:31-34. ID 84954

Estudio financiado por el *National Institute of Mental Health* norteamericano.

Antecedentes: Dadas las incertidumbres sobre la supuesta superioridad de los antipsicóticos de segunda generación sobre los de primera generación, se realizó un metanálisis de ensayos clínicos con el fin de comparar los efectos de estos dos tipos de fármacos en pacientes con esquizofrenia.

Métodos: Se compararon nueve fármacos antipsicóticos de segunda generación con antipsicóticos de primera generación en diversas variables: eficacia global (variable principal), síntomas positivos, síntomas negativos, síntomas depresivos, recaídas, calidad de vida, efectos extrapiramidales, aumento de peso y sedación.

Resultados: Se incluyeron 150 ensayos clínicos, la mayor parte de corta duración, con un total de 21.533 participantes. Se excluyeron los ensayos abiertos, porque de manera sistemática favorecieron los nuevos fármacos.

– Cuatro de estos fármacos fueron superiores a los antipsicóticos de primera generación en eficacia global, las diferencias fueron pequeñas y en ningún caso amplias:

amisulprida: -0,31 (IC95%, de -0,44 a -0,19, $p < 0,0001$);

clozapina: -0,52 (IC95%, de -0,75 a -0,29, $p < 0,0001$);

olanzapina: -0,28 (IC95%, de -0,38 a -0,18, $p < 0,0001$);

risperidona: -0,13 (IC95%, de -0,22 a -0,05, $p = 0,002$).

– Sobre los síntomas positivos, sólo los mismos (amisulprida, clozapina, olanzapina y risperidona) fueron superiores a los de primera generación.

– Sobre los síntomas depresivos, fueron superiores a los de primera generación amisulprida, aripiprazol, clozapina, olanzapina y quetiapina, pero no risperidona, sertindol, ziprasidona ni zotepina.

– Los otros fármacos de segunda generación no fueron más eficaces que los de primera generación, ni tan sólo sobre los síntomas negativos (sólo fueron superiores los mismos: amisulprida, clozapina, olanzapina y risperidona). Por lo tanto, la eficacia sobre los síntomas negativos no puede ser considerada un componente central de la condición de “atípico”.

– Los antipsicóticos de segunda generación dieron lugar a una menor incidencia de efectos extrapiramidales que el haloperidol (incluso a dosis bajas). No obstante, sólo unos pocos (clozapina, olanzapina y risperidona, esta última al borde de la significación estadística) dieron lugar a menos efectos extrapiramidales que los antipsicóticos de primera generación de baja potencia.

– Con la excepción de aripiprazol y ziprasidona, los antipsicóticos de segunda generación dieron lugar a mayor incidencia de aumento de peso, en grados diversos (sobre todo clozapina, olanzapina y zotepina), en comparación con haloperidol, pero no en comparación con los de primera generación de baja potencia.

– En calidad de vida, sólo amisulprida, clozapina y sertindol fueron mejores que los de primera generación.

– Los antipsicóticos de segunda generación también mostraron diferencias en sus propiedades sedantes, pero ninguno se diferenció significativamente del fármaco comparador de primera generación.

– No se observaron efectos consistentes de otras variables, como patrocinio por el fabricante, dosis de comparación o uso profiláctico de medicación antiparkinsoniana.

Interpretación: Los antipsicóticos de segunda generación difieren entre ellos en muchas propiedades, y no son un grupo homogéneo. Este metanálisis da información para individualizar el tratamiento según la eficacia, los efectos indeseados y el coste.

19. Tyrer P, Kendall T. The spurious advance of antipsychotic drug therapy. *Lancet*. 2009;373:4-5. ID 84942

El clínico está acostumbrado a ver estudios en los que se anuncian grandes avances en terapéutica. Hay que acoger los primeros informes de supuestos avances con escepticismo, y esperar, por lo menos 10 años, hasta que se publican los estudios independientes que demuestran que el avance es real, o bien que se trata de una nueva pseudoinnovación.

En estos términos, los autores inician su comentario sobre el estudio de Leucht et al.-84954 sobre los antipsicóticos atípicos. Y añaden que en este caso las noticias han tardado más, hasta 20 años. Fue en los ochenta cuando se anunció una “nueva generación” de antipsicóticos, a la que se atribuyeron efectos beneficiosos que no tenían los anteriores antipsicóticos, y menos efectos indeseados. Ahora resulta que se trató de una quimera, que ha pasado de manera espectacular ante nuestra mirada antes de desaparecer y de dejar muchas preguntas a su paso.

El metanálisis de 150 ensayos clínicos de Leucht et al.-84954 demuestra que el nombre “antipsicóticos de segunda generación” es inexacto. De hecho, este grupo de fármacos es heterogéneo, y entre ellos hay unos mejores que otros. Los antipsicóticos difieren entre sí en su potencia y en la variedad de los efectos adversos que producen, y no hay ninguna característica que ayude a diferenciar dos grandes grupos (primera y segunda generación, típicos y atípicos). En particular, los llamados de segunda generación no tienen características atípicas especiales que permitan diferenciarlos de los típicos o de primera generación. No son más eficaces, no mejoran determinados síntomas en particular, no tienen un patrón de efectos indeseados que se distinga claramente del de los de primera generación y su coste-efectividad es menor. “Los antipsicóticos atípicos pueden ser ahora considerados como pura invención, hábilmente manipulada por la industria farmacéutica con finalidades comerciales, y esto no se ha hecho público hasta ahora”. Los autores se preguntan cómo es que hemos sido seducidos para hacernos creer que eran superiores.

El metanálisis de Leucht et al. da algunas respuestas a esta pregunta. De 150 ensayos clínicos incluidos, en 95 el antipsicótico de segunda generación fue comparado con haloperidol, uno de primera generación de elevada potencia. La elección de haloperidol como tratamiento de referencia sesga los resultados en favor del grupo experimental, con el nuevo antipsicótico, por diferentes razones:

– El nuevo fármaco era comparado con un fármaco asociado a una tasa elevada de efectos extrapiramidales.

– Se evitó comparar los nuevos fármacos con un antipsicótico de primera generación de potencia intermedia, porque un fármaco de este tipo hubiera sido tan eficaz como el nuevo, pero hubiera dado lugar a menos efectos extrapiramidales que el haloperidol.

– El grupo de referencia recibió generalmente haloperidol a dosis muy altas.

– Además, a menudo hubo publicación selectiva de los ensayos, que sesgó “las pruebas” disponibles en favor de los nuevos fármacos.

Con las pruebas actualmente disponibles es difícil no concluir que los ensayos clínicos con los nuevos antipsicóticos fueron más determinados por estrategias de mercado que para adquirir mayor conocimiento sobre ellos que pudiera ayudar a clínicos y pacientes.

Todo esto no significa que estos fármacos sean todos iguales. No lo son. Las respuestas a unos y otros son diferentes, y, dicen los autores, para una buena práctica clínica es necesario disponer de una variedad de fármacos. En primer lugar, ha llegado el momento de abandonar la terminología primera generación y segunda generación. El único antipsicótico de segunda generación que es claramente mejor que otros en el tratamiento de pacientes con esquizofrenia resistente es la clozapina, de hecho un fármaco ya muy antiguo. En segundo lugar, el médico debe recordar los efectos adversos de estos fármacos, que son determinantes importantes de los resultados clínicos del tratamiento. Y en tercer lugar es prudente recordar que, aunque el desarrollo de nuevos fármacos debería ser guiado por la ciencia, el mercado usurpa el control de este desarrollo.

20. Anónimo. Varénicline: diabètes, troubles neuropsychiques, cardiaques, cutanés. *Prescrire*. 2008;28:836. ID 84381

Se cita un estudio del *Institute for Safe Medication Practices* de Estados Unidos, sobre notificaciones de efectos adversos de varenicline, desde su comercialización en mayo de 2006 hasta diciembre de 2007. Se reunieron 988 observaciones de efectos indeseados. Las principales fueron las siguientes (suman más de 988 porque las notificaciones contenían más de un efecto indeseado descrito):

- 227 de comportamiento suicida (ideación o suicidio, de éste 28),
- 397 de psicosis,
- 525 de hostilidad o agresividad (41 ideas de homicidio),
- 60 de paranoia
- 55 de alucinación,
- 86 de convulsión,
- 372 de diversas alteraciones motoras como temblores, espasmo muscular, etc.,
- 173 de lesiones accidentales (28 accidentes de tráfico, 77 caídas, en ocasiones causantes de fractura),
- 224 alteraciones del ritmo cardíaco,
- 148 de alteraciones visuales (26 de ceguera temporal),
- 338 de urticaria y edema de cara o lengua,
- 65 de erupción ampollosa y exfoliativa,
- 554 alteraciones de la glucemia.

21. Faigen N. US group urges “broad warning” on accident risks with Chantix. *Scrip*. 2008;3409/3410:27. ID 84389

Un nuevo informe del *Institute for Safe Medication Practices* advierte que varenicline, que ya había sido asociada a un riesgo de comportamiento suicida, se asocia también a un incremento del riesgo de accidentes, entre ellos accidentes de tráfico.

Entre mayo de 2006 y diciembre de 2007 se habían registrado en Estados Unidos 173 notificaciones de lesiones accidentales (entre ellas 28 por accidente de tráfico y 77 caídas).

La Administración Federal de Aviación y el Ministerio de Defensa prohibieron el uso del fármaco a pilotos y controladores aéreos.

Las ventas totales del fármaco en el mundo en 2007 fueron de 883 M\$. En 2008 han disminuido (49% en Estados Unidos, 24% en todo el mundo).

22. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, Gupta J, Gatlin M, Velazquez EJ, for the ACCOMPLISH trial investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008;359:2417-18. ID 84603

Antecedentes: A pesar de que no está establecida la combinación óptima en el tratamiento de la hipertensión, las guías norteamericanas actuales recomiendan la inclusión de un diurético. En este ensayo se examinó si la combinación de un IECA y un bloqueador de los canales de calcio (BCCA) del grupo de las dihidropiridinas podría ser más eficaz para reducir la tasa de acontecimientos cardiovasculares que la combinación de un IECA y un diurético tiazídico.

Método: Ensayo clínico a doble ciego con 11.506 pacientes hipertensos y riesgo cardiovascular elevado, que fueron aleatorizados a recibir bien benazepril + amlodipino o bien benazepril + hidroclorotiacida. La variable de eficacia fue una combinada de muerte cardiovascular, infarto no mortal, ictus no mortal, ingreso por angina, reanimación tras paro cardíaco y revascularización coronaria.

Resultados: Las características basales de ambos grupos fueron similares. El ensayo fue interrumpido de manera precoz tras 36 meses, en el momento en que se superaron criterios preestablecidos de interrupción. Tras el ajuste de dosis en cada paciente, las cifras de presión arterial fueron de 131,6/73,3 en el grupo con benazepril + amlodipino, frente a 132,5/74,4 en el grupo benazepril + hidroclorotiacida. Se registró un total de 552 acontecimientos cardiovasculares en el grupo benazepril + amlodipino (9,6%), comparado con 679 (11,8%) en el grupo benazepril + hidroclorotiacida, lo que representa una reducción absoluta del riesgo para el primer grupo de un 2,2%, y una reducción relativa del riesgo de un 19,6% [HR = 0,80 (IC95%, 0,72-0,90); p < 0,001]. También se registró una menor incidencia de la variable secundaria (muerte cardiovascular, infarto no mortal, e ictus no mortal) [HR = 0,79 (IC95%, 0,67-0,92)]. Las tasas de efectos adversos fueron consistentes con las observadas para los diferentes fármacos a través de su experiencia clínica.

Conclusiones: Los autores concluyen que en pacientes hipertensos de riesgo cardiovascular elevado, la combinación con benazepril + amlodipino fue superior a benazepril + hidroclorotiacida para reducir la morbimortalidad cardiovascular.

23. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358:1547-59. ID 82635

En pacientes con enfermedad vascular o diabetes con riesgo cardiovascular elevado que no presentan insuficiencia cardíaca, los IECA reducen la morbimortalidad de causa cardiovascular. No obstante, no se ha evaluado la eficacia de los antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA II) en estos pacientes.

Método: Ensayo clínico multicéntrico en más de 25.000 pacientes (de unos 65 años) con enfermedad cardiovascular previa (cardíaca, periférica o vascular cerebral) o diabetes, con riesgo cardiovascular elevado (con afectación de órganos diana). Fueron aleatorizados a recibir un IECA (ramipril 10 mg al día) o un ARA II (telmisartán 80 mg al día) o la combinación de ambos. La variable principal fue una combinada de muerte de causa cardiovascular, infarto agudo de miocardio (IAM), ictus e ingreso hospitalario por insuficiencia cardíaca (IC). A diferencia de otros estudios en los que se han comparado los dos grupos de fármacos, estos pacientes no tenían insuficiencia cardíaca. Se pretendía demostrar la no inferioridad del ARA II frente al IECA, y la superioridad de la combinación frente al IECA.

Resultados: La presión arterial media alcanzada fue más baja en el grupo tratado con telmisartán y en los tratados con la combinación que en el grupo tratado con el IECA. Al cabo de 56 meses, no se observaron diferencias entre los grupos en la incidencia de la variable principal: 16,5% entre los pacientes aleatorizados a ramipril, 16,7% entre los tratados con telmisartán y 16,3% entre los tratados con la combinación. Se observó una mayor incidencia de tos y angioedema en el grupo tratado con ramipril, pero menos síntomas hipotensivos; la incidencia de síncope fue similar en los dos primeros grupos, pero más alta con la combinación. En el grupo tratado con la combinación hubo una mayor incidencia de episodios de hipotensión, síncope y disfunción renal.

Conclusión: En pacientes con enfermedad cardiovascular o diabetes con riesgo cardiovascular elevado, el telmisartán no fue inferior a ramipril y se asoció a menor incidencia de angioedema. La combinación de IECA y ARA II no fue más eficaz y dio lugar a una mayor incidencia de efectos adversos.

[En la discusión se comenta el ensayo VALIANT, comparativo entre captopril y valsartán, en pacientes con insuficiencia cardíaca, en el que se obtuvieron resultados similares, así como otros dos ensayos con resultados discordantes: en el CHARM la adición de un ARA II al IECA redujo la mortalidad y la hospitalización por IC, pero las dosis de IECA no eran máximas].

24. Mann JFE, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, Wang X, Maggioni A, Budaj A, Chaithiraphan S, Dickstein K, Keltai M, Metsärinne K, Oto A, Parkhomenko A, Piegas LS, Svendsen TL, Teo KK, Yusuf S, on behalf of the ONTARGET Investigators. Renal outcomes with telmisartán, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2008;372:547-53. ID 83789

Antecedentes: En varios ensayos clínicos se ha demostrado que en pacientes con hipertensión arterial los antagonistas de la angiotensina (ARA II) y los IECA reducen la proteinuria.

Dado que no hay pruebas sobre el efecto a largo plazo de la combinación de ambos grupos de fármacos, se planteó la hipótesis que su combinación pudiera ser más eficaz que cualquiera de los tratamientos por separado. El objetivo fue evaluar los efectos de ramipril, telmisartán y su combinación, en pacientes de 55 años o más con enfermedad arteriosclerótica establecida o con diabetes y afectación renal.

Métodos: Como parte de los análisis del ensayo ONTARGET, llevado a cabo entre 2001 y 2007, se incluyeron en este análisis 25.620 pacientes que habían sido aleatorizados a 10 mg al día de ramipril, 80 mg al día de telmisartán o a la combinación de ambos, con un seguimiento de 56 meses. La variable principal fue una combinada de diálisis, doble del valor de creatinina y muerte. El análisis fue por intención de tratar.

Resultados: Para telmisartán (n = 1.147, 13,4%) y para ramipril (1.150, 13,5%), el número de acontecimientos de la variable principal fue similar [HR = 1,0 (IC95%, 0,92-1,09)]. La combinación se asoció a una mayor tasa de la variable principal [HR = 1,09 (IC95%, 1,01-1,18), p = 0,037]. La variable secundaria (diálisis o doble del valor de creatinina) también fue similar para telmisartán y ramipril [HR = 1,09 (IC95%, 0,89-1,34)], y mayor para la combinación [HR = 1,24 (IC95%, 1,01-1,51)]. La tasa de filtrado glomerular estimada disminuyó menos con telmisartán o la combinación que con ramipril.

Conclusiones: Aunque la combinación reduce la proteinuria en mayor grado que la monoterapia, globalmente empeora los acontecimientos primarios renales. A la luz de estos resultados, no se recomienda la combinación de un IECA y un ARA II en pacientes con enfermedad cardiovascular.

25. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, Stoyanovsky V, Antikainen RL, Nikitin Y, Anderson C, Belhani A, Forette F, Rajkumar C, Thijs L, Banya W, Bulpitt CJ, for the HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358:1887-98. ID 81922

Según los autores, el efecto beneficioso del tratamiento antihipertensivo en mayores de 80 años no se conoce con precisión. Se ha sugerido que puede reducir el riesgo de accidente vascular cerebral (AVC), pero que podría aumentar la mortalidad.

Método: Se realizó un ensayo clínico multicéntrico en 3.845 pacientes de 80 años o más con hipertensión mantenida. Fueron aleatorizados a indapamida (1,5 mg) o placebo. De manera simultánea, los pacientes podían recibir perindopril o placebo en caso necesario para obtener cifras de tensión arterial de 150/80 mmHg. La variable principal fue AVC mortal y no mortal.

Resultados: La duración promedio del seguimiento fue de 1,8 años. En el análisis por intención de tratar, el tratamiento con indapamida dio lugar a una reducción de 30% de la tasa de AVC mortal y no mortal (p = 0,06), una reducción de 39% de la tasa de mortalidad por AVC (p = 0,05), una reducción de 21% de la tasa de mortalidad por todas las causas (p = 0,02), una reducción de 23% de la tasa de mortalidad cardiovascular (p = 0,06), y una reducción de 64% de la tasa de incidencia de insuficiencia cardíaca (p < 0,001). Se registraron menos efectos adversos graves en el grupo que recibió tratamiento activo (358 frente a 448; p = 0,001).

Conclusiones: Estos resultados muestran que, en pacientes con hipertensión de 80 años o más, el tratamiento con indapamida de liberación sostenida con o sin perindopril tiene un efecto beneficioso.

26. Chobanian AV. Does it matter how hypertension is controlled? *N Engl J Med*. 2008;359:2485-88. ID 84604

La hipertensión es uno de los factores de riesgo cardiovascular de mayor prevalencia y repercusión clínica. Se estima que en el mundo

hay alrededor de 1.000 millones de adultos con hipertensión. Los resultados de los ensayos sobre el tratamiento de la hipertensión arterial han mostrado de manera rotunda el efecto beneficioso de su tratamiento sobre la reducción del riesgo de cardiopatía isquémica, ictus e insuficiencia cardíaca. Este efecto beneficioso es independiente de la edad, el sexo, los factores de riesgo asociados o el tipo de antihipertensivo utilizado. Sin embargo, esta última cuestión ha generado todo tipo de especulaciones y posicionamientos de expertos. En el ensayo clínico ACCOMPLISH, a doble ciego y multicéntrico (patrocinado por Novartis), se compararon un IECA con amlodipino por una parte, con un IECA e hidroclorotiacida. Sorprendentemente, el primero redujo más la morbimortalidad cardiovascular.

Los resultados se pueden matizar si se considera la población del estudio. Se trató de pacientes con riesgo cardiovascular elevado, de 68 años de edad media y con cardiopatía isquémica, arteriopatía periférica, hipertrofia ventricular izquierda o diabetes. De hecho, cuando entraron en el ensayo, un 38% de los pacientes tomaba tres fármacos antihipertensivos.

La mayoría de los estudios comparativos previos con antihipertensivos no han mostrado superioridad de ninguna de las combinaciones ensayadas. Se citan los ejemplos que se encuentran del ensayo STOP-2 en pacientes de edad avanzada (diurético + bloqueador β -adrenérgico frente a IECA + bloqueador de los canales de calcio), INVEST (verapamilo con o sin trandolapril frente a atenolol con o sin hidroclorotiacida), ALLHAT (clortalidona, lisinopril o amlodipino con combinaciones subsiguientes en caso de efecto insuficiente), y ASCOT (amlodipino + perindopril frente a atenolol + diurético).

Sólo los resultados del ensayo LIFE mostraron que losartán fue superior a atenolol respecto a la variable principal cardiovascular (particularmente ictus), a pesar de que las reducciones tensionales fueron similares, aunque en este caso es discutible la elección de atenolol como tratamiento de control para una población con una edad media de casi 70 años.

Hasta ahora no se han realizado ensayos clínicos en los que se haya comparado un IECA + un bloqueador de los canales de calcio con un IECA + un diurético. En el ALLHAT se comparó el tratamiento inicial con un diurético (clortalidona) con el tratamiento inicial con amlodipino. Los resultados favorecieron a la clortalidona. Hay quien opina que la clortalidona tiene mayor potencia y que en el ALLHAT fue administrada a dosis comparativamente mayores que la hidroclorotiacida en el ACCOMPLISH (dosis promedio de 19 mg al día).

El autor se pregunta si, a la luz de estas consideraciones, los resultados del ensayo ACCOMPLISH deben modificar nuestra práctica habitual. Está claro que la hipertensión debe ser tratada, y que el grado de reducción de las cifras tensionales guarda relación directa con el grado de reducción de la morbimortalidad cardiovascular. Todavía no está claro si es realmente importante el fármaco elegido para reducir la presión arterial. En cualquier caso, hay que tener en cuenta, por una parte, que el hecho de que la combinación entre un IECA y un bloqueador de los canales de calcio sea superior a la combinación entre un IECA y un diurético debe permitir, incluso a los más ortodoxos, considerar factible la ampliación de la oferta de fármacos de los que se puede esperar un efecto beneficioso. Todo ello sin excluir los diuréticos de esta selección. Las características de los participantes en el ensayo ACCOMPLISH no fueron las más representativas de las personas con hipertensión, aunque sí lo fueron de los hipertensos de mayor riesgo.

Ante estos resultados, se debe considerar que diuréticos, IECA, bloqueadores de los canales de calcio, y en menor grado, bloqueadores β -adrenérgicos pueden constituir una opción inicial adecuada para el tratamiento del paciente con hipertensión. La decisión final debe depender de cada paciente sin perder de vista, sin embargo, que el tratamiento no farmacológico, incluidos la dieta y el ejercicio, deben ser parte de la intervención integral sobre el riesgo cardiovascular de estas personas.

27. Anónimo. Aliskiren/hydrochlorothiazide (Tekturna HCT) for hypertension. *Med Lett Drugs Ther* 2008;50:65-68. ID 83888

El aliskiren, un nuevo antihipertensivo inhibidor directo de la renina, ha sido comercializado en forma de combinación a dosis fija con hidroclorotiacida para el tratamiento de la hipertensión arterial.

El aliskiren se fija al punto de fijación catalítico de la renina, y así impide la liberación de angiotensina I, con lo que da lugar a una reducción de las concentraciones séricas de angiotensina I, angiotensina II y aldosterona. A diferencia de los IECA y los antagonistas de la angiotensina, que dan lugar a un incremento de las concentraciones plasmáticas de renina y de la actividad de la renina, el aliskiren incrementa las concentraciones plasmáticas de renina, pero suprime su actividad. La hidroclorotiacida puede dar lugar a activación secundaria del sistema renina-angiotensina-aldosterona, con la consiguiente hipopotasemia; si es combinada con aliskiren, o con IECA o ARA II se debe poder conseguir una reducción de la incidencia de hipopotasemia.

En un ensayo clínico a doble ciego de 8 semanas de duración en 2.776 pacientes adultos con hipertensión esencial ligera a moderada, las reducciones de las cifras de presión arterial fueron significativamente mayores con las dosis recomendadas de la combinación de aliskiren + hidroclorotiacida que con cada uno de los dos fármacos por separado.

En 244 pacientes obesos con hipertensión que no respondían de manera satisfactoria al tratamiento con 25 mg al día de hidroclorotiacida, la combinación de esta con aliskiren (25 mg del diurético más 150 de aliskiren al día), durante 4 semanas, y a continuación 50 mg + 300 mg durante 4 semanas, dio lugar a una reducción significativa de la presión arterial.

Hasta ahora no se ha demostrado que el aliskiren mejore el pronóstico de la insuficiencia cardíaca o de la enfermedad renal. Los resultados de un ensayo sugieren que podría tener un efecto renoprotector independiente de su efecto antihipertensivo.

Los efectos indeseados registrados con mayor frecuencia en los ensayos clínicos en los que ha sido administrado en combinación a dosis fija con hidroclorotiacida han sido mareo, diarrea, tos, vértigo, astenia y artralgia. La hipopotasemia fue menos frecuente con la combinación de ambos fármacos que con hidroclorotiacida sola.

Al igual que con otros inhibidores del eje renina-angiotensina-aldosterona, el aliskiren podría producir morbilidad fetal. La FDA lo clasifica en la categoría D (daño fetal conocido) en relación con su empleo durante la gestación.

No se han realizado estudios de interacciones farmacológicas con la combinación de aliskiren e hidroclorotiacida. Su empleo concomitante con furosemida ha dado lugar a reducción de las concentraciones séricas de furosemida. Su empleo concomitante con ketoconazol, que es inhibidor de la glucoproteína P y del CYP3A4, ha dado lugar a un incremento de un 80% de las concentraciones séricas de aliskiren. Su empleo concomitante con ciclosporina, también inhibidora de la glucoproteína P, ha dado lugar a un incremento en cinco veces del área bajo la curva de concentraciones plasmáticas de aliskiren. El fabricante recomienda no usar estos dos fármacos conjuntamente. Se debe evitar el uso de litio en pacientes tratados con la combinación con hidroclorotiacida, porque ésta puede aumentar el riesgo de intoxicación por litio.

Se concluye que la combinación a dosis fijas de aliskiren con hidroclorotiacida puede dar lugar a una reducción adicional de las cifras de presión arterial en pacientes en los que la reducción con hidroclorotiacida sola no es suficiente. No obstante, a diferencia de lo que ocurre con los IECA y los ARA II, no se ha demostrado que el aliskiren solo o combinado con hidroclorotiacida mejore la morbilidad cardiovascular.

28. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, Walker JR, Antman EM, Macias W L, Braunwald E, Sabatine MS. Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel. N Engl J Med. 2009;360:354-62. ID 84677

Antecedentes: El clopidogrel es un profármaco antiagregante plaquetario que debe ser biotransformado a un metabolito activo por el citocromo P-450. Los genes que codifican las diferentes isoformas del citado citocromo (CYP) son polimórficos; algunos alelos relativamente frecuentes confieren una función reducida del citado citocromo.

Métodos: Se estudió la asociación entre variantes funcionales de los genes del CYP, concentraciones plasmáticas de metabolito activo de clopidogrel y respuesta de inhibición plaquetaria a la administración de clopidogrel en 162 sujetos sanos. A continuación, se

examinó la asociación entre estas variantes genéticas y resultados de prevención cardiovascular en una cohorte diferente de 1.477 individuos, con antecedente de síndrome coronario agudo, tratados con clopidogrel en el ensayo llamado *Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38* (TRITON-TIMI 38).

Resultados: Comparados con los no portadores, los sujetos sanos tratados con clopidogrel portadores de uno o más alelos determinantes de función reducida del CYP2C19 (alrededor de un 30% de la población estudiada) mostraron una reducción relativa de 32,4% de la exposición plasmática al metabolito de clopidogrel ($p < 0,001$). Los portadores de estos alelos también mostraron una reducción de la agregación plaquetaria máxima en respuesta a clopidogrel un 9% inferior, en términos absolutos, a la de los no portadores ($p < 0,001$). Entre los sujetos tratados con clopidogrel en el ensayo TRITON-TIMI 38, en comparación con los no portadores, los sujetos portadores de los citados alelos mostraron una incidencia un 53% más alta de la variable compuesta de eficacia de morbilidad cardiovascular (muerte de causa cardiovascular + infarto de miocardio + ictus): 12,1% comparado con 8,0%; HR para los portadores de 1,53 (IC95%, 1,07-2,19; $p = 0,01$) y un riesgo tres veces más elevado de trombosis del *stent* [2,6% comparado con 0,8%; HR = 3,09 (IC95%, 1,19-8,00); $p = 0,02$].

Conclusiones: En pacientes tratados con clopidogrel, los portadores de alelo determinante de función reducida del citocromo P-450 CYP2C19 presentaron niveles significativamente más bajos del metabolito activo de clopidogrel, menor inhibición de la función plaquetaria y una tasa más elevada de morbilidad cardiovascular, incluida trombosis de *stent*, en comparación con los no portadores de este alelo.

[Varios comentarios:

- 1) El CYP2C19 interviene en los dos pasos metabólicos necesarios para la conversión de clopidogrel en su metabolito activo. Los alelos determinantes de baja función del CYP2C19 están presentes en un 30% de los sujetos de raza blanca, un 40% de los de raza negra y un 55% de los asiáticos. Se trata, por lo tanto, de un polimorfismo genético frecuente, con importante incidencia en la práctica clínica. Concretamente, los pacientes con antecedente de cardiopatía isquémica tratados con clopidogrel y no con AAS no obtendrían efecto beneficioso de su antiagregante plaquetario, y probablemente deberían recibir AAS en lugar de clopidogrel.
- 2) Los autores concluyen que ser portador de este alelo determina una eficacia de clopidogrel entre 25% y 33% menor. Pero no indican cuál fue la tasa de respuestas a placebo en el ensayo clínico TRITON TIMI-28. En otros ensayos clínicos de comparación de clopidogrel con placebo la tasa de morbilidad cardiovascular con clopidogrel ha sido como máximo 25%-30% menor con clopidogrel. Esto implicaría que ser portador del CYP2C19 anula la posible eficacia de clopidogrel.
- 3) Estos datos confirman que, excepto en los pacientes portadores de *stent* coronario y durante los tres primeros meses después del alta hospitalaria, el antiagregante plaquetario de elección es el AAS, no el clopidogrel, pues este último tiene un 30% de probabilidad de no ejercer efecto farmacológico].

29. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, Quteineh L, Drouet E, Méneveau N, Steg G, Ferrières J, Danchin N, Becquemont L, French registry of Acute ST-Elevation and Non-ST Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) Investigators. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. N Engl J Med. 2009;360:363-75. ID 84678

Antecedentes: Los determinantes farmacogenéticos de la respuesta de los pacientes a clopidogrel contribuyen a la variabilidad de la actividad biológica de este fármaco. Se desconoce el efecto de estos determinantes sobre los resultados clínicos en pacientes con antecedente de infarto de miocardio (IAM).

Métodos: Se incluyó a 2.208 pacientes no seleccionados (consecutivos) con IAM, tratados con clopidogrel, en un registro en Francia. Se evaluó la relación de diversos alelos moduladores de la absorción de clopidogrel (ABC1), su activación metabólica (CYP3A5 y CYP2C19) y su actividad biológica (P2RY12 e ITGB3) con el riesgo de muerte por todas las causas, incidencia de ictus e incidencia de IAM a lo largo de un año de seguimiento.

Resultados: Se registraron 225 fallecimientos y 94 casos de IAM o ictus no mortal. Ninguno de los polimorfismos de único nucleótido (SNP) seleccionados en CYP3A5, P2RY12 o ITGB3 se asoció a riesgo de resultado adverso. Los pacientes con dos alelos variantes de ABCB1 (TT en el nucleótido 3435) presentaron una tasa más elevada de morbimortalidad cardiovascular, comparados con los que presentaban el tipo "salvaje" del genotipo ABCB1 (CC en el nucleótido 3435) [15,5% comparado con 10,7%; HR ajustada = 1,72 (IC95%, 1,20-2,47)]. Los pacientes portadores de cualquiera de los dos alelos determinantes de pérdida de función del CYP2C19 (*2, *3, *4, o *5) presentaron una morbimortalidad más alta que los no portadores [21,5% comparado con 13,3%; HR ajustada = 1,98 (IC95%, 1,10-3,58)]. Entre los 1.535 pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea durante el ingreso hospitalario, la tasa de morbimortalidad cardiovascular entre los portadores de alelos determinantes de pérdida de la función de CYP2C19 fue 3,58 veces más alta que entre los no portadores (IC95%, 1,71-7,51).

Conclusiones: En pacientes con IAM que recibían tratamiento con clopidogrel, los portadores de alelos determinantes de pérdida de función del CYP2C19 presentaron una tasa más alta de morbimortalidad cardiovascular que los no portadores. Este efecto fue particularmente marcado entre los pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea. [ClinicalTrials.gov NCT00673036].

30. Collet J-P, Hulot J-S, Pena A, Villard E, Esteve J-B, Silvain J, Payot L, Brugier D, Cayla G, Beygui F, Bensimon G, Funck-Brentano C, Montalescot G. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. Lancet. 2009; 373:309-17. ID 84680

Antecedentes: Clopidogrel y AAS a dosis bajas se han convertido en la base principal del tratamiento antiagregante plaquetario para la prevención de isquemia coronaria tras síndrome coronario agudo o colocación de stent. La frecuente variante genética funcional 681 G > A (*2) del citocromo P-450 2 C19 (CYP2C19) contribuye de manera importante a determinar variabilidad interindividual en la respuesta antiagregante plaquetaria a clopidogrel. El objetivo de este estudio fue evaluar si el polimorfismo CYP2C19*2 afecta el pronóstico a largo plazo en pacientes que recibieron tratamiento crónico con clopidogrel.

Métodos: Entre el 1 de abril de 1996 y el 1 de abril de 2008, 259 pacientes jóvenes (< 45 años) que habían sobrevivido a un primer episodio de infarto de miocardio (IAM) y recibieron tratamiento con clopidogrel durante un mes o más fueron incluidos en un registro multicéntrico y sometidos a determinación del CYP2C19*2. La variable principal fue una compuesta de muerte + IAM + procedimiento de revascularización urgente durante la exposición a clopidogrel. Se realizó seguimiento cada 6 meses. La variable secundaria clave fue trombosis de *stent* demostrada con angiografía.

Resultados: La exposición a clopidogrel duró una mediana de 1,07 años (IQR 0,28-3,0). Las características basales de portadores (heterocigotos *1/*2, n = 64; homocigotos *2/*2, n = 9) y no portadores (n = 186) de la variante CYP2C19*2 fueron similares. La variable principal ocurrió con mayor frecuencia en los portadores de la variante, comparados con los no portadores [15 frente a 11 acontecimientos; HR = 3,69 (IC95%, 1,69-8,05), p = 0,0005], al igual que la trombosis de *stent* [8 comparado con 4; HR = 6,02 (IC95%, 1,81-20,04), p = 0,0009]. El efecto perjudicial de la variante genética CYP2C19*2 persistió desde 6 meses después del inicio del tratamiento con clopidogrel hasta el final del seguimiento [HR = 3,00 (IC95%, 1,27-7,10), p = 0,009]. El análisis multivariado mostró que la variante genética CYP2C19*2 fue el único predictor genético de morbimortalidad cardiovascular [HR = 4,04 (1,81-9,02), p = 0,0006].

Interpretación: En pacientes jóvenes que reciben tratamiento preventivo con clopidogrel tras un infarto de miocardio, la variante genética CYP2C19*2 es un importante determinante del pronóstico.

31. Freedman JE, Hylek EM. Clopidogrel genetics and drug responsiveness. N Engl J Med. 2009;360:411-13. ID 85050

Se comentan los estudios de Simon et al.-84678 y Mega et al.-84677 sobre falta de respuesta a clopidogrel en pacientes con defecto genético de citocromo P450 CYP2C19.

Se citan estudios anteriores que habían levantado sospechas sobre esta cuestión, y también un estudio que había sugerido que las personas con polimorfismo hidroxilador lento del CYP3A4 no responderían favorablemente a clopidogrel. Los nuevos estudios publicados en este mismo número del NEJM confirman que el polimorfismo hidroxilador lento del CYP2C19 confiere falta de respuesta a clopidogrel, debido a que el clopidogrel, que es un profármaco, no es metabolizado en cantidad suficiente a su metabolito activo. Además, se dice, en estudios anteriores, la eficacia de clopidogrel había sido evaluada en una prueba de reactividad plaquetaria *ex vivo* en pacientes tratados. En los nuevos estudios se documenta el efecto sobre variables clínicas, lo que confiere mayor fiabilidad. [De hecho, confiere mayor validez clínica, pero no necesariamente mayor fiabilidad sobre la relación de causalidad entre polimorfismo hidroxilador lento CYP2C19 y falta de respuesta].

Los autores se hacen varias preguntas:

¿La pérdida del efecto del clopidogrel observada en los hidroxiladores lentos con CYP2C19 puede ser recuperada aumentando la dosis de clopidogrel? La dosis diaria media inicial en ambos estudios (el francés de Mega et al., y el ensayo TRITON-TIMI 38) fue de 300 mg, seguida de 75 mg al día cuando el paciente era dado de alta.

¿Los pacientes hidroxiladores lentos con CYP2C19 tendrían respuesta plaquetaria adecuada a prasugrel, un análogo de clopidogrel que no debe ser activado a su metabolito activo para ejercer efecto antiagregante plaquetario?

¿La determinación del genotipo de cada paciente y ajuste de dosis según su resultado mejoraría la eficacia clínica de clopidogrel?

Con los datos actualmente disponibles no se puede responder a estas preguntas. Hasta que no se haga un estudio prospectivo que demuestre el mejor modo de tratar a estos pacientes, sobre todo los hidroxiladores lentos de clopidogrel, no se sabrá si la determinación farmacogenética aportará alguna ventaja de eficacia clínica o de beneficio-coste.

En resumen, los dos artículos comentados demuestran que los pacientes con variantes genéticas determinantes de pérdida de función del CYP2C19 presentan respuestas farmacocinéticas y farmacodinámicas alteradas a clopidogrel, que se acompañan de un aumento del riesgo cardiovascular que persiste tras ajustar por otros factores de riesgo conocidos. Lo que más llama la atención de ambos estudios es la concordancia entre ellos, a pesar de que las poblaciones tenían características diferentes. Las observaciones fundamentales son parecidas: los alelos determinantes de pérdida de función del CYP2C19 se asocian a un aumento de la morbimortalidad cardiovascular, sobre todo en los pacientes sometidos a intervención percutánea. Puesto que estas variantes genéticas son frecuentes en la población general, la observación no es trivial. Para orientar mejor la selección del tratamiento, se debe esperar a tener más información sobre las pruebas genéticas, lo que se podría obtener de una clasificación genotípica de los pacientes, la posibilidad de ajustar las dosis según el genotipo, y el efecto de una selección individualizada del tratamiento sobre la incidencia de trombosis y de hemorragia en los pacientes de la práctica clínica.

32. Storey RF. Clopidogrel in acute coronary syndrome: to genotype or not? Lancet. 2009;373:276-78. ID 84681

El clopidogrel es biotransformado en el hígado a un metabolito activo que bloquea de manera irreversible la fijación del ADP al receptor P2Y12. Por lo tanto, la acción de este fármaco depende de que se generen niveles suficientes de su metabolito activo para dar lugar a un grado de bloqueo del receptor P2Y12 que reduzca de manera considerable la amplificación de la activación plaquetaria.

La biotransformación del clopidogrel a su metabolito activo depende de varias isoformas del citocromo P-450 (CYP). La actividad de estos enzimas muestra variabilidad interindividual. El isoenzima CYP2C19 juega un papel importante en la conversión de clopidogrel a su metabolito activo, y un polimorfismo de un solo nucleótido del gen que codifica la formación del enzima, el alelo CYP2C19*2, se asocia a inactivación del enzima y afectación de la metabolización de fármacos por esta vía. Los portadores sanos de CYP2C19*2 no presentan respuesta farmacodinámica al clopidogrel, y los pacientes con antecedente de cardiopatía isquémica tratados con clopidogrel y sin respuesta farmacodinámica presentan un riesgo más elevado de morbimortalidad trombótica arterial.

Se comenta el trabajo de Collet et al.-84680. Estos autores plantean la posibilidad de determinar el genotipo CYP2C19*2 de los pacientes con cardiopatía isquémica, con el fin de estratificar el riesgo. Aunque es una idea atractiva, hay varios motivos para no acogerla con entusiasmo. Primero, el resultado del genotipo no estaría disponible en el momento de iniciar el tratamiento con clopidogrel, precisamente en la fase inicial, la de mayor riesgo cardiovascular. Sería más rápido hacer una prueba de eficacia farmacodinámica, con determinación de la función plaquetaria mediada por el P2Y12, como por ejemplo de agregación plaquetaria inducida por ADP, o, quizá más específica, una determinación citométrica de efecto mediado por el P2Y12 sobre la fosforilación estimulada por vasodilatador en plaquetas tratadas con PGE1. Este tipo de prueba permitiría además identificar a los sujetos homocigotos para el alelo CYP2C19*1 salvaje, que también presentarían una respuesta farmacodinámica deficiente a clopidogrel, porque hay muchos otros factores, como la edad, la presencia de diabetes, de insuficiencia renal o de insuficiencia cardíaca, que también influyen sobre esta respuesta.

Hay nuevos fármacos en desarrollo que actúan sobre el P2Y12, como prasugrel, ticagrelor (AZD6140) y cangrelor, que dan lugar a niveles elevados consistentes de inhibición del receptor y que pueden aportar soluciones a la variabilidad interindividual en la respuesta a clopidogrel.

El prasugrel es más resistente a la inactivación que el clopidogrel, y es convertido a su metabolito activo de manera más eficiente, sin que haya efecto detectable del polimorfismo CYP2C19. El ticagrelor y el cangrelor son antagonistas reversibles del P2Y12 que no necesitan activación metabólica.

Aunque la observación fascinante de Collet et al. llama la atención sobre la importancia de los factores que influyen sobre la respuesta a clopidogrel, la determinación del genotipo de los pacientes con síndrome coronario agudo no es necesariamente la solución pertinente, y son necesarios más conocimientos para validar su uso.

33. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med.* 2001;345:494-502. ID 58494

Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad de clopidogrel administrado con AAS en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

Método: Se asignaron aleatoriamente 12.562 pacientes, en las 24 h siguientes a la presentación de un síndrome coronario agudo, a recibir clopidogrel (300 mg, seguidos de 75 mg cada 24 h, n = 6.259), o placebo (n = 6.303), además de AAS durante 3 a 12 meses.

Resultados:

- La "primera" variable principal (muerte de causa cardiovascular, IAM no mortal o AVC) se presentó en un 9,3% de pacientes asignados a clopidogrel, y en un 11,4% de los del grupo placebo [RR = 0,11 (IC95%, 0,72-0,90), p < 0,001].
- La "segunda" variable principal (una compuesta por la primera o la presencia de isquemia refractaria) ocurrió en un 16,5% del grupo clopidogrel y en un 18,8% del grupo placebo (RR = 0,86, p < 0,001).
- Los porcentajes de pacientes con isquemia intrahospitalaria refractaria o grave, insuficiencia cardíaca, y revascularización también fueron menores en el grupo aleatorizado a clopidogrel.
- Por el contrario, hubo más pacientes del grupo tratado con clopidogrel, comparado con el grupo placebo, que presentó hemorragia significativa (3,7% frente a 2,7%; RR = 1,38, p = 0,001), aunque no hubo diferencias significativas respecto a los episodios de sangrado clínicamente grave entre los grupos (2,2% frente a 1,8%, p = 0,13) o ictus hemorrágico.

Conclusiones: En pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, el clopidogrel añadido al AAS mejora el pronóstico. Sin embargo, con este tratamiento el riesgo de hemorragia es más alto.

34. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet.* 1996;348:1329-32. ID 30238

Antecedentes: El efecto beneficioso del tratamiento prolongado con antiagregantes plaquetarios para reducir el riesgo aterotrombótico

ha sido evaluado en numerosos ensayos clínicos. Se ha demostrado que el AAS y la ticlopidina son eficaces, pero ambos se asocian a efectos adversos potencialmente graves. El clopidogrel, un derivado tienopiridínico análogo a la ticlopidina, es un inhibidor de la agregación plaquetaria inducida por el difosfato de adenosina.

Métodos: El ensayo CAPRIE fue un ensayo clínico multicéntrico internacional con cegamiento, diseñado para evaluar la eficacia comparada de clopidogrel (75 mg una vez al día) y AAS (325 mg una vez al día) para reducir el riesgo de una variable compuesta de ictus isquémico, IAM o muerte de origen vascular. También se compararon sus efectos adversos. La población estudiada estuvo compuesta por subgrupos de pacientes con enfermedad arteriosclerótica vascular manifiesta bien como ictus isquémico reciente, IAM reciente o enfermedad periférica arterial sintomática. El seguimiento fue de 1 a 3 años.

Resultados: En tres años se reclutaron 19.185 pacientes, con más de 6.300 en cada uno de los subgrupos clínicos. La duración mediana del seguimiento fue de 1,91 años. Se registraron 1.960 primeros acontecimientos incluidos en la variable principal compuesta. El análisis por intención de tratar mostró que los pacientes tratados con clopidogrel presentaron un riesgo anual de ictus isquémico, IAM o muerte de origen vascular de 5,32%, comparado con 5,83% con AAS (reducción relativa del riesgo de 8,7% [IC95%, de 0,3 a 165]). No se registraron grandes diferencias en efectos adversos. Los efectos adversos en los grupos clopidogrel y AAS, respectivamente, que fueron considerados graves fueron:

- erupción: 0,26% comparado con 0,10%,
- diarrea: 0,23% comparado con 0,11%,
- dolor de estómago: 0,97% comparado con 1,22%,
- hemorragia intracraneal: 0,33% frente a 0,47%,
- hemorragia gastrointestinal: 0,52% frente a 0,72%,
- neutropenia (< 1.200 por mm³): 10 (0,10%) frente a 16 (0,17%).

Interpretación: Los autores concluyen literalmente que: "La administración prolongada de clopidogrel a pacientes con enfermedad arteriosclerótica vascular es más eficaz que el AAS para reducir el riesgo combinado de ictus isquémico, IAM y muerte de origen vascular. El perfil de seguridad global de clopidogrel es por lo menos tan bueno como el de AAS a dosis intermedias".

[Los resultados de este ensayo clínico constituyen la base de una tendenciosa campaña de promoción de clopidogrel como fármaco más eficaz y más seguro que el AAS. Conviene destacar lo siguiente:

- Sólo se apreció una diferencia estadísticamente significativa en la variable principal compuesta. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en favor de uno u otro tratamiento en la mortalidad de origen vascular, ni en la incidencia de IAM ni en la de ictus (Tabla 6 del artículo).
- En los pacientes incluidos por haber padecido un IAM la incidencia de la variable principal fue de 5,03% con clopidogrel frente a 4,84% con AAS (p = 0,26).
- En los pacientes incluidos por haber padecido un ictus isquémico, la incidencia de la variable principal fue de 7,15% con clopidogrel frente a 7,71% con AAS (p = 0,6).
- En los pacientes incluidos por padecer arteriopatía periférica sintomática, la incidencia de la variable principal fue de 3,75% con clopidogrel frente a 4,86% con AAS (p = 0,0028).
- Por lo tanto, el efecto beneficioso se observó **solamente** en los pacientes con arteriopatía periférica. Entre los pacientes con IAM el AAS se asoció a mejor pronóstico, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa].

35. Davie A P, Love M P. CAPRIE trial. *Lancet.* 1997;349:355. ID 31124

El ensayo CAPRIE (CAPRIE*-30238) mostró un efecto beneficioso absoluto de clopidogrel sobre AAS de 0,5%, aún menor que el registrado en el reciente ensayo GUSTO, con 41.000 pacientes, en el que la alteplasa fue marginalmente superior a estreptoquinasa en el tratamiento agudo del infarto de miocardio. Si esta diferencia se toma como justificación para pasar de AAS a clopidogrel, se deberá considerar un coste quizá unas 33 veces mayor con este último, comparado con los preparados de AAS cardiovascular de precio más bajo.

Mucho más interesantes han sido los recientes resultados del ensayo Dutch TIA, de menor tamaño (3.131 pacientes), en el que se

compararon 30 mg de AAS con 283 mg de AAS, y en el que se observó que ambas dosis eran equivalentes. Se registró una diferencia en favor de la dosis menor, con una diferencia absoluta del riesgo, no significativa, de 0,7% y una diferencia relativa de 3%. Es fascinante especular lo que podría haber revelado esta comparación de dosis de AAS si hubiera podido tener las dimensiones del ensayo CAPRIE. Está claro que un ensayo así nunca sería financiado.

En el ensayo CAPRIE hubiera sido más justo para el AAS comparar el clopidogrel con 30 mg (o incluso con 75 mg) de AAS. Probablemente la seguridad del AAS se hubiera mostrado superior a la de clopidogrel.

Los resultados del ensayo CAPRIE deben ser interpretados como una prueba de que el clopidogrel constituye un sustituto adecuado (y seguro) del AAS en pacientes que no toleran el AAS por alguna razón. Con la dosificación moderna del AAS cardiovascular (quizá 75 mg en un preparado con recubrimiento entérico), es difícil imaginar qué pacientes tendrían verdaderamente intolerancia al AAS.

36. Gilard M, Arnaud B, Cornily J-C, Le Gal G, Lacut K, Le Calvez G, Mansourati J, Mottier D, Abgrall J-F, Bosch J. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin. The randomized double-blind OCLA (Omeprazole Clopidogrel Aspirin) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:256-60. ID 85049

Objetivos: Evaluar la influencia de omeprazol sobre la eficacia de clopidogrel.

Antecedentes: En un estudio observacional realizado anteriormente, los autores hallaron que en los pacientes tratados con clopidogrel que recibían omeprazol simultáneamente la actividad del primero sobre las plaquetas, evaluada según la fosforilación de la fosfoproteína estimulada por vasodilatador (VASP), estaba disminuida.

Métodos: En este ensayo clínico a doble ciego controlado con placebo, todos los pacientes consecutivos a los que se implantó un *stent* coronario recibieron AAS a dosis de 75 mg al día y clopidogrel (dosis inicial, seguida de 75 mg al día), y fueron aleatorizados a recibir simultáneamente bien omeprazol (20 mg al día) o bien placebo, durante 7 días. El efecto del clopidogrel fue evaluado en ambos grupos en el primer y el séptimo días de tratamiento, con la prueba de la VASP fosforilada como expresión del índice de reactividad de las plaquetas (PRI). La variable principal fue la diferencia de valores del PRI al cabo de 7 días de tratamiento. Ensayo clínico registrado en <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00349661>; NCT00349661

Resultados: Se pudieron analizar resultados de 124 pacientes. En el primer día, los valores promedio del PRI fue de 83,2% (DE = 5,6) y 83,9% (DE = 4,6), en el grupo placebo y el grupo omeprazol, respectivamente. Al séptimo día los valores fueron, respectivamente, de 39,8% (DE = 15,4) y 51,4% (DE = 16,4) ($p < 0,0001$).

Interpretación: El omeprazol dio lugar a una disminución significativa del efecto inhibidor de clopidogrel sobre las plaquetas, valorado con la prueba de fosforilación de la VASP. El tratamiento antiplaquetario dual con AAS y clopidogrel se prescribe a muchos pacientes en todo el mundo, y con frecuencia se acompaña de un inhibidor de la bomba de protones para prevenir el riesgo de hemorragia gastrointestinal. Las consecuencias clínicas de estos resultados son inciertas, y merecen ser investigadas con más detalle.

37. Gurbel PA, Lau WC, Tantry US. Omeprazole. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:261-63. ID 82344

El clopidogrel es un profármaco que se activa en el hígado a un metabolito que es un inhibidor irreversible del receptor P2Y₁₂ de las plaquetas. Este receptor media la amplificación de la agregación inducida por ADP y otros agonistas. Por otra parte, la inhibición del receptor también afecta la coagulación y el proceso inflamatorio. Estos mecanismos justifican el bloqueo del receptor P2Y₁₂ en pacientes de elevado riesgo cardiovascular. La activación del clopidogrel a su metabolito activo es mediada por la isoforma CYP2C19 del citocromo P-450. El omeprazol puede inhibir esta isoforma. Esta interacción por inhibición de la activación metabólica de clopidogrel a su metabolito activo podría explicar la inhibición del efecto antiagregante plaquetario observado en el estudio de Gilard et al.-85049.

38. Kastelein JJP, Akdim F, Stroes ESG, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AFH, Visseren FLJ, Sijbrands EJJ, Trip MD, Stein EA, Gaudet D, Duivenvoorden R, Veltri EP, Marais AD, de Groot E, for the ENHANCE Investigators. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2008;358:1431-43. ID 82523

Objetivo: Evaluar la eficacia de ezetimiba en la progresión de la arteriosclerosis.

Métodos: Se diseñó un ensayo clínico a doble ciego, de 24 meses de duración, en el que se compararon los efectos de 80 mg de simvastatina + placebo o 10 mg de ezetimiba en 720 pacientes con hipercolesterolemia familiar. La variable principal fue el cambio en el grosor de las capas media e íntima de la carótida en diferentes zonas.

Resultados: La media de cambio en el grosor de la carótida fue de 0,0058 +/- 0,0037 mm en el grupo simvastatina y 0,0111 +/- 0,0038 mm en el grupo con simvastatina + ezetimiba ($p = 0,29$). Para las variables secundarias tampoco se observaron diferencias significativas entre ambos grupos. Al final del estudio, las medias de LDL colesterol fueron de 192 ± 60,3 mg por dL en el grupo simvastatina y 141 ± 52,6 mg por dL en el grupo de tratamiento combinado (una diferencia entre grupos de un 16,5%; $p < 0,01$). Las diferencias entre grupos respecto a las reducciones en las cifras de triglicéridos y proteína C-reactiva fueron de un 6,6% y un 25,7%, respectivamente, con reducciones que se observaron superiores en el grupo de tratamiento combinado ($p < 0,01$ para ambas combinaciones). El perfil de efectos adversos fue similar en ambos grupos.

Conclusiones: Los autores concluyen que en pacientes con hipercolesterolemia familiar, el tratamiento combinado con ezetimiba y simvastatina no supone una diferencia significativa en los cambios de grosor de la carótida y, por tanto, en la progresión del proceso arteriosclerótico, a pesar de las modificaciones que produce del colesterol LDL y de proteína C reactiva.

39. Mitka M. Cholesterol drug controversy continues. *JAMA.* 2008;299:2266. ID 83058

Se resume la controversia actual sobre ezetimiba y la combinación de ezetimiba + simvastatina en Estados Unidos, tras la publicación del ensayo clínico ENHANCE, en el cual la combinación no fue superior a la simvastatina sola para reducir el grosor de la media e íntima arterial de la carótida en sujetos con hipercolesterolemia familiar.

Algunos representantes en el Congreso investigan por qué se tardó tanto en comunicar los resultados del ensayo, comenzado en 2004. En correos electrónicos del primer autor a personas de Schering-Plough aquel criticaba la compañía por haber cancelado una presentación prevista de los resultados, al parecer porque las compañías (la citada y Merck) estaban considerando publicar los resultados relativos a otras variables "inválidas".

Al mismo tiempo, se critica otro ensayo actualmente en curso de comparación de simvastatina frente a simvastatina + ezetimiba, también promovido conjuntamente por Schering Plough y Merck (IMPROVE-IT) por su diseño. Jerry Avorn señala que si el IMPROVE-IT demuestra resultados positivos para la combinación, las dosis de ezetimiba y simvastatina evaluadas no permiten evaluar si la combinación es superior a la simvastatina a dosis de 80 mg, que es la usada en el ensayo ENHANCE.

El 31 de marzo se anunció que se ha retrasado la fecha de terminación del ensayo IMPROVE-IT hasta 2012, porque es necesario reclutar a 7.000 pacientes más de los previstos (que eran 11.000).

Según Avorn, esta previsión es ridícula. Se sabrá si la ezetimiba es eficaz en las indicaciones propuestas unos 8 años después de su aprobación por la FDA, cuando habrá sido usada por millones de personas y habrá costado miles de millones de dólares,

40. Peto R, Emberson J, Landray M, Baigent C, Collins R, Clare R, Califf R. Analyses of cancer data from three ezetimibe trials. *N Engl J Med.* 2008;359:1357-66. ID 84067

Antecedentes: Cinco años de tratamiento con una estatina reduce el LDL-colesterol de manera significativa, lo cual se traduce en una reducción de la incidencia y acontecimientos cardiovasculares. Los resultados del ensayo SEAS plantean la cuestión de que la combinación de simvastatina + ezetimiba puede aumentar el riesgo de cáncer.

Método: Se realizó un análisis combinado de los resultados del ensayo SEAS, junto con otros dos estudios en curso, el SHARP (*Study of Heart and Renal Protection*), en más de 9.000 pacientes, y el IMPROVE-IT (*Improve reduction of outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*), con más de 11.000 pacientes y un seguimiento de un año.

Resultados: En el ensayo SEAS, el tratamiento con ezetimiba se asoció a un aumento de nuevos casos de cáncer, y en diferentes localizaciones. En los ensayos SHARP e IMPROVE-IT combinados, no se observó un exceso de casos de cáncer [OR = 0,96 (IC95%, 0,82-1,12)], ni un exceso de cáncer en determinadas localizaciones. Por el contrario, en este análisis, sí se observó una tendencia, aunque no significativa, a un aumento de la mortalidad por cáncer, pero también hubo una ligera reducción de los casos nuevos de cáncer que se habían producido durante los estudios ($p = 0,08$).

Cuando se analizaron los resultados de los tres estudios de manera conjunta, se observó un exceso significativo de muerte por cáncer entre los pacientes asignados a ezetimiba frente a los controles (134 frente a 92 [RR = 1,45, (IC95%, 1,02-2,05)]). De todos modos, este valor, no permite confirmar la hipótesis generada en el ensayo SEAS. No se observó una tendencia en el riesgo de incidencia o de muerte por cáncer con el aumento de la duración del seguimiento.

Conclusiones: Los resultados que proporciona el análisis de estos tres ensayos no ofrecen pruebas contundentes de un efecto adverso de ezetimiba sobre las tasas de cáncer. El seguimiento a largo plazo deberá permitir valorar la relación beneficio/riesgo de manera más fiable. [Es preciso tener en cuenta, sin embargo, que la duración media del seguimiento en el ensayo SEAS –el que sugirió riesgo de cáncer– fue de 4,1 años, mientras que la de los ensayos SHARP e IMPROVE-IT fue, respectivamente, de 2,7 y 1,0 años].

41. Fleming TR. Identifying and addressing safety signals in clinical trials. *N Engl J Med.* 2008; 359:1400-02. ID 84070

Según el autor, los efectos adversos inesperados de los nuevos medicamentos se descubren con frecuencia en análisis exploratorios de los resultados de ensayos clínicos. Sin embargo, hay varias razones importantes por las que estos análisis deben ser considerados con prudencia, por diversos motivos:

- Los valores de p de un gran número de análisis exploratorios de eficacia y seguridad son mucho menos interpretables que los valores de p de una variable principal especificada antes de un ensayo.
- Es probable que un efecto inicialmente estimado sea exagerado, debido al fenómeno de regresión a la media. Este tipo de sesgo ocurre porque en cada estimación del efecto del tratamiento hay a la vez señales verdaderas y ruido por azar, y cuando se realizan muchos análisis los resultados que parecen ser más extremos tienden a ser debidos, por lo menos en parte, a sobreestimaciones del verdadero efecto obtenidas por azar.
- En la mayoría de los casos estos resultados deben ser considerados generadores de hipótesis, y deben ser confirmados en ensayos clínicos diseñados para ello.

Para evaluar la fiabilidad de los análisis exploratorios de seguridad, se deben aplicar tres criterios, planteados en forma de pregunta:

- ¿Es estadísticamente improbable que estos acontecimientos se puedan explicar por el azar?
- ¿El riesgo de seguridad es biológicamente plausible?
- ¿Se pueden identificar resultados prospectivos obtenidos de manera independiente que confirmen el hallazgo?

Estos principios se aplican al análisis de los resultados del trabajo de Rossebo et al.-84066 (ensayo SEAS) en el que se presenta una señal que indicaría que el tratamiento con simvastatina + ezetimiba incrementaría la incidencia de cáncer y la mortalidad por cáncer. Se apreció una incidencia de cáncer más elevada en el grupo que recibió ezetimiba + simvastatina (101 pacientes) comparado con el grupo placebo (65 pacientes), HR = 1,55, (IC95%, 1,13-2,12). También se apreció un mayor número de muertes por cáncer con ezetimiba + simvastatina: 37 frente a 20, HR = 1,78 (IC95%, 1,03-3,11).

La ezetimiba bloquea la absorción de fitosteroles y otros fitonutrientes que se han asociado a un efecto protector frente al cáncer; esto confiere plausibilidad biológica al hallazgo.

Tal como dicen Peto et al.-84067, hay dos ensayos que constituyen una oportunidad para confirmar o rechazar la señal generada en el

ensayo SEAS. El primero es el ensayo IMPROVE-IT (*The Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*), en el que se compara simvastatina + ezetimiba con simvastatina + placebo. El segundo, el ensayo SHARP (*Study of Heart and Renal Protection*), en el que se compara la combinación con placebo solo. Según el autor, para evitar el efecto de la regresión a la media será necesario realizar un metanálisis de los resultados de ambos ensayos que no incluya los resultados del ensayo SEAS. El análisis combinado de los ensayos IMPROVE-IT y SHARP mostró 313 diagnósticos de cáncer en los grupos expuestos, comparado con 326 en los grupos de control, lo que descarta la hipótesis de que la combinación de ezetimiba + simvastatina se asocie a un riesgo de cáncer.

No obstante, dada la posibilidad que la combinación de ezetimiba + simvastatina pueda tener un efecto sobre la mortalidad por cáncer a través de un mecanismo promotor de cáncer, se deben realizar análisis separados de la variable mortalidad por cáncer. Desgraciadamente, en estos dos ensayos se halló un aumento del número de muertes por cáncer (97 en los grupos tratados comparado con 72 en los grupos control, [HR = 1,34 (IC95%, 0,98-1,84)]), que indicaría un aumento del riesgo de 34%. Dado el intervalo de confianza al 95%, los investigadores no pueden excluir un incremento relativo de hasta un 84% en el riesgo de muerte por cáncer asociado al uso de ezetimiba + simvastatina. Por lo tanto, estos resultados no permiten excluir un importante aumento de la mortalidad por cáncer asociado a la combinación de estos dos fármacos.

El análisis de los resultados de los ensayos IMPROVE-IT y SHARP plantea otros importantes problemas. Los resultados son provisionales, y por lo tanto de difícil interpretación. Además, su publicación afecta a la propia marcha de los ensayos. El autor opina que en consecuencia el acceso a los resultados provisionales de estos ensayos clínicos debería limitarse a los comités de seguimiento. [Afirmación más que discutible, si se tiene en cuenta que los comités de seguimiento son nombrados por el promotor del ensayo, en este caso los laboratorios comercializadores de ezetimiba]. Además, sin un pleno acceso a los resúmenes revisados por pares de estos resultados, es imposible determinar hasta qué punto ambos ensayos cumplen con los criterios antes citados que deben cumplir los ensayos sobre seguridad.

[En cualquier caso, dado que en ningún ensayo clínico se ha demostrado que la adición de ezetimiba a la simvastatina dé lugar a algún efecto clínico beneficioso (sobre la morbilidad cardiovascular o sobre la mortalidad), de momento parece más que prudente evitar el uso de esta combinación en la práctica clínica].

42. Drazen JM, D'Agostino RB, Ware JH, Morrissey S, Curfman GD. Ezetimibe and cancer - An uncertain association. *N Engl J Med.* 2008;359:1398-99. ID 84069

Los ensayos clínicos son considerados la herramienta más fiable para establecer la eficacia y la toxicidad de los nuevos fármacos. Sin embargo, a veces, los ensayos clínicos detectan efectos adversos inesperados, para los cuales no han sido diseñados, y que son difíciles de explicar sobre la base de los conocimientos disponibles. Un efecto adverso de este tipo se espera que aparezca en los estudios de seguimiento que, a menudo confirman este efecto adverso inesperado. Esto es lo que ha ocurrido con el ensayo SEAS, en el que se ha observado un exceso de nuevos casos de cáncer en el grupo de pacientes tratados con ezetimiba. Los autores del ensayo SEAS afirmaron que estos resultados podrían ser sólo una casualidad.

Para ello, se analizaron sus datos junto con los del análisis intermedio de otros dos ensayos que, a pesar de disponer de seguimientos más cortos, ofrecían un mayor número de pacientes susceptibles de ofrecer más información sobre nuevos posibles casos de cáncer. (Hay que tener en cuenta, sin embargo, que los investigadores del grupo de Oxford que analizan estos datos, son los que están llevando a cabo el ensayo SHARP, patrocinado por Merck y por Schering-Plough).

Es importante tener en cuenta que ninguno de los tres ensayos fue diseñado para observar un riesgo de cáncer ni mortalidad por cáncer, aunque esta última variable debe considerarse, en cualquier caso, fiable.

Hay que ser prudente a la hora de interpretar estos resultados. Las combinaciones estadísticas a veces pueden resultar engañosas. Y

aunque este grupo investigador sostiene en todo momento su corrección, se deberá esperar a la aparición de nuevos resultados diseñados a tal fin, antes de poder afirmar, incluso, que todo ha sido producto de la casualidad.

43. De Ferranti S, Ludwig DS. Storm over statins - The controversy surrounding pharmacologic treatment of children. *N Engl J Med.* 2008;359:1309-12. ID 84063

En julio de este año, la Academia Americana de Pediatría (AAP), publicó unas recomendaciones revisadas sobre el tratamiento de la hipercolesterolemia en niños. Pocos días después de su publicación, se desató una polémica que alcanzó al ámbito médico y social. El informe de la AAP fue motivado por el aumento de las pruebas sobre el inicio y la progresión del proceso arterioscleroso en edades tempranas, y de que el tratamiento de la hipercolesterolemia en niños reduce el riesgo cardiovascular.

Las nuevas recomendaciones representan un cambio en el inicio del tratamiento, de los 10 a los 8 años, el manejo más global de los pacientes y la inclusión de las estatinas como fármacos de primera línea. Hasta ahora, los únicos fármacos recomendados para niños con hipercolesterolemia eran las resinas, que se unían al colesterol en el estómago y carecían prácticamente de efectos sistémicos. Por el contrario, las estatinas actúan a través de la enzima HMG-CoA reductasa, la cual está implicada en la síntesis de colesterol, y inhiben la producción de mevalonato, así como otros intermediarios a través de la vía isoprenoide. A pesar de que el principal lugar de acción de las estatinas es el hígado, algunos fármacos de este grupo también han mostrado inhibir la síntesis de colesterol en otros tejidos, incluido el cerebral. Se trata de fármacos estudiados de manera exhaustiva, que han mostrado un perfil de toxicidad razonable. Sus principales efectos adversos, la elevación de los enzimas hepáticos y la miopatía, se presentan con una frecuencia relativamente baja.

Los estudios en prevención primaria en adultos han mostrado reducir los acontecimientos cardiovasculares, pero no la mortalidad. Únicamente se dispone de estudios a corto plazo en población pediátrica, según los cuales, parece que las estatinas son seguras, aunque no hay datos de su seguridad a largo plazo. El cerebro de un niño de 8 años se halla en proceso dinámico de desarrollo, por lo que existen dudas razonables de los efectos a largo plazo que estos fármacos pueden ejercer en este grupo de edad.

El otro lado de la controversia, se apoya, claro está, en la epidemia de obesidad infantil que vive Estados Unidos. En los últimos 25 años, la prevalencia de obesidad se ha triplicado. Y los resultados de la investigación asocian de manera contundente, el exceso de peso, incluso en los casos menos graves, con la enfermedad cardiovascular en el adulto. Algunos expertos aseguran que ello puede acabar reduciendo la esperanza de vida, por primera vez en más de un siglo. De todas maneras, en un extremo está el niño con una patología congénita que afecta sus cifras de colesterol, y en el otro, el niño obeso con un riesgo cardiovascular elevado por factores de estilo de vida modificables.

Corremos el riesgo de abrir las puertas a los intereses de la industria farmacéutica que incluirán rápidamente, un nuevo grupo de clientes potenciales que podrían beneficiarse de medidas preventivas de salud pública, como la regulación del mercado de la alimentación dirigido a los niños, la mejoría de la calidad de la nutrición en las escuelas, la promoción del deporte u otros programas de prevención de la obesidad. Si estas recomendaciones y la polémica que las acompaña pueden favorecer estos razonamientos, su mayor efecto será, más que en los niños que puedan recibir estos fármacos, en los adultos responsables del mundo en que viven sus hijos.

44. Bauchner H. Lipid screening and statins for kids? *Journal Watch.* 2009;29:8. ID 84967

En noviembre de 2008, la prensa general anunció que los niños obesos (ya a los 10 años) tienen unas arterias parecidas a las de adultos de 45 años. Esta información, basada en un resumen de una comunicación presentada a la reunión de la *American Heart Association*, apareció poco después de que la *American Academy of Pediatrics* (AAP) recomendara ampliar de manera muy considerable el cribado de la dislipidemia en niños (*JW Pediatr Adolesc Med.*

Jul 16 2008). La AAP pasó de recomendar el cribado solamente en niños con historia familiar de enfermedad arteriosclerótica precoz o hipercolesterolemia (algo ya de por sí discutible), a proponerlo para todos los niños con historia familiar desconocida, obesos o casi obesos, con hipertensión y con diabetes. El autor cree que esta recomendación daría lugar al examen del colesterol en un 60 a 70% de los niños (en Estados Unidos).

La AAP afirma que el cribado se debe basar en un perfil lipídico en ayunas, y no en la cifra total de colesterol no en ayunas, y que debe ser iniciado ya a los 2 años, debe ser realizado no más tarde de los 10 años, y debe ser repetido cada 3 a 5 años. La recomendación más discutible es que el médico considere la prescripción de una estatina a un niño de 8 años o más que muestre niveles elevados de colesterol LDL.

Esta recomendación desencadenó la publicación de revisiones sobre la cuestión en *Lancet* (*Lancet.* 2008 Jul 19;372:178), *BMJ* (*BMJ.* 2008 Jul 23;337:a886) y *NEJM* (*N Engl J Med.* 2008 Sep 25;359:1309). Todas ellas concluían que no hay pruebas de eficacia ni de seguridad de las estatinas en niños. En todas ellas se indicaba que la obesidad es la verdadera culpable, y que esta estrategia refleja nuestra incapacidad para prevenir y tratar la obesidad infantil.

A pesar de todo, según el autor, subsiste la duda de si se debe dejar de dar estatinas a los niños, dada su indiscutible eficacia en adultos. Cuando el autor ha debatido esta cuestión con clínicos, han surgido muchas preguntas:

- ¿Por qué comenzar el cribado a los 2 años si el tratamiento no se recomienda hasta los 8 años?
- ¿No sería más seguro diferir el inicio del tratamiento a la pubertad, dada la falta de información sobre efectos de la exposición prolongada a estatinas en niños?
- ¿Por qué son necesarios los niveles de lípidos en ayunas, si son mucho más fáciles de obtener no en ayunas?
- ¿Qué grado de correlación existe entre las concentraciones de lípidos en el niño y más tarde en la edad adulta?
- ¿No supone un riesgo por sí mismo etiquetar a un niño como hipercolesterolémico, dado que esta etiqueta afectará sus posibilidades de obtener un seguro de vida y un seguro de salud?
- ¿Pagarán las aseguradoras por el cribado y el tratamiento?

En opinión del autor, las recomendaciones de la AAP son prematuras, "y deben ser aplicadas de manera selectiva". "Sólo se debería tratar a los niños con niveles de colesterol LDL superiores al nivel de corte y que presenten otros factores de riesgo, como obesidad o historia familiar. Hasta que no se disponga de más información, esta estrategia conservadora parecería ser la más razonable". "Los clínicos deben decidir por sí mismos como discutir con los familiares los resultados del cribado y las posibilidades terapéuticas en caso de que los valores (de colesterol) sean excesivamente elevados."

[Estas recomendaciones guardan sin duda relación con los incentivos otorgados por la FDA norteamericana a las compañías farmacéuticas que realicen ensayos clínicos en pediatría [alargamiento del período de patente de sus productos]. Se ve la mano de Pfizer detrás de estas recomendaciones. Por otra parte, resulta difícil comprender las conclusiones de este autor, vista la falta de información y de pruebas y las numerosas incertidumbres. *Primum non nocere*].

45. Ravnskov U. Hypercholesterolemia. Should medical science ignore the past? *BMJ.* 2008;337:648. ID 84058

Es preciso recordar, por lo menos, hechos puestos de relieve por la investigación médica y epidemiológica, pero raramente citados en las publicaciones científicas:

- 1) En estudios autópsicos de poblaciones no seleccionadas no se ha hallado correlación entre colesterolemia y grado de arteriosclerosis.
- 2) La hipercolesterolemia no es un factor de riesgo en mujeres, pacientes con insuficiencia renal, personas con diabetes y personas de edad avanzada.
- 3) Las personas de edad avanzada con hipercolesterolemia viven más que las que presentan niveles bajos de colesterol.
- 4) En cohortes de personas con hipercolesterolemia familiar, el nivel de colesterol no se asocia a incidencia ni a prevalencia de enfermedad cardiovascular, y su esperanza de vida es similar a la de otras personas.

- 5) Nunca un ensayo clínico controlado unifactorial sobre intervención dietética ha logrado demostrar que ésta dé lugar a una disminución de la mortalidad coronaria ni la mortalidad por todas las causas.
- 6) En ningún ensayo clínico ni angiográfico se ha hallado una relación entre exposición y respuesta entre la intensidad de la respuesta de cada individuo y el resultado.
- 7) En más de 20 estudios de cohortes se ha observado que los pacientes con cardiopatía isquémica habían comido la misma cantidad de grasa saturada que controles sin cardiopatía isquémica.
- 8) Siete de 10 estudios de cohortes han hallado que los pacientes con ictus habían comido menos grasas saturadas que los controles sanos (sin ictus).
- 9) En cinco estudios de casos y controles, la concentración de ácidos grasos de cadena corta en el tejido adiposo, que es el reflejo más fiable de la ingesta de grasas saturadas, fue parecido o más bajo en pacientes con cardiopatía isquémica, comparados con individuos sanos.
- 10) El efecto del tratamiento con estatinas ha sido muy exagerado y no se debe a la reducción del nivel de colesterol. Sólo un pequeño porcentaje de personas obtienen un efecto beneficioso, y sólo si son hombres con riesgo cardiovascular elevado; además, el efecto beneficioso es fácilmente compensado por los efectos indeseados, que son más frecuentes y más graves que los publicados en ocasión de los ensayos clínicos con estatinas, si es que han sido notificados. Parece urgente modificar la campaña sobre el colesterol, que debería ser dirigida por científicos sin relaciones con la industria alimentaria ni la industria farmacéutica.

46. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2545-59. ID 83114

Antecedentes: Los resultados de los estudios epidemiológicos realizados hasta la actualidad han mostrado una asociación entre las cifras de hemoglobina glicosilada y los acontecimientos cardiovasculares en pacientes con diabetes de tipo II. El objetivo de este ensayo fue evaluar si un tratamiento hipoglucemiante intensivo reduce los acontecimientos cardiovasculares en pacientes diabéticos con enfermedad cardiovascular previa o factores de riesgo establecidos.

Método: Ensayo clínico a doble ciego en el que se incluyeron 10.251 pacientes diabéticos, con cifras de Hb glicosilada de 8,1%, y que fueron aleatorizados a recibir una pauta intensiva para alcanzar cifras inferiores a 6%, o una pauta estándar para alcanzar cifras entre 7% y 7,9%. La edad media fue de 62 años, un 38% fueron mujeres, y un 35% tenían antecedentes cardiovasculares. La variable principal fue una combinada de IAM no mortal, ictus no mortal o muerte cardiovascular.

El ensayo fue interrumpido de manera prematura a los 3,5 años porque se observó una mayor mortalidad en el grupo asignado a tratamiento intensivo.

Resultados: Al cabo de 1 año se alcanzaron cifras de Hb glicosilada de 6,4 y 7,5% en los dos grupos de tratamiento. Durante el seguimiento, la variable principal se observó en 352 pacientes en tratamiento intensivo comparado con 371 pacientes del grupo con tratamiento estándar (HR = 0,90; IC95% 0,78-1,04, p = 0,16). Durante el mismo período murieron 257 pacientes en el grupo de tratamiento intensivo y 203 en el grupo estándar (HR = 1,22; IC95% 1,01-1,46, p = 0,04). También se observaron diferencias significativas respecto a los episodios de hipoglucemia y el aumento de peso (p < 0,001).

Conclusiones: Los resultados del ensayo ACCORD indican que un tratamiento hipoglucemiante intensivo se asocia a una mayor mortalidad (a pesar de alcanzarse cifras inferiores de Hb glicosilada), y no se asocia a una reducción significativa de la morbilidad cardiovascular. Según los autores, estos resultados identifican, por tanto, un riesgo no documentado previamente que hay que seguir de cerca.

47. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2560-72. ID 83115

En pacientes con diabetes de tipo II no se conocen bien los efectos cardiovasculares de un tratamiento hipoglucemiante intensivo.

Método: En este subanálisis del ensayo ADVANCE se presentan los resultados de la comparación de dos estrategias hipoglucemiantes.

Se aleatorizó a 11.140 pacientes con diabetes de tipo II a recibir un tratamiento hipoglucemiante convencional o una pauta intensiva que incluía el uso de gliclazida (de 30 a 120 mg en formulación de liberación sostenida) junto con otros fármacos según criterio del médico (según las cifras de Hb glicosilada la secuencia terapéutica comprendía aumentar la dosis de gliclazida o la adición secuencial de metformina, glitazonas, acarbosa o insulina). En el grupo de tratamiento convencional los pacientes recibieron gliclazida que podía ser substituida por otra sulfonilurea en caso de necesidad. El objetivo terapéutico en el grupo de tratamiento intensivo se fijó en alcanzar una Hb glicosilada de 6,5% o inferior. La variable principal fue una combinada de acontecimientos cardiovasculares mayores (muerte cardiovascular, IAM no mortal o ictus no mortal), y microvasculares (nefropatía o retinopatía), ambos componentes analizados conjuntamente o por separado.

Resultados:

- Tras un seguimiento medio de 5 años, se alcanzaron cifras menores de Hb glicosilada en el grupo de tratamiento intensivo (6,5%) que en el grupo de tratamiento hipoglucemiante convencional (7,3%).
- El tratamiento intensivo redujo la tasa de acontecimientos combinados macrovasculares y microvasculares respecto del grupo convencional (18,1% frente a 20,0%; HR = 0,90; IC95% 0,82-0,98, p = 0,01), así como microvasculares (9,4% frente a 10,9%; HR = 0,86; IC95% 0,77-0,97, p = 0,01); estas diferencias fueron principalmente debidas a la reducción en la incidencia de nefropatía (4,1% frente a 5,2%), sin diferencias significativas en la retinopatía (p = 0,50).
- Tampoco se observaron diferencias entre grupos respecto a la variable combinada de acontecimientos macrovasculares mayores (HR = 0,94; IC95% 0,84-1,06), muerte de causa cardiovascular (HR = 0,88; IC95% 0,74-1,04), o muerte por cualquier causa (HR = 0,93; IC95% 0,83-1,06).
- Los episodios de hipoglucemia graves, aunque raros, fueron más frecuentes en el grupo asignado a terapia intensiva (2,7% frente a 1,5%; HR = 1,86; IC95% 1,41-2,40).

Conclusiones: Los resultados sugieren que una pauta hipoglucemiante intensiva que incluya gliclazida de liberación sostenida y otros fármacos, y que reduzca la Hb glicosilada a 6,5% da lugar a una reducción relativa de un 10% en la combinación de acontecimientos macro y microvasculares, básicamente debido a una reducción relativa de un 21% en la incidencia de nefropatía.

[Los resultados de este ensayo difieren de los del mayor estudio realizado hasta ahora, el UKPDS, en el que un control más estrecho de la glucemia no redujo la incidencia de enfermedad renal, aunque ya se sugería una reducción en el desarrollo de microalbuminuria y proteinuria durante el seguimiento. Estos resultados son importantes si se tiene cuenta que los índices de daño renal están fuertemente asociados a acontecimientos cardiovasculares y mortalidad posteriores en pacientes diabéticos. De todos modos, sólo son hipótesis por demostrar porque en el ensayo ADVANCE no se observan diferencias significativas en las variables macrovasculares].

48. Dluhy RG, McMahon GT. Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials. *N Engl J Med.* 2008;358:2630-32. ID 83116

A pesar de que existe una asociación clara entre hiperglucemia y riesgo cardiovascular, no está tan clara la misma relación entre reducción de glucemia y disminución del riesgo cardiovascular. Aunque tanto el ensayo ACCORD como el ADVANCE son ensayos comparativos entre una intervención terapéutica agresiva frente a una convencional, ambos estudios presentan importantes diferencias. La mayoría de pacientes en ambos estudios recibieron fármacos de diferentes grupos, con o sin insulina. Sin embargo, en el ensayo ACCORD no hubo restricciones de tratamiento para alcanzar el objetivo terapéutico, mientras que en el ensayo ADVANCE todos los pacientes del grupo intervención recibían como primera opción, una sulfonilurea. En el ensayo ADVANCE recibieron una glitazona menos de un 20% de los participantes, mientras que en el ensayo ACCORD este porcentaje alcanzó el 90%.

Las características de los pacientes en ambos estudios fueron similares: pacientes diabéticos de tipo II, con una edad media de

62-66 años, una Hb glicosilada entre 7 y 8%, y, en un 30% de ellos, factores de riesgo cardiovascular o enfermedad cardiovascular previa. También en ambos análisis se realizó un seguimiento entre 3 y 5 años.

La variable principal del ensayo ADVANCE fue una combinación de acontecimientos macro y microvasculares. Mezclar variables que tienen una base fisiopatológica diferente puede resultar problemático. El papel de la reducción de la glucemia en la prevención cardiovascular es la principal cuestión sin resolver; sin embargo, ya es bien conocido que un control glicémico estrecho reduce las complicaciones microvasculares. Por tanto, en el ensayo ADVANCE parece que no se controlaron de la forma más adecuada los componentes no glicémicos de los factores de riesgo cardiovascular: sólo la mitad de los pacientes recibían AAS y sólo un 50% recibían estatinas al final del seguimiento. Por el contrario, en el ensayo ACCORD, los porcentajes fueron substancialmente superiores: un 75% y un 88%, respectivamente. Una limitación del ensayo ACCORD es, además, el menor período de seguimiento.

Pero globalmente, el mensaje que se extrae de ambos estudios es que mantener las cifras de glucemia dentro de la "normalidad" no reduce, en ninguno de los casos, los acontecimientos macrovasculares. Y además, un resultado preocupante del ensayo ACCORD es que alcanzar estos niveles (conseguidos con la utilización relevante de glitazonas, básicamente rosiglitazona en más de un 90% de los pacientes) aumenta la mortalidad. ¿Tenían los pacientes del ensayo ACCORD un mayor riesgo cardiovascular?, ¿contribuyó en alguna medida el mayor porcentaje de aumento de peso en estos pacientes? Los análisis secundarios de este estudio permitirán ir clarificando cuestiones que en estos momentos siguen pendientes.

Los resultados de estos estudios conjuntamente con los del ensayo UKPDS permiten establecer que la contribución de la reducción de la glucemia en la reducción del riesgo macrovascular es mínima, por lo menos los primeros años de tratamiento. Y ello nos dice que existen otros factores distintos que participan en el proceso de la arteriosclerosis.

En la práctica, el objetivo glicémico debe mantenerse alrededor del 7% de Hb glicosilada, y el paciente diabético debe seguir controlando la glucemia, aparte de los otros muchos factores de riesgo que pueden contribuir a su riesgo cardiovascular. Es decir, el médico debe seguir recomendando la aproximación integral e individualizada del enfermo, y de momento los resultados de estos estudios no deben minimizar la importancia de este tipo de recomendaciones.

49. Cefalu WT. Glycemic targets and cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2008;358:2633-35. ID 83117

La enfermedad cardiovascular en pacientes diabéticos se asocia de manera clara con el grado de hiperglucemia, medido clínicamente mediante las cifras de Hb glicosilada. Sin embargo, queda sin resolver una cuestión: ¿Alcanzar cifras normales de Hb glicosilada reduce los acontecimientos cardiovasculares?

Los resultados de los ensayos ACCORD y ADVANCE, a pesar de compartir muchos aspectos, difieren respecto a la asociación entre cifras de glucemia y tasas de acontecimientos cardiovasculares. El ensayo ADVANCE muestra resultados positivos para la reducción de las complicaciones microvasculares, pero negativos respecto las complicaciones macrovasculares. El estudio ACCORD, por el contrario, muestra una mayor mortalidad asociada a un control intensivo de las cifras de glucemia. Esto provocó la interrupción precoz del estudio y el cambio de los pacientes al grupo de control convencional. Analizado de manera más estrecha, no se observan diferencias entre grupos respecto la ocurrencia de la variable compuesta por IAM e ictus mortales y no mortales. ¿Cómo se explican estas diferencias entre estudios?

En primer lugar, el objetivo terapéutico se alcanzó mucho más rápidamente en el ensayo ACCORD que en el ADVANCE (4 y 12 meses, respectivamente). Futuros estudios deberán clarificar si estos factores determinan la respuesta.

En segundo lugar, las estrategias terapéuticas para conseguir el objetivo fueron también distintas. El ensayo ADVANCE basó el tratamiento en gliclazida, mientras que en el ACCORD más de un 90% de los pacientes recibieron rosiglitazona.

Finalmente, las diferencias respecto al aumento de peso: en el ensayo ACCORD, más de un 27% de los pacientes presentaron aumentos de peso de hasta 10 kg durante todo el período de seguimiento, y en el ensayo ADVANCE el aumento fue de 0,7 kg respecto del grupo de referencia. Quizás estas diferencias de peso no resultan triviales en el pronóstico de los pacientes.

¿Cuáles son las implicaciones? Parece que alcanzar cifras inferiores a las recomendadas actualmente de Hb glicosilada no aporta un efecto beneficioso sobre la enfermedad cardiovascular. En pacientes con riesgo cardiovascular elevado, sigue siendo adecuado mantener las cifras de Hb glicosilada alrededor de un 7%, de acuerdo con las recomendaciones consensuadas, sobre todo si se aplica una terapia hipoglucemiante agresiva. Otra cuestión que se plantea es la actitud a seguir con los pacientes de bajo riesgo cardiovascular. Las respuestas deberán surgir de los estudios en curso.

50. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD, for the VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009;360:129-3. ID 85069

Antecedentes: No están claros los efectos de una regulación intensiva de la glucemia sobre los acontecimientos cardiovasculares en pacientes con diabetes de tipo 2 de larga evolución.

Métodos: Se incluyeron 1.791 hombres diabéticos con una respuesta insuficiente al tratamiento hipoglucemiante, que fueron aleatorizados a recibir un tratamiento hipoglucemiante intensivo o bien una pauta estándar. Un 40% de los pacientes habían presentado un acontecimiento cardiovascular previo. Para los pacientes incluidos, la duración media desde el diagnóstico fue de 11,5 años. El objetivo terapéutico en el grupo asignado a la pauta hipoglucemiante intensiva fue una reducción absoluta de 1,5 puntos porcentuales en la hemoglobina glicosilada, respecto al grupo control. La variable principal fue el tiempo transcurrido hasta la aparición de un primer acontecimiento cardiovascular, una combinada de infarto de miocardio, accidente vascular cerebral (AVC), muerte de causa cardiovascular, insuficiencia cardíaca congestiva, necesidad de cirugía vascular, cardiopatía isquémica inoperable, y necesidad de amputación de causa isquémica.

Resultados: El seguimiento medio fue de 5,6 años. Las cifras de hemoglobina glicosilada fueron de un 8,4% en el grupo control frente a un 6,9% en el grupo de tratamiento intensivo. No se observaron diferencias significativas entre grupos respecto a la variable principal. El HR para el grupo de tratamiento intensivo fue de 0,88 (IC95% 0,74-1,05; p = 0,14). Tampoco se observaron diferencias entre grupos para ninguno de los componentes de la variable principal, o para las tasas de muerte por cualquier causa [HR = 1,07 (IC95% 0,81-1,42) p = 0,62]. No se observaron diferencias para las complicaciones microvasculares. Las tasas de efectos adversos, sobre todo hipoglucemias, fueron de un 17,6% en el grupo de tratamiento estándar, y de un 24,1% en el grupo de tratamiento intensivo.

Conclusiones: Estos resultados indican que una regulación intensiva de la glucemia en pacientes diabéticos mal regulados no reduce de manera significativa la tasa de acontecimientos cardiovasculares mayores ni la mortalidad.

51. Goodarzi MO, Psaty BM. Glucose lowering to control macrovascular disease in type 2 diabetes. Treating the wrong surrogate end point? *JAMA.* 2008;300:2051-53. ID 84431

En los años veinte la introducción de la insulina para el tratamiento de la diabetes de tipo 1 evitó la muerte de los niños tratados. A pesar de ello, las complicaciones micro y macrovasculares de la enfermedad siguieron siendo devastadoras. El tratamiento de la diabetes de tipo 1 sufrió un cambio importante cuando se descubrió que la regulación intensiva de la glucemia podía prevenir o retrasar la retinopatía, la neuropatía y la nefropatía. Además, también se comprobó que el tratamiento agresivo con insulina también reduce el riesgo cardiovascular a largo plazo.

El entusiasmo por el tratamiento intensivo se extendió a la diabetes de tipo 2, en los que el problema es la resistencia a la insulina,

y no la falta de producción de insulina característica de la diabetes de tipo 1. En la de tipo 2 la hiperglucemia es consecuencia de la resistencia a la insulina, junto a falta de hiperinsulinemia compensadora suficiente. Los ensayos clínicos mostraron que una mayor regulación de la glucemia se asociaba a la prevención de las complicaciones microvasculares. En numerosos estudios observacionales se han demostrado que los niveles elevados de hemoglobina glicosilada (HbA1c) y de glucemia son predictores de enfermedad cardiovascular, en individuos con y sin diabetes. Esta asociación se extiende incluso a los niveles de glucemia considerados normales, y es especialmente potente entre los pacientes con enfermedad cardiovascular ya presente. De todos modos, no se sabe si en la diabetes de tipo 2 la regulación intensiva de la glucemia reduce el riesgo de enfermedad cardiovascular.

El ensayo ACCORD fue diseñado para estudiar esta hipótesis. Los participantes fueron aleatorizados a tratamiento para alcanzar una HbA1c de 6,0%, o bien a tratamiento estándar (HbA1c de 7,0% a 7,9%). La variable principal fue una compuesta de infarto de miocardio (IAM), ictus o muerte cardiovascular. Ambas modalidades de tratamiento, pero sobre todo el intensivo, requirieron el empleo de varios fármacos: metformina, glimepirida, repaglinida, rosiglitazona, acarbosa, exenatida, insulina y análogos, a criterio de los investigadores. La hipótesis principal era que entre pacientes con diabetes de tipo 2 la regulación de la glucemia evaluada a través de la HbA1c, independientemente de los fármacos utilizados, reduciría la morbimortalidad cardiovascular. Pero el ensayo fue detenido al cabo de 18 meses porque se registró una mayor mortalidad total asociada al tratamiento intensivo. Esto plantea preguntas sobre los tratamientos farmacológicos, la validez del modelo de investigación, o ambos.

Los resultados del ensayo ACCORD han sido confirmados en otros estudios. En el ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation*) participaron 11.140 pacientes, que fueron aleatorizados a tratamiento estándar o intensivo con gliclazida más otros fármacos. Tras un seguimiento mediano de 5 años se registró una reducción del riesgo de una variable compuesta de enfermedad micro y macrovascular [HR = 0,90 (IC95%, 0,82-0,98)], debida principalmente a una reducción del riesgo de nefropatía. También se observó una reducción del riesgo de una variable compuesta de morbimortalidad macrovascular asociada al tratamiento intensivo [HR = 0,94 (IC95%, 0,84-1,06)].

Análogamente, en el ensayo clínico *Veterans Affairs Diabetes Trial*, presentado en la reunión de la *American Diabetes Association* en junio de 2008, no se demostró una reducción de la morbimortalidad cardiovascular asociada al tratamiento intensivo; en el ensayo anterior de factibilidad de estos mismos investigadores se observó en realidad un incremento de esta morbimortalidad, asociado al tratamiento intensivo.

La paradoja de que la glucemia se asocia fuertemente a riesgo cardiovascular pero su regulación no previene la enfermedad cardiovascular podría quizá explicarse por la resistencia a la insulina o la hiperinsulinemia. En estudios de base poblacional, los niveles de insulina también predicen un aumento del riesgo cardiovascular. Entre 2.103 hombres canadienses no diabéticos, las concentraciones elevadas de insulina en ayunas fueron un factor predictor independiente de cardiopatía isquémica. El *San Antonio Heart Study* y un estudio realizado en policías de Helsinki con seguimiento de 22 años confirman estos resultados. La correlación entre niveles de insulina y riesgo cardiovascular plantea la posibilidad de que un incremento del nivel de insulina, y no la glucosa, constituya un factor etiológico de enfermedad cardiovascular.

Algunos aspectos de la fisiología de la insulina sugieren que podría jugar un papel directo en la salud vascular. Estudios recientes han sugerido que además de sus acciones metabólicas como la supresión de la gluconeogénesis hepática y la estimulación de la captación de glucosa por los miocitos, la insulina puede tener efectos protectores, antiinflamatorios, que contribuirían a retrasar el desarrollo de arteriosclerosis. Por otra parte, tiene efectos mitogénicos sobre las células musculares lisas vasculares y promotores del crecimiento. Los primeros promoverían los efectos proliferativos del factor de crecimiento derivado de las plaquetas sobre estas células. Además, la insulina puede incrementar la arteriosclerosis aumentando la expresión y la actividad del inhibidor 1 del activador del

plasminógeno, lo que daría lugar a una disminución de su capacidad fibrinolítica. Si los niveles de insulina son tóxicos para el sistema cardiovascular, en pacientes con diabetes de tipo 2 los tratamientos que reducen los niveles de insulina más que los de glucosa podrían asociarse a una reducción del riesgo cardiovascular.

En los recientes ensayos clínicos sobre reducción del riesgo cardiovascular como variable principal, se usaron diferentes fármacos, algunos de los cuales aumentan los niveles de insulina y otros que los disminuyen. No se realizaron comparaciones entre estos fármacos, y con los datos disponibles cualquier diferencia entre los fármacos implicados sólo puede ser analizada con métodos observacionales complejos.

Algunos resultados anteriores de ensayos clínicos apoyan la idea que los tratamientos que disminuyen los niveles de insulina podrían prevenir la enfermedad macrovascular. En el UKPDS, en el que se evaluaron sulfonilureas, insulina y metformina, esta última fue la única asociada a una reducción de las complicaciones macrovasculares: comparada con insulina o sulfonilureas, en los pacientes obesos la metformina disminuyó el riesgo de IAM [a largo plazo, RR = 0,67 (IC95%, 0,59-0,89)] y de ictus, disminuyó la mortalidad por todas las causas y las variables asociadas a diabetes. De estos tres tratamientos, sólo la metformina da lugar a una disminución de los niveles de insulina; los otros los aumentan.

Sin embargo, si el aumento de los niveles de insulina incrementa el riesgo cardiovascular, sería de esperar que las tiazolidindionas, que reducen los niveles de insulina, redujeran este riesgo. En el ensayo PROactive, la pioglitazona se asoció no sólo a una reducción del riesgo de una variable cardiovascular compuesta, sino también a un aumento más importante todavía del riesgo de insuficiencia cardíaca (ICC). La rosiglitazona aumenta el peso corporal, los lípidos, causa retención de líquidos, aumenta el riesgo de fractura, también el de ICC y quizá el de IAM: todo ello pone en duda la hipótesis según la cual la disminución de los niveles de insulina sería beneficiosa para el sistema cardiovascular.

Si en los pacientes con diabetes de tipo 2 la disminución de los niveles de insulina reduce las complicaciones macrovasculares, es posible que algunos tratamientos que incrementan los niveles de insulina se asocien a un aumento de las complicaciones macrovasculares. El conjunto de los datos disponibles indica que esto no es así, pero con algunas excepciones. En el viejo ensayo clínico del *University Group Diabetes Program* (UDPG) se registró un aumento de la patología cardíaca asociada a sulfonilureas (tolbutamida). Entre los pacientes de edad avanzada que participaban en el *Cardiovascular Health Study*, los que presentaban los niveles más altos de insulinas (que reflejan dosis altas de insulina) fueron los que presentaron mayor mortalidad a lo largo del seguimiento.

Los tratamientos actuales que dan lugar a una disminución de los niveles de insulina obtienen este efecto a través de una mejoría de la resistencia a la insulina. Por lo tanto, cualquier efecto beneficioso sobre el riesgo cardiovascular podría ser debido a sensibilización a la insulina, así como a -o en lugar de a- una disminución de las concentraciones ambientales de insulina.

Dado que los últimos ensayos clínicos en los que se ha evaluado la estrategia de disminuir la glucemia han mostrado un efecto beneficioso discreto o nulo sobre la prevención de la enfermedad cardiovascular, podría ser conveniente intentar también una regulación agresiva de los niveles de insulina o de la resistencia a la insulina, y no sólo una regulación agresiva de la glucemia. Los futuros ensayos clínicos sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes de tipo 2 deberían evaluar fármacos o estrategias que disminuyan de manera específica los niveles de insulina. En sus diseños no se debería permitir el uso de varios tipos de fármacos para disminuir simplemente los niveles de HbA1c.

52. Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, Lee R, Brancroft J, MacEwan S, Shepherd J, Macfarlane P, Morris A, Jung R, Kelly C, Connacher A, Peden N, Jamieson A, Matthews D, Leese G, O'Brien I, Semple C, Petrie J, Gordon D, Pringle S, McWalter R. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ*. 2008;337:1030-34. ID 84195

Objetivos: Determinar si el AAS y un tratamiento antioxidante, combinados o por separado, son más eficaces que placebo para prevenir la aparición de acontecimientos cardiovasculares en pacientes con diabetes y enfermedad arterial periférica.

Método: Ensayo clínico multicéntrico, a doble ciego, de diseño factorial, en 16 hospitales de Escocia. Se incluyeron 1.276 adultos mayores de 40 años, con diabetes de tipo 1 o 2 y sin enfermedad cardiovascular sintomática. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir: 100 mg de AAS + una cápsula de tratamiento antioxidante, AAS + placebo, placebo + antioxidante, o placebo + placebo. Se evaluaron dos variables principales jerárquicas: una combinada de muerte por cardiopatía isquémica o ictus, ictus o infarto de miocardio no mortal, o amputación por encima del tobillo por isquemia grave; y la segunda, muerte por cardiopatía isquémica o ictus.

Resultados: No se objetivó ninguna interacción entre el ácido acetilsalicílico y el tratamiento antioxidante. Globalmente, se produjeron 116 acontecimientos en el grupo asignado a AAS frente a 117 en el grupo asignado a no-AAS [HR = 0,98 (IC95% 0,76-1,26)]. Hubo 43 muertes por cardiopatía isquémica o ictus en los grupos de AAS frente a 35 en los grupos no AAS, sin diferencias significativas. Respecto a las comparaciones entre el grupo asignado a tratamiento antioxidante frente al no-antioxidante, tampoco se observaron diferencias significativas para ninguna de las variables estudiadas.

Conclusiones: Según los autores, estos resultados muestran que no hay pruebas que permitan apoyar el uso de AAS o antioxidantes en prevención primaria de acontecimientos cardiovasculares o mortalidad en la población de pacientes diabéticos estudiada.

53. Hiatt WR. Aspirin for prevention of cardiovascular events. *BMJ.* 2008;337:1005-06. ID 84196

La eficacia del AAS en prevención secundaria en pacientes con enfermedad coronaria o cerebrovascular está bien establecida, sobre todo a partir de los datos del estudio *Antithrombotic Trialists Collaboration* (Ref-60121). Sin embargo, también se conoce que no todos los pacientes responden de la misma manera al AAS. Por el contrario, los resultados de los estudios sobre la eficacia de los antiagregantes en prevención primaria han sido consistentemente negativos. Una revisión de la FDA de los ensayos disponibles para autorizar su utilización en prevención primaria, y que analizó los resultados de los 4 principales ensayos clínicos con AAS, mostró en todos ellos resultados negativos.

En este contexto, y aunque el AAS se ha mostrado durante todos estos años como un fármaco eficaz y barato, es importante advertir a los médicos prescriptores de la necesidad de que se utilice en los casos para los cuales existen claras evidencias de sus efectos beneficiosos, es decir, en pacientes con enfermedad cardiovascular diagnosticada.

54. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, Uemura S, Kanauchi M, Doi N, Kinnouchi H, Sugiyama S, Saito Y, for the Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes. A randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;300:2134-41. ID 84492

Antecedentes: En ensayos previos se han evaluado los efectos del ácido acetilsalicílico a dosis bajas en la prevención primaria de acontecimientos cardiovasculares, aunque no en pacientes con diabetes de tipo 2.

Objetivos: Examinar la eficacia de dosis bajas de AAS en la prevención primaria de acontecimientos arterioscleróticos en pacientes con diabetes de tipo 2.

Método: Se diseñó un ensayo clínico multicéntrico, entre diciembre del 2002 y abril del 2008, en 163 centros de Japón, y se incluyó a 2.539 pacientes con diabetes de tipo 2, sin antecedentes de enfermedad cardiovascular. El seguimiento fue de 4,37 años. Los pacientes fueron aleatorizados a AAS a dosis bajas (81-100 mg) o control. La variable principal fue una combinada de cardiopatía isquémica mortal o no mortal, ictus mortal o no mortal, y enfermedad arterial periférica.

Resultados: Se produjeron un total de 154 acontecimientos arterioscleróticos: 68 en el grupo asignado a AAS, frente a 86 en el

grupo control [HR = 0,80 (IC95%, 0,58-1,10)], una reducción no significativa del riesgo de la variable principal frente a los no tratados. No hubo diferencias significativas en la mortalidad total [HR = 0,90 (IC95%, 0,57-1,14)]. En un análisis del subgrupo de pacientes de 65 años o mayores se observó una reducción marginalmente significativa de la incidencia de la variable principal en los tratados con AAS frente a los controles. El tratamiento antiagregante se asoció a un aumento del riesgo de hemorragia gastrointestinal y retiniana.

Conclusiones: Los resultados indican que en pacientes con diabetes de tipo 2, el AAS a dosis bajas no reduce el riesgo de acontecimientos de arteriosclerosis.

55. Nicolucci A. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in diabetes. Still an open question. *JAMA.* 2008;300:2180-81. ID 84494

Después de un acontecimiento coronario o un AVC (prevención secundaria), el tratamiento antiagregante con AAS reduce la morbimortalidad. No obstante, el uso de AAS en pacientes con factores de riesgo, pero sin enfermedad cardiovascular (prevención primaria) ha sido motivo de controversia, y algunas guías lo recomiendan en los pacientes diabéticos.

Los resultados del ensayo clínico que acompaña este editorial, el ensayo JPAD (*Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes*), confirman los resultados de otro ensayo reciente (véase ref-84195) y muestran que dosis bajas de AAS no reducen la tasa de acontecimientos cardiovasculares en pacientes diabéticos sin antecedentes. Previamente, ya se habían observado resultados en la misma línea en el *Antithrombotic Trialists' Collaboration*, publicado el 2002, un metanálisis en pacientes de alto riesgo. Estos hallazgos se deben interpretar en el contexto de una baja incidencia de cardiopatía isquémica en el Japón y del tratamiento habitual de los factores de riesgo, lo que ha reducido el poder estadístico del estudio. No se sabe si estos resultados son aplicables a poblaciones con un riesgo cardiovascular superior.

Las cuestiones que se plantean son: ¿deben estos resultados añadirse a los datos disponibles hasta ahora sobre la eficacia de los antiagregantes en pacientes diabéticos? ¿Hay que considerarlos como definitivos a la hora de considerar que el AAS es menos eficaz en prevención primaria en pacientes diabéticos que en otros pacientes de riesgo?

Mientras se esperan los resultados de dos ensayos en curso para ayudar a aclarar la eficacia del AAS en la prevención cardiovascular primaria en pacientes diabéticos (ASCEND y ACCEPT-D), la decisión de prescribir AAS se debería hacer de manera individualizada.

56. Meier C, Kraenzlin ME, Bodmer M, Jick SS, Jick H, Meier CR. Use of thiazolidinediones and fracture risk. *Arch Intern Med.* 2008;168:820-25. ID 82769

Se dice que las tiazolidindionas pueden afectar la masa ósea mediante la reducción de la formación de hueso y el aumento de la pérdida del mismo.

Métodos: Este estudio examina la asociación entre el uso de tiazolidindionas u otros hipoglucemiantes orales y el riesgo de fracturas. Se trata de un estudio de casos y controles anidado a partir de los datos de la base de datos británica GPRD, en el que se incluyeron los datos de pacientes con una nueva fractura entre 30 y 89 años que presentaron el episodio entre enero de 1994 y diciembre de 2005, y sus controles emparejados. Se estableció el riesgo de fractura asociado al uso de rosiglitazona, pioglitazona, otros hipoglucemiantes como las sulfonilureas, metformina, o insulina.

Resultados: Se identificaron 1.020 casos con fracturas asociadas a traumatismo de baja intensidad, y 3.728 controles. Tras ajustar por edad, índice de masa corporal, comedicación o comorbidades, el OR en pacientes que habían recibido, como mínimo 8 prescripciones (lo cual corresponde aproximadamente a unos 12-18 meses de tratamiento), se estableció en 2,43 comparado con el no uso (IC95% 1,49-3,45). La rosiglitazona (OR = 2,38; IC95% 1,39-4,09) y la pioglitazona (OR = 2,59; IC95% 0,96-7,01) fueron usadas con mayor frecuencia entre los casos con fracturas (sobre todo fracturas de cadera y de muñeca), que los controles. La asociación se vio independiente de la edad y el sexo y tendió a aumentar con la dosis. No se observó una asociación con los otros antidiabéticos.

Conclusiones: Este análisis proporciona, según los autores, pruebas sobre una posible asociación entre el uso a largo plazo de glitazonas y un mayor riesgo de fracturas, en pacientes con diabetes mellitus. A pesar de todo, y del hecho de que estos resultados coinciden con los de un ensayo previo (véase Kahn et al.-78703), se basa en pocos pacientes expuestos a glitazona, por lo que sería recomendable confirmar estos resultados con posteriores estudios observacionales y ensayos clínicos controlados.

57. Loke YK, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. CMAJ. 2009;180:32-39. ID 85099

Antecedentes: Rosiglitazona y pioglitazona pueden aumentar la incidencia de fracturas. El objetivo de este metanálisis fue determinar el riesgo de fracturas asociadas al tratamiento con tiazolidindionas.

Método: Se realizaron búsquedas en MEDLINE, EMBASE, el Registro Cochrane de Ensayos Clínicos, otros registros y la información clínica del producto, hasta junio de 2008. Se seleccionaron ensayos clínicos a largo plazo (≥ 1 año) en pacientes con diabetes tipo 2, y estudios observacionales en los que se analizó el riesgo de fracturas o cambios en la densidad mineral ósea. Se calcularon los OR para las fracturas y la diferencia de medias ponderada de la DMO.

Resultados: Se analizaron resultados de 10 ensayos clínicos con 13.715 participantes y dos estudios observacionales con un total de 31.679 participantes.

- El uso de rosiglitazona y pioglitazona se asoció a un aumento significativo del riesgo de fracturas en general en los 10 ensayos clínicos [OR = 1,45 (IC95%, 1,18-1,79) $p < 0,001$].
- El análisis de los resultados de cinco ensayos clínicos con datos sobre ello mostró un aumento significativo del riesgo de fracturas entre las mujeres [OR = 2,23 (IC95%, 1,65-3,01) $p < 0,001$], pero no entre los hombres [OR = 1,00, (IC 95%, 0,73-1,39), $p = 0,98$].
- Los dos estudios observacionales mostraron un aumento del riesgo de fracturas asociadas con ambos fármacos.
- Según el análisis de dos ensayos clínicos con información sobre ello, la densidad mineral ósea en mujeres expuestas a tiazolidindionas se redujo de manera significativa en la columna lumbar y cadera.

Interpretación: Estos resultados sugieren que el uso prolongado de una glitazona duplica el riesgo de fracturas entre las mujeres con diabetes tipo 2, sin que el aumento del riesgo sea significativo entre los hombres.

58. Lee TA, Pickard AS, Au DH, Bartle B, Weiss KB. Risk for death associated with medications for recently diagnosed chronic obstructive pulmonary disease. Ann Intern Med. 2008;149:380-89. ID 84050

Antecedentes: Algunos datos relacionan algunos medicamentos utilizados en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) con un incremento en el riesgo de la mortalidad.

Objetivo: Examinar la asociación entre fármacos de uso respiratorio y el riesgo de muerte en adultos de edad avanzada con diagnóstico reciente de EPOC.

Diseño: Se diseñó un estudio anidado de casos y controles en una cohorte identificada entre octubre de 1999 y septiembre de 2003, con seguimiento hasta septiembre de 2004. Se utilizaron las bases de datos de la *National Veterans Affairs* para obtener información sobre pacientes hospitalizados y ambulatorios, datos de farmacia y mortalidad; la base de datos del *Centres for Medicare & Medicaid Service* y el *Nacional Death Index Plus*. Los casos fueron categorizados en muerte por todas las causas, muerte respiratoria y muerte cardiovascular. El riesgo de mortalidad asociado con los medicamentos fue analizado mediante un análisis de regresión logística ajustado a las condiciones de comorbilidad, uso del sistema de salud y marcadores de gravedad de EPOC.

Participantes: En el análisis de mortalidad por todas las causas se identificaron 32.130 casos y 320.501 controles. De los 11.897 pacientes con información sobre la causa de muerte, 2.405 pacientes murieron por causa respiratoria y 3.159 por causa cardiovascular.

Variabes: Mortalidad por todas las causas, muertes respiratorias y cardiovasculares, exposición a fármacos utilizados en EPOC durante los 6 meses previos a la muerte (corticoides inhalados, ipratropio, estimulantes β -adrenérgicos de larga duración y teofilina).

Resultados: Los valores de *odds ratio* (OR) ajustados para mortalidad por todas las causas fueron de 0,80 (IC95%, 0,78-0,83) para corticoides inhalados; 1,11 (IC95%, 1,08-1,15) para ipratropio; 0,92 (IC95%, 0,88-0,96) para los estimulantes β -adrenérgicos de larga duración, y de 1,05 (IC95%, 0,99-1,10) para teofilina.

Ipratropio se asoció a un aumento de la mortalidad cardiovascular [OR = 1,34 (IC95%, 1,22-1,47)], mientras que los corticoides inhalados se asociaron a una reducción de la mortalidad cardiovascular [OR = 0,80 (IC95%, 0,72-0,88)]. Los análisis de sensibilidad confirmaron la consistencia de los resultados.

Limitaciones: El consumo de tabaco y la función pulmonar actuales no fueron estudiados. Los posibles errores de clasificación en la causa específica de muerte son desconocidos.

Conclusión: La posible asociación entre ipratropio y aumento de la mortalidad por todas las causas y de mortalidad cardiovascular necesita más estudios.

59. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2008;300:1439-50. ID 84028

Antecedentes: Los anticolinérgicos por vía inhalatoria (ipratropio y tiotropio) se utilizan cada vez más en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Estos fármacos están autorizados para el tratamiento de mantenimiento a largo plazo del broncoespasmo asociado a la enfermedad. Sin embargo, no queda clara su toxicidad cardiovascular, si se tiene en cuenta que en estos pacientes la enfermedad cardiovascular supone una morbilidad relevante. El objetivo de este estudio fue analizar el riesgo cardiovascular asociado al uso de tiotropio e ipratropio en pacientes con EPOC.

Métodos: Se realizó una revisión sistemática y metanálisis de 17 ensayos clínicos con anticolinérgicos inhalados, con una duración mínima de 30 días, en pacientes con EPOC de cualquier grado de gravedad clínica, y que presentaran datos de incidencia de infarto de miocardio (IAM), ictus isquémico (AVC) y muerte cardiovascular. Se excluyeron los estudios en pacientes con asma.

La variable principal analizada fue una combinada de IAM, AVC y muerte cardiovascular (hay que tener en cuenta que ninguno de los ensayos incluidos había sido diseñado de manera específica para establecer el riesgo cardiovascular con estos fármacos). La variable secundaria fue la mortalidad por cualquier causa. Los riesgos relativos se establecieron utilizando el modelo de efectos fijos y se examinó el grado de heterogeneidad estadística entre los ensayos. También se aplicó, mediante el método de Rosenberg, el denominado índice *fail-safe* que determina el peso de los estudios no publicados no significativos sobre los resultados del metanálisis, es decir, cuántos ensayos serían necesarios para neutralizar la significación del metanálisis.

Resultados: Tras una selección inicial de 103 artículos, se incluyeron finalmente 17 ensayos, con un total de 14.783 pacientes. La duración osciló entre 6 semanas y 5 años. Doce ensayos fueron con tiotropio frente a control mientras que en los 5 restantes el ipratropio fue el fármaco experimental. En nueve ensayos el control fue placebo, y en el resto fue un comparador activo como salmeterol, fluticasona o salbutamol. La calidad de los ensayos fue variable. Todos los ensayos fueron a doble ciego, en 4 se especificó de manera correcta el método de asignación aleatoria y en el resto este aspecto no queda claro en la lectura de la publicación correspondiente. En todos menos en uno se pudo examinar información sobre retiradas y pérdidas (éstas oscilaron entre un 6 y un 42%). Por otra parte, las tasas de pérdidas durante el seguimiento oscilaron entre un 0% y un 3,4%.

El análisis de los 17 ensayos clínicos mostró un mayor riesgo de IAM, AVC o muerte cardiovascular para los anticolinérgicos [RR = 1,58 (IC95% 1,21-2,06); $p < 0,001$]. La incidencia absoluta para la variable principal fue de un 1,8% entre los pacientes que recibieron anticolinérgicos frente a un 1,2% en el grupo control. En relación con los componentes de la variable compuesta, se observó un aumento significativo del riesgo de IAM y muerte cardiovascular con anticolinérgicos [RR = 1,53 (IC95% 1,05-2,23) y RR = 1,80 (IC95% 1,17-2,77), respectivamente]. No se observaron diferencias significativas en el riesgo de AVC [RR = 1,46 (IC95% 0,81-2,62)]. Para

la variable secundaria, de mortalidad por todas las causas, tampoco se observaron diferencias significativas (aunque al borde de los límites convencionales de significación) [RR = 1,26 (IC95% 0,99-1,61)]. El análisis de sensibilidad limitado a los 5 ensayos de larga duración, y con un total de 7.267 pacientes también mostró un aumento significativo del riesgo de IAM, ictus o muerte cardiovascular con los anticolinérgicos [RR = 1,73; (IC95% 1,27-2,36)].

Comentario: Los resultados de este estudio indican que los anticolinérgicos inhalados administrados durante más de 30 días aumentan el riesgo de IAM, ictus o muerte cardiovascular en pacientes con EPOC, aproximadamente en un 58%. Este incremento fue particularmente importante en los ensayos de mayor duración. El hecho que no se haya observado un aumento significativo de la mortalidad global en estos pacientes podría explicarse, o bien por una falta de poder estadístico para detectar diferencias para esta variable, o bien por una neutralización del efecto debido a un cierto efecto protector de los anticolinérgicos sobre la mortalidad respiratoria (a pesar de que ningún estudio ha mostrado, hasta ahora tal reducción). Quizás la explicación más plausible es la primera. Tampoco se puede atribuir este aumento a un efecto protector de los estimulantes β -adrenérgicos o los corticoides utilizados como comparador, porque para éstos tampoco se ha demostrado que reduzcan los acontecimientos cardiovasculares en estos pacientes.

Entre los posibles mecanismos sugeridos por los autores, se indica que los anticolinérgicos pueden inducir taquicardia supraventricular.

Estos resultados coinciden con los de otros estudios observacionales recientes, con todas las limitaciones que tienen este tipo de estudios. En cambio, los estudios que han analizado los tratamientos a corto plazo no han mostrado los mismos resultados.

Hasta que no se publiquen los resultados de ensayos clínicos específicamente diseñados para contestar estas cuestiones, no se podrá establecer la presencia de este riesgo con rotundidad. Se está realizando un ensayo clínico, el UPLIFT, en más de 6.000 pacientes con EPOC, con el objetivo de evaluar la progresión de la enfermedad a 4 años con tiotropio, así como la mortalidad por todas las causas. Sin embargo, este ensayo no ha sido diseñado específicamente para evaluar los efectos adversos cardiovasculares, y puede no aportar información sobre los acontecimientos adversos cardiovasculares no mortales. No obstante, en pacientes con EPOC, en los que se identifica un riesgo cardiovascular, parece prudente valorar la relación beneficio/riesgo de estos fármacos.

Por otra parte, es preciso tener en cuenta que los ensayos clínicos sobre tratamiento broncodilatador en pacientes con EPOC suelen excluir a los pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular. Sin embargo, en la práctica médica real estos pacientes suponen más de 30% de los que padecen EPOC. Por este motivo, es de esperar un riesgo cardiovascular basal más alto entre los pacientes de la práctica habitual; si en ellos la cuantía del incremento del riesgo relativo se mantiene, esto puede implicar un mayor número absoluto de casos atribuibles de IAM o de muerte de causa cardiovascular.

60. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, Decramer M, for the UPLIFT Study Investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2008;359:1543-54. ID 84159

El tiotropio no reduce el deterioro de la función pulmonar, aunque mejore los síntomas, en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) moderada o grave, según los resultados del ensayo UPLIFT que se publican en este artículo.

Casi 6.000 pacientes con EPOC moderada o muy grave fueron aleatorizados a tiotropio o bien placebo, de los que sólo un 60% completó 45 meses de tratamiento. No hubo diferencias significativas en la tasa de deterioro del FEV1, variable principal del estudio. El tratamiento con tiotropio se asoció a una mejoría del FEV1 y de la calidad de vida, y a una reducción del número de exacerbaciones (de 0,85 por paciente y año a 0,73 por paciente y año), pero no redujo el número de ingresos por exacerbaciones. La mortalidad fue similar entre ambos grupos.

Los resultados de este ensayo confirman los de estudios previos de menor duración que el tiotropio tiene una eficacia modesta en el tratamiento de la EPOC, y muestran que no detiene el deterioro de la enfermedad. No resuelven, no obstante, las dudas sobre el aumento del

riesgo cardiovascular observado en el metanálisis reciente, porque el ensayo no fue diseñado para evaluar los acontecimientos cardiovasculares.

61. Singh S, Furberg CD, Loke YK. Tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2009;360:186. ID 85073

El protocolo del ensayo UPLIFT sobre tratamiento a largo plazo de la EPOC con tiotropio permitía el uso de anticolinérgicos de acción corta para el tratamiento de las exacerbaciones, pero en el artículo correspondiente (Tashkin et al.-84159) se dice lo contrario. Es conveniente aclarar esta cuestión.

También es necesario dar más información sobre los acontecimientos cardiovasculares adversos registrados en el ensayo, porque no se entiende por qué razón se excluyeron los casos de muerte súbita de causa cardíaca, muerte de causa desconocida e ictus del recuento de la mortalidad cardiovascular.

En el análisis por intención de tratar, se debe tener en cuenta que parece faltar alrededor de un 5% de la mortalidad en la información sobre 4 años de seguimiento, así como alrededor de un 25% de la mortalidad registrada en los 30 días de seguimiento posterior al tratamiento.

Por otra parte, llama la atención que el incremento de mortalidad por **cáncer de pulmón** registrado en el grupo tiotropio fue incluido en el epígrafe "Respiratorios (otros)" del Apéndice suplementario en la versión electrónica (como dijeron los autores en un foro de discusión *online*), y que se excluyera la información sobre cáncer de pulmón de la tabla sobre acontecimientos adversos. Sería útil que los autores informaran claramente sobre la mortalidad por cáncer de pulmón.

Finalmente, dado que la **retención urinaria** es un efecto adverso frecuente y a menudo grave de los anticolinérgicos, sería útil dar información sobre ella.

62. Sierra-Sánchez JF, Alegre-del Rey EJ, Cobo I. Tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2009;360:186-87 ID 85074

A diferencia de lo observado en un metanálisis de cinco ensayos clínicos sobre anticolinérgicos inhalados con 7.267 pacientes y un mínimo de 6 meses de seguimiento (2,9% comparado con 1,8%), en el ensayo UPLIFT Tashkin et al.-84159 hallaron una incidencia más baja de morbimortalidad cardiovascular asociada a tiotropio, comparado con placebo (3,56 comparado con 4,21 por 1.000-años-paciente).

Hay dos posibles razones de esta discrepancia: La primera, que es posible que los criterios de selección de los ensayos incluidos en el metanálisis excluyeran los ensayos en los que no se informara sobre morbimortalidad cardiovascular (dos tercios de los ensayos), lo que daría lugar a sesgo de selección, porque los autores que no encontraran diferencias en esta variable tendrían menos tendencia a comunicarla. La segunda, que la duración (de 4 años en el ensayo UPLIFT y más corta en los incluidos en el metanálisis) tuviera un efecto sobre la morbimortalidad cardiovascular.

63. Yang Y-Y, Lewis JD, Esptein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. JAMA. 2006;296:2947-53. ID 78767

Antecedentes: Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) pueden interferir la absorción gastrointestinal de calcio a consecuencia de la hipoclorhidria que producen. También podrían reducir la resorción ósea por inhibición de las bombas de protones de las vacuolas de los osteoclastos.

Objetivo: Determinar la asociación entre tratamiento con IBP y riesgo de fractura de cuello de fémur.

Métodos: Se realizó un estudio anidado de casos y controles en la base de datos GPRD (*General Practice Research Database*) (1987-2003). La cohorte del estudio consistió en personas usuarias y no usuarias de antiseoretos ácidos mayores de 50 años. Los casos fueron todos los pacientes con una fractura incidente de cuello de fémur. Los controles fueron seleccionados por muestreo por densidad de incidencia, y fueron emparejados por sexo, fecha índice, año de nacimiento y fecha, y duración de su incorporación a la base de datos. Con fines comparativos, se realizó un estudio anidado de casos y controles similar, para examinar la relación de la fractura de cuello de

fémur con el uso de fármacos antihistamínicos H2. La variable principal fue el riesgo de fractura de cuello de fémur asociado al uso de IBP.

Resultados: Se registraron 13.556 casos de fractura de cuello de fémur, que fueron comparados con 135.386 controles. El valor de OR ajustado para la asociación entre uso por lo menos durante un año de IBP y fractura de cuello de fémur fue de 1,44 (IC95%, 1,30-1,59). El riesgo de fractura de cuello de fémur fue especialmente elevado entre los pacientes que recibieron prescripciones de dosis elevadas de IBP [OR = 2,65 (IC95%, 1,80-3,90); $p < 0,001$]. La magnitud de la asociación aumentó con el aumento de la duración del tratamiento con IBP:

- Para 1 año, OR = 1,22 (IC95%, 1,15-1,30);
 - Para 2 años, OR = 1,41 (IC95%, 1,28-1,56);
 - Para 3 años, OR = 1,54 (IC95%, 1,37-1,73); y
 - Para 4 años, OR = 1,59 (IC95%, 1,39-1,80);
- $p < 0,001$ para todas las comparaciones.

Conclusión: La exposición prolongada a IBP, sobre todo a dosis altas, se asocia a un aumento del riesgo de fractura de cuello de fémur.

64. Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, Prior HJ, Leung S, Leslie WD. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *CMAJ*. 2008;179:319-26. ID 84384

Antecedentes: En estudios anteriores se ha descrito una asociación entre uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP) e incremento del riesgo de fractura de cuello de fémur. El objetivo del presente estudio fue explorar la relación entre la duración de la exposición a IBP y el riesgo de fractura osteoporótica.

Métodos: Se usó información de una base de datos administrativa, la *Population Health Research Data Repository*, que contiene información sobre casi todos los residentes en Manitoba (Canadá) (población de 1,18 millones de habitantes en 2006), para realizar un estudio retrospectivo de cohortes. La base de datos contiene información sobre casi todos los procedimientos de atención sanitaria. Se identificó a los pacientes que habían sufrido una fractura de cuello de fémur, vertebral o de muñeca entre abril de 1996 y marzo de 2004. Cada caso fue emparejado con tres controles, según edad, sexo y presencia de comorbilidad. Se calcularon valores ajustados de OR para riesgo de fractura osteoporótica según la duración del uso previo de IBP, desde 1 a 7 años o más. Se excluyó a los pacientes que habían usado medicación para la osteoporosis en el año anterior a la fractura (característica metodológica que excluye que el uso de estos fármacos pudiera actuar como factor de confusión; por ej., los bifosfonatos dan lugar a molestias gastrointestinales altas, y por lo tanto están simultáneamente relacionados con la toma de IBP y con el riesgo de fractura por osteoporosis).

Resultados: 15.792 casos de fractura relacionada con osteoporosis fueron emparejados con 47.289 controles. Para duraciones de 6 años o menos, no se observó aumento del riesgo de fractura osteoporótica. Sin embargo, la exposición durante 7 años o más se asoció a un riesgo significativo [OR ajustada = 1,92, (IC95%, 1,16-3,18), $p = 0,011$].

También se halló un aumento del riesgo de fractura de cuello de fémur tras 5 años de exposición o más [OR ajustado = 1,62, (IC95%, 1,02-2,58), $p = 0,04$], y un riesgo de fractura de cuello de fémur todavía más alto tras 7 años de exposición [OR ajustado = 4,55, (IC95%, 1,68-12,29), $p = 0,002$].

Interpretación: El uso de IBP durante 7 años o más se asocia a un incremento significativo del riesgo de fractura osteoporótica. Tras 5 años de exposición o más el riesgo de fractura de cuello de fémur aumenta.

65. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, Cosman F, Lakatos P, Leung PC, Man Z, Mautalen C, Mesenbrink P, Hu H, Caminis J, Tong K, Rosario-Jansen T, Krasnow J, Hue TF, Sellmeyer D, Eriksen EF, Cummings SR, for the HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007;356:1809-22. ID 79934

Antecedentes: En mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, una perfusión única de ácido zoledrónico por vía intravenosa reduce el recambio óseo y mejora la densidad ósea a los 12 meses. El objetivo

de este ensayo fue evaluar los efectos de una perfusión anual de ácido zoledrónico sobre el riesgo de fractura durante un período de 3 años.

Métodos: En este ensayo clínico a doble ciego y controlado con placebo se aleatorizó a 3.889 pacientes (edad media: 73 años) a recibir una perfusión única de 15 minutos de duración de ácido zoledrónico (5 mg) y a 3.876 a recibir placebo en condiciones basales, a los 12 meses y a los 24 meses; las pacientes fueron seguidas hasta los 36 meses. Las variables principales fueron nueva fractura vertebral (en las pacientes no tratadas con medicación concomitante contra la osteoporosis) y fractura de cadera (en todas las pacientes). Las variables secundarias fueron la densidad mineral ósea, marcadores de recambio óseo y los efectos indeseados.

Resultados:

- Comparado con placebo, el tratamiento con ácido zoledrónico redujo el riesgo de fractura vertebral morfológica en un 70% durante un período de 3 años [un 3,3% en el grupo tratado con ácido zoledrónico frente a un 10,9% en el grupo placebo; RR = 0,30 (IC95%, 0,24-0,38)].
- También redujo el riesgo de fractura de cadera en un 41% [1,4% en el grupo tratado con ácido zoledrónico frente a un 2,5% en el grupo placebo; RR = 0,59; (IC95%, 0,42-0,83)].
- Las fracturas no vertebrales, las fracturas clínicas y las fracturas vertebrales clínicas se redujeron en un 25%, un 33% y un 77%, respectivamente ($p < 0,001$ para todas las comparaciones).
- El ácido zoledrónico también se asoció a una mejoría significativa de la densidad mineral ósea y de los marcadores del metabolismo óseo.
- Los efectos adversos, incluidos los cambios en la función renal, fueron similares en los dos grupos.
- Sin embargo, se registró fibrilación auricular grave con mayor frecuencia en el grupo tratado con ácido zoledrónico (en 50 pacientes, comparado con 20, $p < 0,001$).

Conclusiones: Una perfusión anual de ácido zoledrónico durante un período de 3 años redujo significativamente el riesgo de fractura vertebral, de fractura de cadera y de otras fracturas.

66. Cummings SR, Schwartz AV, Black DM. Alendronate and atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2007;356: 1895-96. ID 80006

Black et al.-79934 hallaron un incremento significativo del riesgo de fibrilación auricular (FA) en las mujeres postmenopáusicas con osteoporosis aleatorizadas a infusión anual de ácido zoledrónico por vía intravenosa.

Se revisó la información recogida en el ensayo FIT (*Fracture Intervention Trial*), patrocinado por Merck, en el que se comparó alendronato con placebo en 6.459 mujeres postmenopáusicas (edad media, 69 años). Los casos de FA fueron clasificados por un médico desconocedor del grupo al que cada paciente había sido aleatorizada.

En el análisis final enviado a la FDA se reflejaban 47 casos de FA grave (1,5%) entre las aleatorizadas a alendronato, comparado con 31 (1,0%) entre las aleatorizadas a placebo, durante un seguimiento promedio de 4 años. El RR fue de 1,51 (IC95%, 0,97-2,40; $p = 0,07$). No se registró un incremento del riesgo de la totalidad de los casos de FA, sino sólo de los clasificados como graves.

Cuando se publicaron los resultados del ensayo, dado el gran número de comparaciones que se efectuaron entre los dos grupos, se consideró que era poco probable que la relación fuera causal. Se presenta una figura en forma de gráfica de Kaplan Meier, en la que se representa la frecuencia acumulada de FA grave en ambos grupos a medida que avanzaba el ensayo. La forma es muy parecida a la obtenida por Black et al en su ensayo sobre ácido zoledrónico.

No se conoce el mecanismo de este efecto. La administración de bifosfonatos por vía parenteral estimula la liberación de citosinas inflamatorias, y el aumento de los niveles de estas últimas se ha asociado a un incremento del riesgo de FA. No se sabe si los bifosfonatos administrados por vía oral también incrementan la liberación de citosinas. Los desplazamientos de calcio en las células auriculares pueden predisponer a la FA. Los bifosfonatos potentes dan lugar a una muy pequeña disminución del calcio en suero, de relevancia dudosa.

67. Heckbert SR, Li G, Cummings SR, Smith NL, Psaty BM. Use of alendronate and risk of incident atrial fibrillation in women. *Arch Intern Med*. 2008;168:826-31. ID 82770

Antecedentes: La publicación reciente del ensayo HORIZON, puso de manifiesto un efecto adverso inesperado y desconocido hasta entonces, la fibrilación auricular (FA) en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis que recibían ácido zoledrónico en administración intravenosa anual. En el presente estudio se analizó el riesgo de FA en mujeres tratadas con alendronato.

Método: Se diseñó un estudio de casos y controles de base poblacional, en Estados Unidos, en el que se incluyeron 719 mujeres con FA diagnosticada entre octubre de 2001 y diciembre de 2004. Fueron comparadas con 966 controles seleccionadas por muestreo aleatorio y emparejadas por edad, sexo, y presencia o ausencia de hipertensión tratada.

Resultados: Hubo más casos que controles tratadas con alendronato en alguna ocasión [6,5% (n = 47) frente a 4,1% (n = 40); p = 0,03]. Comparada con la ausencia de exposición a un bifosfonato, el uso de alendronato se asoció a un mayor riesgo ajustado de FA [OR = 1,86; (IC95%, 1,09-3,15)]. El riesgo fue más alto en las mujeres con diabetes y en las usuarias actuales de estatinas.

Conclusiones: Los autores concluyen que, en pacientes con riesgo elevado de fracturas, los efectos beneficiosos del tratamiento en la prevención de fracturas en general superan el posible riesgo de fibrilación auricular. No obstante, en mujeres con un riesgo modesto de fracturas o en las que tienen factores de riesgo de fibrilación, como diabetes, enfermedad coronaria o insuficiencia cardíaca, los riesgos pueden superar los efectos beneficiosos del tratamiento con bifosfonatos.

68. Sorensen HT, Christensen S, Mehnert F, Pedersen L, Chapurlat RD, Cummings SR, Baron JA. Use of bisphosphonates among women and risk of atrial fibrillation and flutter: population based case-control study. BMJ. 2008;336:813-16. ID 82655

Antecedentes: Los resultados de un ensayo clínico reciente con ácido zoledrónico en infusión intravenosa anual en prevención secundaria mostraron una reducción de la tasa de fracturas. No obstante, este efecto preventivo se acompañó de un aumento de la tasa de fibrilación auricular entre los pacientes que recibieron el fármaco. Aunque no todos los ensayos clínicos con zoledronato han mostrado este efecto adverso, el reanálisis de otro ensayo clínico publicado anteriormente también lo mostró.

Objetivo: Evaluar la asociación entre fibrilación y flúter auriculares, y uso de bifosfonatos en mujeres con osteoporosis.

Método: Estudio de casos y controles de base poblacional en una base de datos danesa. Se incluyeron 13.586 pacientes con fibrilación auricular (FA) y flúter, que fueron emparejados con 68.054 controles, todos ellos con historia clínica hospitalaria completa y datos de prescripción. Se calculó el riesgo relativo ajustado de FA y flúter.

Resultados: Se identificaron 435 casos (3,2%) y 1.958 controles (2,9%) expuestos a bifosfonatos para el tratamiento de la osteoporosis. Alendronato y etidronato eran utilizados con una frecuencia similar entre casos y controles. El RR ajustado de las usuarias de bifosfonatos comparado con el de las no usuarias fue de 0,95 (IC95% 0,84-1,07). Las nuevas usuarias presentaron un riesgo relativo de 0,75 (IC95%, 0,49-1,16), similar al de las usuarias crónicas [RR = 0,96 (IC95%, 0,85-1,09)]. Este riesgo fue independiente del número de prescripciones y del momento del diagnóstico de la arritmia en la historia clínica; asimismo, los riesgos fueron similares entre pacientes ingresadas y ambulatorias.

Conclusiones: Estos resultados sugieren que el uso de bifosfonatos no parece asociarse a un mayor riesgo de fibrilación auricular o flúter.

[A pesar de que los resultados de los estudios previos han sido dispares, se plantea la hipótesis de que el riesgo de FA o flúter pueda venir asociado a la cantidad de nitrógeno del bifosfonato utilizado. Los bifosfonatos con una mayor proporción de éste son alendronato y zoledronato].

69. Anónimo. Diphosphonates: douleurs osseuses, musculaires et articulaires. Prescribe. 2008;28:670-1. ID 83948

Los bifosfonatos pueden dar lugar a dolor muscular, articular y óseo, en ocasiones muy invalidante. Este efecto indeseado ha sido observado en ensayos clínicos y también ha sido notificado a sistemas de farmacovigilancia.

El dolor puede aparecer unos días, meses o incluso años después del inicio del tratamiento. Según esta mini revisión, aparecen en un 2 a 5% de los pacientes tratados, sobre todo con los de toma semanal.

En pacientes que reciben tratamiento crónico con bifosfonatos, la aparición de dolor musculoesquelético justifica una prueba de retirada del tratamiento para comprobar si el dolor mejora.

Además de otras informaciones procedentes de sistemas de farmacovigilancia en Estados Unidos, Italia y Nueva Zelanda, entre otros países, se cita un estudio realizado en Alemania, de seguimiento de 612 pacientes atendidos en un mismo servicio, entre julio de 2002 y octubre de 2003, tratados con alendronato o risedronato por vía oral. Todos los efectos indeseados musculoesqueléticos aparecieron en pacientes que recibían dosis semanales de estos fármacos. De 134 pacientes que tomaban alendronato (70 mg una vez por semana), 27 (20,1%) presentaron dolor musculoesquelético. La cifra correspondiente para risedronato fue de 7 de 28 pacientes (25%) (que tomaban 35 mg por semana). En esta serie, los síntomas más frecuentes fueron artralgiás (12,6%) y lumbalgia (9%).

70. van der Hooft CS, Dieleman JP, Siemes C, Aarnoudse A-JLHJ, Verhamme KMC, Stricker BhCh, Sturkenboom MCJM. Adverse drug reaction-related hospitalisations: a population-based cohort study. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2008;17:365-71. ID 82714

Objetivo: Evaluar la frecuencia, características y determinantes de los ingresos hospitalarios a causa de reacciones adversas a medicamentos a nivel poblacional, en 2003.

Métodos: Se realizó un estudio de cohortes en la base de datos *Integrated Primary Care Information*, en los Países Bajos. Esta base de datos contiene información longitudinal de historias clínicas electrónicas de 150 médicos de familia. Se revisaron los informes de alta hospitalaria y las historias clínicas para identificar los ingresos a causa de efectos adversos de medicamentos, mediante la aplicación de criterios de causalidad de la OMS. Se calcularon la prevalencia de ingresos hospitalarios por efectos adversos sobre el número total de ingresos, y la incidencia por cada grupo farmacológico. También se evaluaron la evitabilidad y la gravedad de los efectos adversos que motivaron ingreso hospitalario, mediante la aplicación del algoritmo de Hallas.

Resultados: Se identificaron 3.515 ingresos hospitalarios, 1.227 electivos y 2.238 agudos. De los ingresos agudos (no electivos), 115 habían sido causados por un efecto adverso, lo que dio una prevalencia de 5,1% (IC95%, 4,3%-6,1%). La prevalencia de ingresos agudos (no electivos) causados por un efecto adverso de un fármaco aumentó con la edad, hasta 9,8% (IC95%, 7,5%-12,7%) para los mayores de 75 años.

Los efectos adversos causantes más frecuentes de ingreso hospitalario fueron la hemorragia gastrointestinal con antitrombóticos, bradicardia e hipotensión con fármacos cardiovasculares, y neutropenia por quimioterápicos antineoplásicos.

El grupo farmacológico con una mayor incidencia atribuible de ingresos por reacción adversa fue el de los antitrombóticos, seguido de los antibióticos; con los fármacos cardiovasculares la incidencia fue relativamente baja. La letalidad consecuencia directa del ingreso por efecto indeseado fue de 0,31%. En los pacientes de edad avanzada, un 40% de las reacciones adversas causantes de ingreso hospitalario se consideró evitable.

Conclusiones: El número y la evitabilidad potencial de las reacciones adversas que causan ingreso hospitalario es, todavía, considerable, sobre todo en los pacientes de edad avanzada. Es necesario poner en marcha medidas para reducir la carga de enfermedad causada por las reacciones adversas a medicamentos.

71. Solomon SD, Wittes J, Finn PV, Fowler R, Viner J, Bertagnoli MM, Arber N, Levin B, Meinert CL, Martin B, Pater JL, Goss PE, Lance P, Obara S, Chew EY, Kim J, Arndt G, Hawk E, for the Cross Trial Safety Assessment Group. Cardiovascular risk of celecoxib in 6 randomized placebo-controlled trials. The Cross Trial Safety analysis. Circulation. 2008;117:2104-13. ID 84245

Antecedentes: Los resultados de estudios observacionales y ensayos clínicos han mostrado un aumento del riesgo cardiovascular asociado al uso de AINE inhibidores selectivos de la COX-2. Estudios previos no habían podido mostrar una asociación entre la dosis o los

antecedentes cardiovasculares de los pacientes y el riesgo cardiovascular. El objetivo de este estudio fue evaluar el riesgo cardiovascular asociado a tres dosis diferentes de celecoxib y a los factores de riesgo cardiovasculares basales de los pacientes tratados.

Métodos: Se realizó un análisis agrupado de la información relativa a 7.950 pacientes que participaron en 6 ensayos clínicos comparativos entre celecoxib y placebo, en pacientes con patologías diferentes de la artrosis, y con un seguimiento mínimo de tres años. Las dosis fueron 400 mg al día, 200 mg cada 12 h, y 400 mg cada 12 h. La variable principal fue una combinada de muerte cardiovascular, infarto de miocardio, ictus, insuficiencia cardíaca y acontecimiento tromboembólico.

Resultados:

- Tras un seguimiento de 16.070 años-paciente, la HR para la variable principal con la combinación de las dosis evaluadas fue de 1,6 (IC95%, 1,1-2,3).
- El riesgo aumentó con la dosis ($p = 0,00005$), y fue menor con 400 mg al día [HR = 1,1 (IC95%, 0,6-2,9)], intermedio con 200 mg cada 12 h [HR = 1,8 (IC95%, 1,1-3,1)], y mayor con 400 mg cada 12 h [HR = 3,1 (IC95%, 1,5-6,1)].
- No se registró aumento de la mortalidad cardiovascular con ninguna de las tres dosis examinadas.
- Los pacientes con mayor riesgo cardiovascular inicial mostraron un mayor riesgo de efectos adversos cardiovasculares con celecoxib (p para la interacción = 0,034).

Conclusiones: Se observó un riesgo diferente según la pauta de dosificación y los antecedentes de cada paciente.

72. Giner Galvany V, Marco Domingo TF, Martínez Tudela S, Esteban Giner MJ. Crisis hipertensa inducida por la toma de regaliz natural. Med Clin (Barc). 2008;130:599. ID 82858

“Varón de 50 años, con ingesta etílica habitual de 40 g al día y fumador de 60 paquetes-año hasta 7 meses antes del ingreso actual. Negaba antecedentes familiares y personales de interés (revisiones laborales anuales sin alteraciones), así como toma habitual de fármacos u otras sustancias. Acude al servicio de urgencias por inicio rápidamente progresivo de inestabilidad y sudoración intensa con dolor en mesogastrio-hipocondrio derecho de una hora de duración y posterior cefalea holocraneal de características inespecíficas. Una semana antes, presentó episodio similar autolimitado. En la exploración física destacaba una presión arterial de 210/115 mm Hg, frecuencia cardíaca 67 lpm y retinopatía hipertensiva grado II de Keith-Wagener.

En la analítica destacaba la presencia de hipopotasemia (2,6 mEq/l), hipercaliuria (42,9 mEq/l) y alcalosis metabólica (pH 7,42, bicarbonato 34 mmol/l, pCO_2 53 mmHg). La radiografía simple de tórax mostraba signos sugestivos de hipertrofia de carótida izquierda, y tanto el ECG como el ecocardiograma posterior confirmaron una hipertrofia ventricular concéntrica. Se procedió a la corrección hidroelectrolítica, y se alcanzó el control tensional a la semana de la instauración de tratamiento antihipertensivo combinado progresivo con espironolactona (100 mg al día) más enalapril (10 mg cada 12 h) y amlodipino (10 mg al día). Ante la gravedad de la elevación tensional, la presencia de lesión de órgano diana, la rapidez de instauración de la hipertensión y la relativa juventud del paciente y las alteraciones analíticas iniciales, se centró la búsqueda en causas de hipertensión arterial por exceso mineralocorticoide. El estudio hormonal mostró una supresión de la actividad de renina plasmática. No se pudieron obtener valores de aldosterona por problemas técnicos.

La tomografía computarizada de suprarrenales con cortes finos fue normal. Descartados razonablemente los síndromes genéticos por la edad del paciente y ausencia de antecedentes familiares, se insistió en la toma de anticonceptivos nasales y otros productos que pudieran contener corticoides, que negó. Sin embargo, refirió la toma, hasta 4 meses antes del ingreso actual, de bupropión y posteriormente regaliz natural en una cantidad aproximada de 75-100 g al día como adyuvante de la abstinencia tabáquica. La toma de regaliz la había mantenido hasta el mismo día del ingreso. Doce meses tras el alta persiste la normalización hidroelectrolítica y hormonal, si bien no se ha podido retirar el tratamiento farmacológico antihipertensivo (enalapril 10 mg más amlodipino 10 mg al día), ya que al intentarlo persistían de cifras elevadas de presión arterial.

El diagnóstico final fue de crisis hipertensiva inducida por la toma de regaliz natural (*Glycyrrhiza glabra*) en paciente con antecedente de hipertensión crónica esencial.

73. Morell F, Orriols R, Lucas A, Morera J, Laporte JR. Pseudohiperaldosteronismo por ingestión de regaliz. Med Clin (Barc). 1983;80:49-50.

74. Psaty BM, Kronmal RA. Reporting mortality findings in trials of rofecoxib for Alzheimer disease or cognitive impairment. A case study based on documents from rofecoxib litigation. JAMA. 2008;299:1813-17. ID 82680

Los patrocinadores tienen un interés de carácter comercial para que sus productos tengan la mejor imagen posible. Estas finalidades entran en conflicto con las normas científicas que exigen la publicación simétrica y comparable de los resultados de seguridad y de eficacia. La publicación selectiva de los resultados de ensayos clínicos puede dar una imagen errónea del perfil de beneficio y riesgo de los medicamentos.

En este artículo se resume el modo cómo Merck manipuló los resultados de mortalidad asociados a rofecoxib en ensayos clínicos con pacientes con enfermedad de Alzheimer o afectación cognitiva.

Se revisaron documentos que se habían hecho públicos en ocasión de demandas judiciales contra Merck & Co relacionadas con rofecoxib, entre los que había análisis internos de la compañía y la información presentada por aquella a la FDA. También se evaluó la información presentada en dos artículos publicados en los que se describían los resultados de estos ensayos.

En un artículo (en el que se describían los resultados del protocolo 091), publicado en 2004, se incluían 11 muertes “no relacionadas con el fármaco” (9 entre 346 pacientes aleatorizados a rofecoxib y 2 entre 346 aleatorizados a placebo). En otro artículo (en el que se describían los resultados del protocolo 078), publicado en 2005, se describían 39 muertes entre los pacientes que tomaban el tratamiento del estudio hasta 14 días después de la toma de la última dosis (24 entre 725 aleatorizados a rofecoxib y 15 entre 732 aleatorizados a placebo), más 22 muertes en el período en el que no se tomaba el fármaco (17 en pacientes aleatorizados a rofecoxib y 5 en los aleatorizados a placebo). A pesar de ello, en estos artículos no se presentaron análisis ni se aplicaron pruebas estadísticas a los resultados de mortalidad, y en ambos se concluía que, en relación con la seguridad, el rofecoxib “es bien tolerado”.

En contraste con lo anterior, en abril de 2001 los análisis por intención de tratar internos de la compañía de los resultados conjuntos de ambos ensayos identificaron un incremento significativo de la mortalidad por todas las causas [HR = 4,43 (IC95%, 1,26-15,53) para el protocolo 091, y HR = 2,55 (IC95%, 1,17-5,56) para el protocolo 078], sobre la base de las siguientes cifras de mortalidad: 34 muertes entre 1.069 pacientes aleatorizados a rofecoxib y 12 entre 1.078 aleatorizados a placebo [HR = 2,99 (IC95%, 1,55-5,77)]. Estos análisis de mortalidad no fueron presentados a la FDA ni publicados en un plazo razonable de tiempo.

Los datos presentados por la compañía a la FDA en un Informe de Puesta al Día de Seguridad en julio de 2001 se basaron en análisis de pacientes que recibían efectivamente el tratamiento (análisis por protocolo), e incluían 29 muertes (2,7%) entre 1.067 pacientes aleatorizados a rofecoxib, y 17 (1,6%) entre 1.075 aleatorizados a placebo.

Este modo de notificar los resultados, relativos solamente a los pacientes que tomaban efectivamente la medicación, reducía la magnitud de cualquier estimador del riesgo de mortalidad. En diciembre de 2001, cuando la FDA planteó preguntas sobre toxicidad del fármaco relativas a los datos presentados, la compañía no mostró estos resultados a un comité de revisión institucional para su revisión, y comunicó que no había resultados ni comité de seguimiento de la seguridad para el estudio del protocolo 078.

Los hallazgos del presente estudio indican que es necesario aplicar medidas protectoras adicionales para los participantes en la investigación clínica, entre ellas nuevos modos de realizar el ensayo y de examinar y publicar los resultados, sobre todo cuando los ensayos son patrocinados por la industria farmacéutica.

75. Sox HC, Rennie D. Seeding trials: just say “no”. *Ann Intern Med.* 2008;149:279-80. ID 83816

En este artículo editorial se comenta el trabajo de Hill et al.-83813 sobre el ensayo ADVANTAGE, un ensayo de siembra de rofecoxib promovido por Merck. El ensayo ADVANTAGE había sido precisamente publicado en *Annals of Internal Medicine*.

Hasta ahora no se ha dispuesto de pruebas bien documentadas de una práctica de la que se sospechaba desde hace tiempo: la promoción de un nuevo medicamento a través de la promoción de un ensayo clínico en el que los médicos usan el fármaco a medida que aplican el protocolo del ensayo. Esta práctica, llamada ensayo de siembra, es *marketing* disfrazado de ciencia. El objetivo aparente es probar una hipótesis, pero el verdadero es acostumbrar a los médicos a prescribir el nuevo fármaco.

El principal objetivo de un ensayo de siembra no es obtener información científica de calidad, sino modificar los hábitos de prescripción de un gran número de médicos. Un segundo objetivo consiste en convertir a estos médicos en promotores del fármaco en cuestión. La compañía ensalza al médico al seleccionarlo porque “es un líder de opinión”, y lo incorpora al equipo como “investigador”. Además le paga: una cantidad como consultor para que aconseje a la compañía sobre el uso del fármaco, y otra por cada paciente incluido en el ensayo.

En Estados Unidos las instituciones académicas están publicando recomendaciones éticas que proscriben las transacciones en las que las compañías farmacéuticas pagan a los médicos una cantidad desproporcionada en relación con el servicio que éstos prestan. La Oficina del Inspector General de los Estados Unidos ha publicado un documento sobre las transacciones que son legales; aunque se centra en los regalos, también afirma que los honorarios por participar en una investigación “deben tener un valor de mercado justo por servicios legítimos, razonables y necesarios”. Además, y más importante para el futuro de los ensayos de siembra, “las actividades de estudios postcomercialización deben ser analizadas con detalle, para asegurar que son legítimas y no simplemente un pretexto para generar prescripciones de un fármaco”.

El autor de este editorial afirma que nadie advirtió a la revista *Annals* del verdadero objetivo del ensayo ADVANTAGE. Conocieron el caso a través de una carta de Egilman (Egilman y Presler-77210), quien había sido consultor de abogados de demandantes contra Merck por efectos indeseados cardiovasculares de Vioxx®.

Hay que tener en cuenta por otra parte que los ensayos de siembra existen porque hay médicos que aceptan realizarlos. Médicos de instituciones universitarias aceptan figurar como autores de un artículo escrito por otros sobre un estudio diseñado por otros y ser pagados por ello; esto supone un prestigio considerable, poco esfuerzo y pocos riesgos.

Los comités éticos tienen la responsabilidad de identificar tales estudios, y de no aprobarlos. Para ello, ante cualquier protocolo deben preguntarse si se trata de un ensayo de siembra, aunque es poco probable que esta pregunta asegure que los ensayos de siembra vayan a ser identificados como tales. Un ensayo con poder estadístico suficiente es bueno si intenta responder a una pregunta científica importante de modo que los pacientes estén en *equipoise* (la probabilidad de efecto beneficioso e indeseable a priori igual en todos los grupos). Además, los CEIC y los participantes potenciales deben preguntarse si la hipótesis del ensayo se refiere a una cuestión ya resuelta o no. Médicos y CEIC tienen la obligación de hacerse estas preguntas en nombre de sus pacientes. También pueden encaminar otras cuestiones, como por ejemplo si el ensayo es de diseño abierto, si no se prevé grupo control, si se prevé un elevado número de participantes en relación con la pregunta que se desea contestar, si se propone hacer un estudio de corta duración sobre una enfermedad que es crónica, si se propone un ensayo clínico sobre un fármaco ya aprobado, etc. Ninguna de estas preguntas es altamente específica.

76. Ross JS, Hill KP, Egilman DS, Krumholz HM. Guest authorship and ghostwriting in publications related to rofecoxib. A case study of industry documents from rofecoxib litigation. *JAMA.* 2008;299:1800-12. ID 82679

Antecedentes: La autoría de las publicaciones biomédicas constituye un reconocimiento y establece la rendición de cuentas y la

responsabilidad. Las recientes demandas judiciales relativas a rofecoxib constituyen una oportunidad única para examinar la frecuencia de autores invitados (los que no han escrito un artículo pero aparecen como sus autores) y autores fantasma (los que han escrito el artículo y no aparecen como autores), prácticas cuya existencia se sospecha, pero sobre las que no se disponía de información.

Objetivo: Caracterizar diferentes tipos y la frecuencia de los autores invitados y los autores fantasmas en un estudio de caso.

Fuentes de datos: Documentos de juzgados originalmente obtenidos en el curso de demandas contra Merck & Co relativas a rofecoxib. Los documentos examinados habían sido creados sobre todo entre 1996 y 2004. Además, se examinaron artículos del dominio público relacionados con rofecoxib e identificados a través de MEDLINE.

Extracción de los datos: Todos los documentos fueron revisados por un autor, lo que se siguió de una revisión de los inicialmente seleccionados por los demás coautores, mediante un proceso iterativo de revisión, discusión y segunda revisión de los documentos para identificar información relativa a autores invitados y autores fantasmas.

Síntesis de la información: Se identificaron unos 250 documentos relevantes para esta revisión. En relación con la publicación de ensayos clínicos, se identificaron documentos en los que se describía la labor de empleados de Merck que trabajaban bien de manera independiente o bien en colaboración con compañías de publicaciones médicas para preparar artículos y a continuación buscar investigadores externos que trabajaran en universidades para que constaran como autores. Con frecuencia los pseudoautores reclutados de este modo constaron como primero o segundo firmante del artículo. En cuanto a la publicación de artículos de revisión, se hallaron documentos en los que se describía cómo empleados del departamento de *marketing* de Merck planificaban artículos, contactaban con compañías de publicaciones médicas para que se los escribieran autores fantasma, y reclutaban a investigadores externos de universidades para que constaran como autores. Los autores reclutados constaban generalmente como único autor del trabajo y fueron remunerados por prestar su nombre. De 96 artículos científicos publicados relevantes, se encontró que en un 92% (22 de 24) de los que describían ensayos clínicos se acompañaban de una declaración de patrocinio de Merck, pero sólo un 50% (36 de 72) de los artículos de revisión se acompañaron bien de una declaración de patrocinio por parte de Merck o bien de una declaración sobre si el autor había recibido alguna compensación monetaria de la compañía.

Conclusiones: Este estudio de revisión de un caso de documentos de la industria demuestra que los artículos sobre ensayos clínicos sobre rofecoxib habían sido escritos por empleados de la compañía patrocinadora, pero a menudo se atribuyó el lugar de primer autor a investigadores universitarios que no siempre declararon el apoyo recibido de la compañía. A menudo los artículos de revisión habían sido preparados por autores no reconocidos y posteriormente atribuidos a investigadores universitarios los cuales con frecuencia no declararon el apoyo monetario recibido por ello.

77. Elliott C, Abadie R. Exploiting a research underclass in phase 1 clinical trials. *N Engl J Med.* 2008;358:2316-17. ID 83029

En noviembre de 1996 el *Wall Street Journal* informó que Eli Lilly estaba pagando a vagabundos alcohólicos para que participaran en estudios de prueba de la seguridad de nuevos fármacos, en un asilo para tales personas en Indianápolis. El director de farmacología clínica de Lilly declaró “Estas personas quieren ayudar a la sociedad”. Sin embargo los sujetos declararon que habían participado porque se les ofrecía dinero fácil, alojamiento y comida. Aunque se comprobó que Lilly estaba ofreciendo los honorarios para voluntarios más bajos del sector, tuvo la habilidad de atraer a gente pobre de todo el país para sus ensayos. El director médico del programa de atención a los sin techo declaró que Lilly había creado una “economía sumergida” de voluntarios remunerados.

En los últimos años los ensayos clínicos se han desplazado desde las universidades a centros privados de ensayos, la presión para reclutar participantes se ha intensificado rápidamente, y la revisión ética ha sido sustituida por la revisión por comités éticos institucionales (IRB en Estados Unidos) que cobran por su actividad.

Los honorarios a participantes han crecido enormemente, y han creado economías paralelas en muchas ciudades de Estados Unidos. En 2005 Bloomberg Markets informó que la CRO SFBC estaba pagando a inmigrantes para que participaran en ensayos con medicamentos en condiciones éticamente cuestionables, en un motel de Miami reconvertido para tal fin. Nueve meses más tarde, nueve individuos aparentemente sanos de una filial de SFBC de Montreal contrajeron tuberculosis latentes en el curso de un ensayo con un inmunosupresor. En 2006 ocurrió el accidente en un ensayo en fase I con el anticuerpo monoclonal superagonista CD29 TNG-1412 de Parexel.

Sobre estos casos, poco se ha comentado, lo que parece la cuestión más preocupante: ¿es éticamente problemático pagar a personas para probar la seguridad de un nuevo fármaco? Independientemente de lo difícil que es determinar si estos participantes son inducidos a participar con incentivos excesivos, la pregunta central es si estos individuos son explotados.

Explotar a una persona es aprovecharse de la ventaja que se tiene sobre ella. No obstante, no hay consenso sobre la manera de aplicar este concepto a los ensayos clínicos. Hay varias razones para pensar que el caso descrito al principio es un caso de explotación:

- 1) Es evidente que las personas pobres tienden más a participar en ensayos que las personas ricas. Además, en Estados Unidos participar en un ensayo implica tener acceso gratuito al medicamento. Raramente los voluntarios tienen un trabajo fijo, y en consecuencia raramente tienen un seguro médico. Colocar la carga de la prueba de seguridad en los pobres parece contravenir el artículo 19 de la Declaración de Helsinki, en el que se afirma que la investigación médica está éticamente justificada sólo si existe una posibilidad razonable de que los participantes se beneficien de los resultados.
- 2) En segundo lugar, el proceso de revisión “ética” de los protocolos de investigación es débil (se refiere a Estados Unidos). La *Office for Human Research Protections* no tiene jurisdicción sobre los estudios con un promotor privado, y la FDA sólo inspecciona alrededor de un 1% de los ensayos. Los IRB (equivalentes a los CEIC) se constituyeron originalmente para revisar el diseño del ensayo, las relaciones beneficio/riesgo y los documentos relativos al consentimiento informado. No obstante, los escándalos recientes en investigación (descubiertos e investigados por periodistas y no por reguladores) han consistido en cuestiones muy diferentes: fraude, conflictos de intereses y condiciones inseguras o degradantes en las que se realizaba el ensayo. Estos problemas son aún mayores cuando los ensayos son realizados en centros privados dedicados a la realización de ensayos clínicos, y cuando el ensayo es ejecutado por una CRO.
- 3) En tercer lugar, parece ser que la mayoría de los promotores no ofrecen tratamiento o cuidados gratuitos a los sujetos que resultan afectados en ensayos en fase I (sólo un 16% de los centros universitarios lo ofrece, y ninguno ofrece compensaciones por dolor, baja laboral, etc.). De hecho, no existe ningún organismo que recoja información o vigile los daños producidos en ensayos en fase I, y mucho menos que vigile los efectos a largo plazo en los participantes en ensayos en fase I.

Estos problemas son consecuencia de la transformación de la investigación clínica en un negocio. Muchos participantes en ensayos en fase I consideran que esta actividad es una profesión: pagan

impuestos por sus honorarios, y a menudo el promotor les obliga a firmar una declaración de trabajadores autónomos.

Sin desearlo, los legisladores han permitido que participar en ensayos clínicos se convierta en algo muy parecido a un empleo. Los promotores denominan “compensación” a los honorarios pagados a los sujetos del estudio, con lo que pretenden sugerir que se limitan a reembolsar gastos e incomodidades, a pesar de que los participantes puedan ser personas en paro que dependen de los ingresos que obtienen por su participación en ensayos. Se refieren a los sujetos pagados como “voluntarios”, lo que sugiere que la participación es un acto de altruismo libremente elegido. No obstante, la mayoría de los participantes afirman que están en el estudio por dinero. Los reguladores permiten que los promotores usen el dinero para atraer a personas para que participen en sus ensayos, pero no les obligan a ofrecer las ventajas que los sujetos exigirían si tuvieran mayor autonomía. El resultado es lo que un participante en un ensayo clínico en Filadelfia describía como “una ligera economía de tortura”; esta persona decía que “No recibes un pago por hacer algo, sino por aguantar”.

78. Fowler JH, Christakis NA. Dynamic spread of happiness in a large social network: longitudinal analysis of the Framingham Heart Study social network. *BMJ*. 2009;338:23-27. ID 84974

El objetivo de este original estudio fue evaluar si la felicidad se disemina de persona a persona, y si se forman nichos de felicidad en las redes sociales. Se realizó un análisis longitudinal de red social, en el que participaron 4.739 individuos sometidos a seguimiento desde 1983 a 2003, en la red social del *Framingham Heart Study*. La principal variable medida fue la felicidad, según una escala validada de cuatro componentes, una amplia gama de atributos de redes sociales, y varios tipos de relaciones sociales (amistad, familia, esposo/a, vecino y compañero de trabajo).

Se identificaron *clústers* o agrupaciones de personas felices y de personas infelices, visibles en la red. La relación entre la felicidad de las personas se extiende hasta tres grados de separación (por ej., a los amigos de los amigos de una persona). Las personas rodeadas de muchas personas felices y las que ocupan posiciones centrales en la red tienen mayor probabilidad de ser felices en el futuro. Los modelos estadísticos longitudinales sugieren que los *clústers* de felicidad son consecuencia de la diseminación de la felicidad, y no una simple tendencia de las personas a asociarse con personas similares. Un amigo que vive no más lejos de una milla (1,6 km) y que se convierte en persona feliz aumenta en un 25% la probabilidad de que una persona sea feliz (IC95%, 1%-57%). Esposo/a feliz que conviva, hijos no más lejos de 1,6 km y vecinos en la puerta de enfrente también, pero compañeros de trabajo no tienen este efecto.

Los autores concluyen que la felicidad de las personas depende de la felicidad de otras personas con las que están conectadas. Esto justifica considerar la felicidad, como la salud, como fenómeno colectivo.

[Aparte de la originalidad del trabajo, del debate sobre los métodos empleados para “medir” la felicidad y de los interesantes resultados y conclusiones (suponiendo que sean válidos), así como de la consideración adecuada o no de las relaciones de causalidad examinadas, el artículo contiene una figura sobre redes de relaciones sociales [con los individuos felices marcados en amarillo, y los menos en azul] de gran interés].