

NOVETATS TERAPÈUTIQUES DELS DARRERS ANYS EN PEDIATRIA

Imma Danés, Roser Llop, Joan-Ramon Laporte. Fundació Institut Català de Farmacologia. Universitat Autònoma de Barcelona i Hospital Vall d'Hebron. 08035- Barcelona.

Per tal d'organitzar l'exposició sobre "Novetats terapèutiques dels darrers anys en pediatria" hem fet una selecció d'articles d'interès publicats des de l'any 2003 fins a l'actualitat que es presenta tot seguit. Ens hem centrat en articles d'interès general que fan referència a patologies prevalents a l'atenció primària de salut, i no tant en temes més especialitzats de l'atenció hospitalària. Han estat seleccionats de la base de dades SIETES de la Fundació Institut Català de Farmacologia (més informació a <http://www.sietes.org> i <http://www.icf.uab.es>), on s'inclouen cada any 3.000 a 4.000 noves cites d'interès en farmacologia clínica, terapèutica, epidemiologia i història natural de les malalties, així com sobre mètodes d'investigació clínica. La cerca s'ha complementat amb estudis identificats a PubMed.

Els treballs seleccionats són més aviat un recull d'exemples dels avenços i les contradiccions de la investigació clínica en terapèutica i de l'ús real dels medicaments. Fonamentalment es comenten treballs originals i articles d'opinió. No hem abordat temes que, tot i ser de gran interès, són un camp molt ampli i específic, com per exemple, novetats sobre vacunes, el tractament de la infecció per VIH, el paludisme, la fibrosi quística o les patologies relacionades amb la prematuritat.

Tots els que tenim interès pel món de la terapèutica en pediatria sovint hem fet referència al fet que la recerca en població infantil es escassa. És rar que s'hagin fet assaigs clínics en nens abans de registrar un medicament destinat al tractament de patologies que són més freqüents en adults; fins i tot quan és un fàrmac orientat a tractar malalties que afecten a grans i petits, la recerca es concentra generalment en els adults. I no obstant es pot preveure que en alguns casos el pediatre es plantejarà l'ús d'aquests fàrmacs.

En els darrers anys s'han publicat molts treballs que posen de manifest que un 25-66% dels nens hospitalitzats i un 11-33% dels atesos a atenció primària reben fàrmacs no estudiats específicament en la canalla. Tot i que en moltes d'aquestes circumstàncies el fàrmac pot ser necessari, el seu ús implica més incertesa que en els adults. A més, la investigació sobre els resultats obtinguts en la pràctica clínica habitual és escassa, i això contribueix a augmentar la incertesa.

En els darrers anys aquestes preocupacions han determinat que s'endeguin accions reguladores i d'altra mena per promoure i millorar la recerca clínica en pediatria. Aquestes accions haurien d'avesar-nos a investigar sobre problemes que apareixen amb freqüència a la pràctica clínica, però que no són interès prioritari de les companyies farmacèutiques.

Hem centrat aquest recull sobretot en novetats sobre patologia infecciosa, pneumologia, endocrinologia i metabolisme, i psiquiatria. També es tracten alguns temes de neurologia i dermatologia i dos estudis sobre antitèrmics. Finalment, hem considerat convenient afegir alguns comentaris i novetats sobre regulació per a la recerca en pediatria a Europa i la creació de xarxes de recerca i registres d'assaigs clínics.

PATOLOGIA INFECCIOSA

En **patologia infecciosa** destaquen els assaigs clínics sobre el tractament de les infeccions pediàtriques més comunes en atenció primària: faringoamigdalitis i otitis mitjana aguda. També ens ha semblat interessant un assaig clínic sobre el tractament de la conjuntivitis i un altre sobre el tractament simptomàtic del crup. Incloem també una revisió sistemàtica sobre la profilaxi de la meningitis meningocòccica i un assaig clínic sobre el seu tractament amb ceftriaxona o cloramfenicol, així com un comentari sobre la nova formulació de la solució de rehidratació oral recomanada per l'OMS. També incloem un assaig clínic sobre el tractament antibiòtic del còlera. Les bronquiolitis es tracten en l'apartat de pneumologia.

1. Pérez-Trallero E, García de la Fuente C, García-Rey C, Baquero F, Aguilar L, Dal-Ré R, et al. Geographical and ecological analysis of resistance, coresistance, and coupled resistance to

antimicrobials in respiratory pathogenic bacteria in Spain. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:1965-72.

Estudi multicèntric fet a 25 hospitals espanyols (3 de Catalunya), entre els anys 2001 i 2002, per tal d'avaluar les resistències dels principals bacteris implicats en infeccions respiratòries adquirides en la comunitat. S'hi van incloure 2.721 mostres consecutives d'*Streptococcus pneumoniae*, 3.174 d'*Streptococcus pyogenes* i 2.645 d'*Haemophilus influenzae* i es va analitzar la sensibilitat a diferents antibiòtics en un únic laboratori. La prevalença de soques d'*S. pneumoniae* resistent a penicil·lina va ser del 20,3% en adults i 18,5% en nens; 0,4% van ser resistents a cefotaxima, un 4,4% a l'amoxicil·lina i amoxicil·lina amb àcid clavulànic, 25,6% a cefuroxima axetil, 34,5% a eritromicina, claritromicina i azitromicina i 36% a cefaclor.

El punt més alarmant va semblar ser la resistència als macròlids: a Catalunya, en un 32,2% de les soques procedents d'adults i un 39% de les de nens. Entre les soques sensibles a la penicil·lina va ser de 15,1% i entre les resistents, de 55,8%.

En diverses regions la resistència a macròlids superava un 40% (i en nens fins i tot més). També es va descriure un elevat percentatge d'*S. pyogenes* resistent a eritromicina (mitjana regional de 33,2%), i entre els *H. influenzae* un 20% eren productors de β -lactamases i un 4,4% mostraven resistència fenotípica a l'ampicil·lina.

2. Pichiero ME. A review of evidence supporting the American Academy of Pediatrics recommendation for prescribing cephalosporin antibiotics for penicillin-allergic patients. *Pediatrics* 2005;115:1048-57.

L'Acadèmia Americana de Pediatria ha publicat aquest document, en el qual es revisen les proves en què s'han basat per recomanar que s'emprin cefalosporines per tractar sinusitis agudes bacterianes i otitis mitjanes agudes en pacients que refereixen al·lèrgies a la penicil·lina.

Aquestes recomanacions havien generat controvèrsia i reticències. En aquesta publicació s'hi exposen la incidència i el tipus de reaccions descrites amb penicil·lines i cefalosporines i la freqüència de reaccions encreuades entre ambdós grups de fàrmacs.

Les cefalosporines amb risc d'al·lèrgia encreuada serien les que tenen cadenes laterals en posició 7 amb estructura similar a la de la benzilpenicil·lina, l'ampicil·lina o l'amoxicil·lina. Les cefalosporines amb menor risc de reacció encreuada serien les que no presenten aquest mateix tipus de cadena lateral, com cefuroxima, cefazolina, cefonicida, ceftazidima, cefixima i ceftibutèn. Les que presenten cadenes laterals més similars a les de les penicil·lines i en conseqüència s'associarien a més risc de reacció encreuada serien cefalexina, cefoxitina, cefaclor, cefotaxima, ceftriaxona, cefprozil, cefadroxil, cefpodoxima i cefepima.

També es revisa el paper de les proves cutànies i el risc d'anafilàxia. Les recomanacions tenen molts matisos, varien segons la resposta que els pacients hagin presentat amb exposicions anteriors (si era una reacció mediada per IgE o no, la gravetat, etc.), i segons el/s fàrmacs amb què l'hagi presentada. En conclusió, en cas d'antecedent d'al·lèrgia a la penicil·lina, no es recomana qualsevol cefalosporina, sinó que en cada cas es proposen les que, per les dades disponibles, fan improbable una reacció encreuada (excepte en els raríssims casos en què coexistirien dues al·lèrgies, una a la penicil·lina i una altra a una cefalosporina en particular).

3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Uso de la asociación amoxicilina ácido clavulánico y riesgo de hepatotoxicidad. Nota informativa (Ref:2006/01).

<http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/amoxiclavulanico.htm>

Arran dels resultats de dos estudis recents fets a Espanya, s'ha considerat convenient fer una nota informativa sobre la toxicitat hepàtica associada amb l'ús d'amoxicil·lina amb àcid clavulànic, encara que sigui un efecte indesitjat que ja es coneixia. Les lesions més descrites són les colestatiques i les mixtes. El mecanisme no es coneix, però una proporció rellevant de pacients tenen signes que suggereixen una reacció d'hipersensibilitat. La incidència s'ha estimat en 1 cas per 10.000 tandes de tractament. La freqüència podria ser més baixa en els menors de 16 anys, però no hi ha informació adequada per valorar-ho. Es recorda que l'associació d'amoxicil·lina amb àcid clavulànic només està

indicada per a les infeccions per bacteris resistents a amoxicil·lina degut a la producció de beta-lactamases. La resistència adquirida del pneumococ no està mediada per beta-lactamases. L'*S. pyogenes* tampoc no en produeix.

4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Información sobre seguridad de telitromicina (Ketec®). 30 de enero de 2006.

S'informa de la possibilitat que la telitromicina produeixi afectació hepàtica i les conclusions a les quals ha arribat l'EMA després d'haver revisat les dades disponibles sobre reaccions hepàtiques associades al seu ús. S'han notificat casos d'hepatitis aguda, incloent-hi fallida hepàtica, alguns mortals. Els casos greus que s'han comunicat van començar durant el tractament o just després que acabés. S'ha sol·licitat al laboratori que actualitzi la informació del producte advertint d'aquest possible efecte indesitjat. Mentre es valora si cal prendre mesures addicionals, es recomana precaució amb el seu ús en pacients amb alteracions hepàtiques i que s'informi els pacients que han de suspendre el tractament si presenten símptomes que puguin indicar malaltia hepàtica (pèrdua de la gana, icterícia, colúria, etc).

5. Lázaro Bengoa E, Madurga Sanz M, de Abajo Iglesias F. Evolución del consumo de antibióticos en España, 1985-2000. *Med Clin (Barc)* 2002;118:561-68.

FONAMENT: Analitzar l'evolució del consum d'antibiòtics a càrrec del Sistema Nacional de Salut (SNS) en els darrers 16 anys a Espanya i en les seves diferents comunitats autònomes (CCAA).

MÈTODE: Es va estudiar el consum de tots els medicaments comercialitzats a Espanya, bé sols o en combinació, mitjançant la base de dades ECOM del Ministeri de Sanitat i Consum, que conté els envasos dispensats per les farmàcies amb càrrec al SNS. Les dades s'han expressat en dosis diàries definides per 1.000 habitants i dia (DHD), d'acord amb la metodologia recomanada per l'Organització Mundial de la Salut. Les dades demogràfiques es van obtenir de l'Institut Nacional d'Estadística.

RESULTATS: L'any 1985 el consum total d'antibiòtics a càrrec del SNS va ser de 21,9 DHD, i l'any 2000 de 20,4 DHD. Al llarg dels 16 anys estudiats es diferencien tres fases: a) la primera fins el 1989, en la qual s'hi observa un lleuger descens del consum (-1,1 DHD; -5,0%), degut bàsicament a la caiguda de les combinacions d'antibiòtics a dosis fixes i l'associació de sulfametoxazol i trimetoprim; b) la segona, fins el 1996, on s'hi observa un increment de +2,3 DHD (+11,1%), i que oscil·la d'unes comunitats a altres de +0,4 a +4,6 DHD; aquest increment es deu fonamentalment a la introducció dels nous macròlids, cefalosporines i quinolones, i c) la tercera fase, a partir de 1996, caracteritzada per un descens generalitzat a totes les CCAA que va oscil·lar entre -0,5 DHD i -5,1 DHD (descens global: -2,7 DHD; 11,7% menys que l'any 1996), degut majoritàriament al descens del consum de penicil·lines d'ampli espectre, no compensat per un increment paral·lel de les penicil·lines associades a inhibidors de betalactamases. Les diferències entre CCAA són molt evidents al llarg de tot el període d'estudi. Les CCAA de Murcia, Extremadura i Castilla-La Mancha van presentar els consums més elevats, i es van registrar diferències de fins a 10,4 DHD respecte de les Balears, o de 9,9 respecte a la Comunitat de Madrid, l'any 2000. El patró d'ús d'antibiòtics és, en canvi, molt semblant entre unes i altres.

CONCLUSIONS: El consum d'antibiòtics a Espanya i a totes les CCAA ha disminuït des de l'any 1996, cosa que podria ser la conseqüència de les polítiques d'ús racional d'antibiòtics. El descens es deu, fonamentalment, al subgrup de les penicil·lines d'ampli espectre. Les diferències de consum entre les CCAA són molt clares i difícilment es podrien justificar perquè tinguessin un patró epidèmic diferent.

FARINGOAMIGDALITIS

6. Zwart S, Rovers MM, de Melker RA, Hoes AW. Penicillin for acute sore throat in children: randomised, double blind trial. *BMJ* 2003;327:1324-27.

OBJECTIU I MÈTODE: Assaig clínic a doble cec, de grups paral·lels, fet a 43 centres d'atenció primària d'Holanda. L'objectiu va ser avaluar l'eficàcia de la penicil·lina en nens amb un procés agut de mal de coll i com a mínim dos dels quatre següents criteris suggestius de causa estreptocòccica:

febre, absència de tos, adenopaties inflamatòries laterocervicals i exsudat amigdal·lar.

Es van aleatoritzar 156 nens d'entre 4 i 15 anys a rebre penicil·lina 7 dies, penicil·lina 3 dies seguida de 4 dies de placebo, o placebo durant 7 dies. Es va analitzar la durada dels símptomes, la necessitat d'analgèsics, dies d'absentisme escolar, eradicació del patògen inicial i recurrències als 6 mesos.

RESULTATS: El tractament amb penicil·lina no va ser superior a placebo en la resolució dels símptomes, ni en la totalitat dels pacients inclosos ni en els 96 nens amb estreptococ del grup A. Van presentar seqüeles estreptocòcciques (abscess periamigdalí, escarlatina o impetigen) un nen del grup de penicil·lina 7 dies, dos dels de penicil·lina 3 dies i vuit dels tractats amb placebo; es van resoldre amb tractament antibiòtic i sense necessitat d'atenció hospitalària.

CONCLUSIONS: En cas de faringoamigdalitis clínicament bacteriana, el tractament amb penicil·lina no millora els símptomes. Pot, però, reduir la incidència de seqüeles d'infecció estreptocòccica.

[Els autors proposen prudència amb la prescripció de penicil·lina, atès que als països occidentals la incidència de seqüeles postestreptocòcciques potencialment greus com la febre reumàtica és molt baixa i s'afavoreixen les resistències als antibiòtics. Recomanen que només es tractin els nens amb mal de coll que estiguin més afectats o siguin d'alt risc, com els que tenen antecedent de febre reumàtica, anomalies anatòmiques o immunològiques o que habitin en una comunitat amb una elevada prevalença d'infeccions estreptocòcciques.]

7. Little P. Commentary: more valid criteria may be needed. *BMJ* 2003;327:1327. (editorial)

Comentari sobre l'assaig clínic anterior (Zwart et al, 2003), en el qual es posen en dubte sobretot els criteris emprats per seleccionar els casos més suggestius de faringoamigdalitis de causa estreptocòccica. S'hi fa especialment referència al nombre de criteris (que és diferent que en altres assaigs) i si aquests criteris serien els més idonis en comunitats on hi hagi molts portadors d'estreptococ β -hemolític. De tota manera, els resultats de l'assaig indiquen que en nens similars als que hi van participar, caldria tractar-ne 7 per evitar que un empitjori. L'autor suggereix que això es podria comentar i valorar amb els pares, per tal de prendre una decisió conjunta.

8. Sharland M, Kendall H, Yeates D, Randall A, Hughes G, Glasziou P, Mant D. Antibiotic prescribing in general practice and hospital admissions for peritonsillar abscess, mastoiditis, and rheumatic fever in children: time trend analysis. *BMJ* 2005;331:328-29.

L'objectiu de la política d'antibiòtics del NHS britànic per reduir-ne la prescripció en nens és reduir les resistències. De tota manera, algunes dades suggereixen que una disminució d'aquesta prescripció en infeccions respiratòries altes podria donar lloc a un augment dels ingressos hospitalaris per complicacions (mastoïditis, febre reumàtica, abscess periamigdalí).

Els resultats d'aquest estudi indiquen, en canvi, que una disminució d'aquesta prescripció en un 50% no s'acompanya d'un augment dels ingressos per abscess periamigdalí o per febre reumàtica. Els resultats referents a mastoïditis són menys clars.

9. Little P. Delayed prescribing of antibiotics for upper respiratory tract infection. *BMJ* 2005;331:301-02. (editorial)

Comentari editorial sobre l'estudi anterior (Sharland et al, 2005). Els resultats suggereixen que la prescripció d'antibiòtics en nens s'ha reduït a la meitat, tant perquè els metges han reduït la seva prescripció com perquè hi ha hagut una disminució de les prescripcions indirectes dels farmacèutics.

Aquest canvi en el patró de prescripció s'explica bàsicament perquè ha augmentat la proporció de casos amb prescripció diferida (és a dir, segons el curs clínic), la qual ha anat augmentant en els darrers anys, aparentment per influència d'un assaig publicat l'any 1997.

La qüestió és establir si aquesta prescripció diferida s'associa a més complicacions en nens amb determinades infeccions, com per exemple otitis mitjana. A partir de les dades d'estudis recents, l'autor considera que aquesta pràctica és, com a mínim, tant o més segura que altres estratègies.

L'autor no descarta que el nombre de casos de mastoïditis, principal complicació de l'otitis mitjana, pugui haver augmentat, però destaca que, si això fos cert, s'haurien de tractar entre 2.500 i 5.000 nens amb antibiòtics per evitar-ne un cas.

10. Casey JR, Pichichero ME. Meta-analysis of cephalosporin versus penicillin treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in children. *Pediatrics* 2004;113:866-82.

Metaanàlisi de 35 assaigs clínics en què es comparen cefalosporines i penicil·lina per al tractament de nens amb faringoamigdalitis aguda per estreptococ β -hemolític del grup A. S'hi van incloure assaigs amb distribució aleatòria, en menors de 18 anys amb confirmació del germen per cultiu, en els quals la durada del tractament fos de 10 dies i s'hi fes seguiment de si hi havia guariment bacteriològic.

La probabilitat de guariment clínic i bacteriològic va ser més alta amb cefalosporines [OR de guariment bacteriològic de 3,2 (IC 95% de 2,49 a 3,67)] i la de guariment clínic va ser de 2,33 (IC95% d'1,84 a 2,97). Aquests resultats favorables a les cefalosporines es mantenen quan s'analitzaven només els assaigs de més qualitat, amb detalls sobre el compliment o després d'excloure els portadors del germen.

Sobre la base dels resultats, els autors proposen una llista de cefalosporines que podrien ser una opció de tractament de la faringoamigdalitis en pacients amb recurrències freqüents, entre les quals hi ha cefalexina, cefadroxil i cefuroxima.

[Pel fet que el seu espectre és més ampli que el de la penicil·lina, pel risc de selecció de soques resistents s'haurien de reservar per a casos molt seleccionats.]

OTITIS MITJANA AGUDA

11. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Acute Otitis Media. Diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics* 2004;113:1451-65.

Guia d'actuació per al diagnòstic i tractament de l'otitis mitjana aguda no complicada en nens de dos mesos a 12 anys sense signes ni símptomes de malaltia sistèmica.

En l'apartat de terapèutica s'hi fa èmfasi en la necessitat de pautar analgèsia si el pacient presenta dolor, especialment en les primeres 24 h. Pel que fa a l'antibioteràpia, consideren que *una opció* vàlida seria una actitud expectant sense emprar antibiòtics, però només en casos molt seleccionats segons l'edat, la intensitat dels símptomes i la possibilitat de fer un seguiment adequat: nens sans d'entre 6 mesos i 2 anys amb malaltia inicialment poc intensa i diagnòstic poc clar, i nens de 2 anys o més, sense símptomes inicials importants o amb diagnòstic poc clar. Quan es pren la decisió de donar antibioteràpia, l'amoxicil·lina a dosis altes seria d'elecció.

12. Garbutt J, St Geme JW 3rd, May A, Storch GA, Shackelford PG. Developing community specific recommendations for first-line treatment of acute otitis media: is high-dose amoxicillin necessary? *Pediatrics* 2004;114:342-47.

Aquest és un bon exemple d'un estudi en el qual les recomanacions sobre ús terapèutic d'antibiòtics es basen en dades locals sobre resistències bacterianes als antibiòtics.

Estudi transversal, fet a St. Louis (USA) per tal d'avaluar la prevalença local de pneumococ no sensible a la penicil·lina en nens amb infeccions agudes de vies respiratòries altes. La finalitat va ser valorar si en aquest medi calia seguir les recomanacions nacionals consistents a donar dosis altes d'amoxicil·lina (80-90 mg/kg al dia) per a les otitis mitjanes agudes no complicades.

S'hi van incloure mostres de secrecions nasofaríngees de nens de menys de 7 anys amb diferents infeccions de vies altes que no haguessin rebut antibiòtics en les quatre setmanes anteriors. Es va identificar *S. pneumoniae* en 85 dels 212 nens participants (40%). Tot i que la prevalença de pneumococs no sensibles a la penicil·lina va ser alta (48%), la probabilitat d'infecció per pneumococ resistent a dosis estàndard d'amoxicil·lina (35-45 mg/kg al dia) va ser baixa (<5%). Els autors conclouen que aquestes dades permeten recolzar, en el seu medi, l'ús de dosis estàndard

d'amoxicil·lina en nens amb otitis mitjana aguda, i que es reservin les dosis altes per als que van a guarderies o han estat exposats recentment a antibiòtics.

- 13. McCormick DP, Chonmaitree T, Pittman C, Saeed K, Friedman NR, Uchida T, Baldwin CD. Nonsevere acute otitis media: a clinical trial comparing outcomes of watchful waiting versus immediate antibiotic treatment. *Pediatrics* 2005;115:1455-65.**

OBJECTIU: Avaluar la seguretat, eficàcia, acceptabilitat i costos de no donar antibiòtics en nens amb otitis mitjana aguda no greu.

MÈTODE: Nens de 6 mesos a 12 anys amb otitis mitjana aguda no intensa. Els pares van rebre unes nocions sobre l'otitis i els participants van ser distribuïts de manera aleatòria a rebre antibiòtics o no de manera immediata (amoxicil·lina i tractament simptomàtic, comparat amb només tractament simptomàtic). La variable principal va ser la satisfacció dels pares. També es va valorar la resolució dels símptomes després del tractament, les fallides o recurrències i la presència de *S. pneumoniae* resistents a nasofaringe.

RESULTATS: S'hi van incloure 223 nens: 112 van rebre antibiòtics de manera immediata i 111 no. La satisfacció dels pares als 12 i als 30 dies no va ser diferent. En el grup tractat amb antibiòtics, els símptomes es van resoldre abans; aquests pacients també van rebre menys analgèsics, la proporció de membranes timpàniques i timpanogrames normals al dia 12 hi va ser més alta i hi va haver menys fallides de tractament. En canvi, van presentar més efectes indesitjats i tenien més probabilitat de tenir soques de pneumococs multiresistents en el dia 12. El nombre de visites, consultes per telèfon, i dies sense escola no van diferir entre els dos grups. El cost mitjà per pacient en el grup que va rebre antibiòtics va ser quatre vegades més alt.

CONCLUSIÓ: El 66% dels nens tractats amb conducta expectant van poder completar l'estudi sense antibiòtics. La satisfacció dels pares va ser similar en els dos grups. En comparació amb els tractats amb conducta expectant, els tractats amb antibiòtics d'entrada van tenir menys fallides de tractament i una millora més ràpida dels símptomes, però també més esdeveniments adversos i més possibilitat de ser portadors, als 12 dies, de soques de pneumococ multiresistent.

- 14. Chonmaitree T, Saeed K, Uchida T, Heikkinen T, Baldwin CD, Freeman DH Jr, et al. A randomized, placebo-controlled trial of the effect of antihistamine or corticosteroid treatment in acute otitis media. *J Pediatr* 2003;143:377-85.**

OBJECTIU: Avaluar si afegir antihistamínics i glucocorticoides al tractament de l'otitis mitjana aguda millora resultats a curt i a llarg termini.

MÈTODE: Assaig doble cec, amb distribució aleatòria i controlat amb placebo, que va incloure 179 nens de 3 mesos a 6 anys amb diagnòstic d'otitis mitjana aguda. Tots van rebre una dosi de ceftriaxona intramuscular (els autors ho justifiquen amb la idea de millorar el compliment) i un dels següents tractaments durant cinc dies: clorfenamina (0,35 mg/kg al dia), prednisolona (2 mg/kg al dia), tots dos fàrmacs, o bé placebo.

RESULTATS: Les taxes de recurrència no van diferir de manera significativa entre els diferents grups. En els nens que havien rebut antihistamínics la durada de l'efusió a oïda mitja va ser significativament més llarga.

CONCLUSIÓ: El tractament durant cinc dies amb corticoides o antihistamínics afegits al tractament antibiòtic no millora els resultats del tractament de l'otitis mitjana aguda. A més, l'antihistamínic pot allargar la durada de l'efusió a l'oïda mitjana.

[Encara que no és una pràctica freqüent, al nostre medi una proporció significativa de nens amb otitis mitjana aguda reben preparats que contenen antihistamínics. Sanz E, Hernández MA, Kumari M, Ratchina S, Strachounsky L, Peiré MA, et al. Pharmacological treatment of acute otitis media in children. A comparison among seven locations: Tenerife, Barcelona and Valencia (Spain), Toulouse (France), Smolensk (Russia), Bratislava (Slovakia) and Sofia (Bulgaria). *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60:37-43.]

15. **Quach C, Collet J-P, LeTorier J. Acute otitis media in children: a retrospective analysis of physician prescribing patterns. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57:500-05.**

Estudi d'utilització d'antibiòtics en una cohort de nens amb otitis mitjana aguda. Es van estudiar 60.513 nens de menys de 6 anys que havien tingut un primer episodi entre el juny de 1999 i juny de 2002, a partir d'una base de dades del sistema nacional de salut canadenc.

Es va avaluar el grau d'adequació a les recomanacions d'un comitè d'experts, el *Drug-resistant Streptococcus pneumoniae Therapeutic Working Group* el qual contemplava l'amoxicil·lina com a primera opció i l'amoxicil·lina amb clavulànic o la cefuroxima en els que havien rebut antibiòtics en el mes anterior. La mitjana d'edat va ser de 2,6 anys i el 87% van ser visitats per metges generals, un 9% per pediatres i un 3% per otorinolaringòlegs (ORL). L'antibiòtic més prescrit va ser l'amoxicil·lina (43%), seguida del cefprozil i l'azitromicina. Globalment, un 42% dels metges van seguir les recomanacions. Pediatres i metges de medicina general es van adaptar de manera similar a les recomanacions, mentre que els ORL les van seguir en la meitat dels casos, comparats amb els anteriors.

CONJUNTIVITIS

16. **Rose PW, Harnden A, Brueggemann AB, Perera R, Sheikh A, Crook D, Mant D. Chloramphenicol treatment for acute infective conjunctivitis in children in primary care: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:37-43.**

ANTECEDENTS: Un de cada vuit nens en edat escolar presenta un episodi de conjuntivitis infecciosa a l'any. La pràctica clínica estàndard consisteix en prescriure un antibiòtic tòpic, però les proves que recolzen aquesta pràctica són escasses. A més, una revisió sistemàtica de la *Cochrane Collaboration* indica que un elevat percentatge de les tractades amb placebo es resolen. Es va fer un assaig clínic controlat a doble cec amb l'objectiu de comparar l'efectivitat de les gotes oculars de cloramfenicol amb placebo en nens amb conjuntivitis infecciosa aguda a l'atenció primària.

MÈTODE: Es van incloure 326 nens de 6 mesos a 12 anys, amb un diagnòstic clínic de conjuntivitis, en 12 centres d'atenció primària al Regne Unit. 163 nens van ser aleatoritzats a rebre cloramfenicol en gotes oculars, i 163 a rebre gotes oculars de placebo. Es van prendre mostres per a cultiu bacteriològic i víric. La variable principal va ser el guariment clínic al cap de 7 dies, i es va avaluar amb qüestionaris que omplien els pares. Es va fer seguiment dels participants fins a 6 setmanes, per tal d'identificar possibles recaigudes.

RESULTATS: Durant el seguiment es van perdre nou nens (un en el grup de cloramfenicol i vuit en el de placebo). Al 7è dia, 128 de 155 nens distribuïts a placebo (83%), en comparació amb 140 dels 162 del grup de cloramfenicol (86%) havien guarit. En les 6 setmanes següents, van presentar episodis posteriors de conjuntivitis 7 nens tractats amb cloramfenicol (4%) i 5 amb placebo (3%). Els esdeveniments adversos van ser rars i es van distribuir de manera semblant en els dos grups.

INTERPRETACIÓ: Els autors conclouen que la majoria dels nens amb conjuntivitis infecciosa aguda a l'atenció primària guariran de manera espontània i no necessiten tractament amb un antibiòtic.

[Novament, un assaig clínic en el qual s'intenta avaluar si es pot adoptar l'opció de no tractar amb antibiòtics, en aquest cas en pacients amb conjuntivitis, la majoria bacterianes. Una de les crítiques que ha tingut aquest assaig és que no s'hi va valorar el risc de contagi de les conjuntivitis quan no es tracten. No obstant, les conjuntivitis més contagioses són les víriques, les quals igualment no respondrien a un tractament antibacterià]

CRUP

17. **Bjornson CL, Klassen TP, Williamson J, Brant R, Mitton C, Plint A, Bulloch B, Evered L, Johnson DW, for the Pediatric Emergency Research Canada Network. A randomized trial of a single dose of oral dexamethasone for mild croup. *N Engl J Med* 2004;351:1306-13.**

OBJECTIU: Avaluar si en nens amb crup lleu el tractament amb dexametasona redueix la necessitat

de nova visita al metge.

MÈTODE: Assaig clínic amb distribució aleatòria, controlat amb placebo i a doble cec. S'hi van incloure nens amb crup lleu (puntuació de 2 o menys en una escala de 17 punts). S'hi va comparar una dosi de dexametasona de 0,6 mg/kg per via oral amb placebo. La variable principal va ser la necessitat de nova visita al metge en la setmana següent. De manera secundària es van valorar els símptomes i el cost.

RESULTATS: Comparats amb els que van rebre placebo, els tractats amb dexametasona van necessitar menys segones visites (7,3% comparat amb 15,3%; $p < 0,001$). Aquest resultat es tradueix en què cal tractar 13 nens amb crup lleu per evitar que un torni a visitar-se. En el grup tractat amb dexametasona també es van resoldre abans els símptomes, es van perdre menys hores de son i els pares van referir menys estrès. El tractament va suposar un estalvi econòmic. No hi va haver casos d'hemorràgia gastrointestinal, varicel·la ni traqueïtis bacteriana.

CONCLUSIÓ: En nens amb crup lleu, una dosi única de dexametasona produeix una millora que és clínicament limitada, però que és important d'un punt de vista clínic i econòmic. Els autors conclouen que, tot i que es desconeixen els efectes a llarg termini d'aquest tractament, les dades d'aquest estudi recolzen l'ús de dexametasona en tots o en la majoria dels casos.

[Un dels principals dubtes que generen aquests resultats és la possibilitat d'efectes indesitjats més rars si se'n fa un ús ampli, com per exemple de varicel·la complicada en nens amb exposició recent o amb immunodeficiència. D'altra banda, es continua dubtant que dosis més baixes (0,15 mg/kg) poguessin ser suficients, tal com havien indicat els resultats d'un estudi anterior. Finalment, cal remarcar que al nostre mercat no hi ha cap presentació de dexametasona per a administració oral que sigui adequada per a nens.]

18. **Klass P. Croup - The bark is worse than the bite. *N Engl J Med* 2004;351:1283-4. (editorial)**

L'autor d'aquest article editorial és favorable a l'administració de glucocorticoides en el tractament del crup, encara que sigui lleu. Considera que el crup causa una important angoixa als pares i dificultats en el nen per descansar. La necessitat d'oferir algun tractament ha fet que es recomanessin pràctiques d'eficàcia no demostrada. Encara que en les formes lleus de crup l'efecte beneficiós documentat amb dexametasona sigui limitat, considera que escurçar els símptomes i ajudar a que a la nit tota la família descansi millor són raons suficients per recomanar-los en casos en què se sent la necessitat de "fer alguna cosa".

MENINGITIS

19. **Nathan N, Borel T, Djibo A, Evans D, Djibo S, Corty JF, Guillermin M, Alberti KP, Pinoges L, Guerin PJ, Legros D. Ceftriaxone as effective as long-acting chloramphenicol in short-course treatment of meningococcal meningitis during epidemics: a randomised non-inferiority study. *Lancet* 2005;366:308-13.**

Assaig clínic obert amb disseny de no inferioritat, fet a Níger, en el qual els participants tenien més de 2 mesos i van ser aleatoritzats a rebre cloramfenicol (suspensió oliosa, de llarga durada) o ceftriaxona (tots dos en una dosi i per via intramuscular). La variable principal va ser el fracàs terapèutic (definit com mort o falta de resposta clínica) a les 72 h.

A l'assaig hi van participar 510 nens amb sospita de la malaltia, dels quals 247 van rebre ceftriaxona i 256 cloramfenicol (set es van perdre pel seguiment). Les taxes de fracàs a les 72 h van ser de 9% (22 pacients) a tots dos grups. Les taxes de mortalitat i de fracàs clínic també van ser similars segons es confirmés o no que la causa era *Neisseria meningitidis*. No es van registrar efectes indesitjats.

Els autors conclouen que la ceftriaxona en monodosi és una alternativa eficaç, fàcil d'emprar i econòmica per tractar meningitis meningocòccica epidèmica i això ho han de tenir en compte les autoritats en salut nacional i internacional, que l'haurien de considerar com a una opció de primera línia.

[Aquest estudi s'ha de situar en el context d'epidèmies en països en vies de desenvolupament. Es proposen pautes curtes per simplificar els tractaments. És molt probable que el cloramfenicol en suspensió oliosa, recomanat per l'OMS en 1 o 2 dosis per via intramuscular, deixi de produir-se per raons comercials. Cal afegir que un dels principals riscos amb la ceftriaxona és la possibilitat de generar ràpidament resistències si no se'n fa un ús adequat.]

20. Purcell B, Samuelsson S, Hahné SJM, Ehrhard I, Heuberger S, Camaroni I, Charlett A, Stuart JM. Effectiveness of antibiotics in preventing meningococcal disease after a case: systematic review. *BMJ* 2004;328:1339-42.

OBJECTIU: Revisar les dades que avaluen el paper dels antibiòtics per prevenir nous casos de malaltia meningocòccica quan es fa profilaxi al cas índex (abans de donar-lo d'alta de l'hospital), a les persones que hi conviuen i als nens de l'escola on hagi aparegut un cas.

MÈTODE: Revisió sistemàtica. Es van identificar els estudis pertinents mitjançant una cerca exhaustiva. S'hi van incloure els estudis amb un mínim de 10 casos i en els quals es comparessin resultats entre tractats i no tractats. La variable principal de mesura d'eficàcia va ser el nombre de casos de malaltia meningocòccica en els 30 dies següents al diagnòstic del cas índex.

RESULTATS: En conjunt, els resultats de tres estudis observacionals van indicar que la quimioprofilaxi als contactes que conviuen amb el cas redueix el risc en unes 9 a 10 vegades [RR=0,11 (IC95% de 0,02 a 0,58)]; caldria tractar 218 persones (entre 121 i 1.135) per prevenir-ne un cas.

No hi va haver prou dades per valorar la profilaxi del cas índex abans de donar-lo d'alta de l'hospital. Quan no es donava aquesta profilaxi, la proporció de portadors a l'alta hospitalària va ser de 3% (de 0 a 6%); aquesta proporció podria ser una infraestimació, perquè no es van examinar tots els participants. No es van identificar estudis que complissin els criteris d'inclusió i que valoressin la quimioprofilaxi a l'escola.

CONCLUSIÓ: No hi ha estudis amb disseny experimental i de qualitat que avaluïn polítiques de profilaxi de la infecció meningocòccica. Fonamentalment hi ha estudis retrospectius. El risc de malaltia meningocòccica en les persones que conviuen amb el cas índex es pot reduir en un 89% si prenen antibiòtics que se sap que poden eradicar el meningococ en els portadors. Cal recomanar la quimioprofilaxi al cas índex i tots els que hi conviuen.

[Crida l'atenció que les proves disponibles per avaluar la quimioprofilaxi després d'un cas de malaltia meningocòccica siguin tan escasses i bàsicament procedents d'estudis retrospectius; també que les dades siguin insuficients per avaluar l'efecte de la quimioprofilaxi en escoles.]

GASTROENTERITIS. DIARREA

21. Anònim. New oral rehydration solution adopted by WHO and UNICEF. *WHO Drug Information* 2004;18:138.

L'OMS i la UNICEF ara recomanen una nova solució de rehidratació oral de baixa osmolaritat, sobretot en nens amb diarrea aguda d'origen no colèric. Té menys sodi i glucosa que la recomanada anteriorment. La composició en mmol/litre és la següent: 75 de sodi, 65 de clor, 75 de glucosa anhidra, 20 de potassi i 10 de citrat (osmolaritat total: 245).

La solució recomanada anteriorment contenia més sodi (90 mEq/litre) i era poc acceptada en països més desenvolupats perquè preocupava especialment el risc d'hipernatrèmia quan s'emprava per a diarrees amb poques pèrdues de sodi. Alguns autors havien referit també hipernatrèmia ocasional amb el seu ús en països menys desenvolupats.

La nova solució de baixa osmolaritat s'ha mostrat més eficaç que l'estàndard en nens amb diarrea aguda no colèrica, en termes de símptomes i necessitat de tractament per via intravenosa. Tot i que les dades disponibles són limitades, sembla que també és eficaç i ben tolerada en nens amb còlera. Es preveu un seguiment de la seva seguretat per tal de valorar millor si pot comportar un augment del risc d'hiponatrèmia simptomàtica en zones endèmiques de còlera, cosa que fins ara no sembla que

hagi estat rellevant.

22. Saha D, Khan WA, Karim MM, Chowdhury HR, Salam MA, Bennis ML. Single-dose ciprofloxacin versus 12-dose erythromycin for childhood cholera: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1085-93.

ANTECEDENTS: La ciprofloxacina en dosi única és eficaç per tractar el còlera greu en adults. En aquest estudi es va avaluar si la ciprofloxacina en dosi única seria tan eficaç com una pauta de tres dies i 12 dosis d'eritromicina per assolir la curació clínica en nens amb còlera greu.

MÈTODE: Es va fer un assaig clínic obert, en nens de 2 a 15 anys d'edat amb *V. cholerae* O1 o bé O139 a femta. Els participants van rebre bé una dosi única de 20 mg/kg de ciprofloxacina (n=90), o bé 12,5 mg/kg d'eritromicina (n=90) cada 6 h durant tres dies, i van romandre a l'hospital durant cinc dies. La variable principal va ser l'èxit clínic del tractament, definit com l'aturada de les deposicions líquides en les 48 h següents a l'inici del tractament farmacològic. L'anàlisi va ser per protocol.

RESULTATS: De 180 nens aleatoritzats, van completar l'assaig 162. El tractament va tenir un efecte clínic favorable en 47 de 78 nens tractats amb ciprofloxacina (60%) i en 46 de 84 tractats amb eritromicina (55%). A comparació dels nens tractats amb eritromicina, els tractats amb ciprofloxacina van presentar vòmits menys sovint (58% enfront 74%), menys deposicions (15 comparat amb 21), i menys volum de femta (152 ml/kg en comparació amb 196 ml/kg). El fracàs bacteriològic va ser més freqüent amb ciprofloxacina que amb eritromicina (58% en comparació amb 30%).

INTERPRETACIÓ: En el tractament del còlera en nens, la ciprofloxacina en dosi única produeix resultats clínics similars o millors que els obtinguts amb 12 dosis d'eritromicina, però és menys eficaç per eradicar el *V. cholerae* de la femta.

23. Deen JL, Clemens JD. Antimicrobial treatment for cholera. *Lancet* 2005;366:1054-55. (editorial)

El còlera és causat per soques de *Vibrio cholerae* dels serogrupos O1 i O139. L'excreció massiva, mediada per toxines, de líquid isotònic ric en electròlits a l'intestí pot donar lloc a depleció de volum i xoc. La rehidratació per via intravenosa o oral redueix substancialment la mortalitat.

Encara que el tractament antimicrobià no s'ha mostrat eficaç per prevenir-lo, pot reduir el volum total de femta i escurçar la durada de la diarrea i la presència de *V. cholerae*. Per tant, es recomanen antibiòtics en tots els casos de sospita de còlera amb deshidratació greu, a més de la rehidratació, que continua essent la base principal del tractament.

La pauta estàndard d'antibioteràpia per a nens consisteix en 12 dosis de tetraciclina o eritromicina en tres dies, però cap de les dues no és ideal perquè en nens el tractament amb tetraciclina implica un risc d'afectació dental, i la ingesta d'eritromicina s'associa sovint a vòmits i dolor còlic abdominal. A més, les dues pautes necessiten compliment del tractament durant tres dies. En els adults, el tractament estàndard i ben establert consisteix en una dosi única de doxiciclina.

Es comenta l'assaig clínic de Saha et al fet a Bangladesh, i es conclou que de moment no hi ha dades suficients que permetin recomanar especialment ciprofloxacina, eritromicina o azitromicina com a tractament antibiòtic d'elecció del còlera.

PNEUMOLOGIA

En **pneumologia** destaquen els assaigs clínics amb corticoides en pacients amb bronquiolitis, sibilàncies i/o asma. També hem considerat oportú comentar una metaanàlisi sobre adrenalina en el tractament de la bronquiolitis i un assaig amb palivizumab amb finalitats preventives en cardiòpates. Es comenten també algunes contradiccions sobre la utilització d'ibuprofèn en nens amb asma. Finalment, es fa esment a un anticòs monoclonal (omalizumab) per al tractament d'algunes formes d'asma. També es resumeixen els resultats d'un assaig clínic amb salmeterol que reobren la polèmica i els dubtes sobre la seguretat dels agonistes β_2 d'acció prolongada.

24. Nelson R. Bronchiolitis drugs lack convincing evidence of efficacy. *Lancet* 2003;361:939.

Un informe de l'Agència Nord-americana d'Investigació en Atenció a la Salut i Qualitat conclou, un cop més, que encara que per al tractament de la bronquiolitis s'utilitzen diversos fàrmacs, no hi ha proves clares a favor d'aquests tractaments.

La bronquiolitis aguda d'origen víric és una de les principals causes d'ingrés hospitalari en els primers anys de vida, i produeix seqüeles significatives en alguns pacients. S'utilitzen fàrmacs tan diversos com ribavirina, adrenalina, bromur d'ipratropi, broncodilatadors estimulants β -adrenèrgics, corticoides inhalats o per via oral i antibiòtics, però la revisió de 83 articles sobre el seu diagnòstic, tractament i profilaxi no ha permès identificar proves convincentes sobre la seva eficàcia. Només per alguns (corticoides i adrenalina) hi ha algun resultat que indicaria efecte beneficiós marginal i dubtós.

25. Hartling L, Wiebe N, Russell K, Patel H, Klassen TP. A meta-analysis of randomized controlled trials evaluating the efficacy of epinephrine for the treatment of acute viral bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157:957-64.

INTRODUCCIÓ I OBJECTIU: L'eficàcia dels broncodilatadors en la bronquiolitis és controvertida. L'adrenalina cada cop s'utilitza més. L'objectiu d'aquest estudi és fer una revisió sistemàtica dels assaigs clínics aleatoritzats en els quals s'hagués comparat adrenalina amb placebo o amb altres broncodilatadors.

MÈTODE: Es van incloure a la revisió els assaigs clínics controlats en nens de fins a 2 anys d'edat amb bronquiolitis i que presentessin resultats quantitius.

RESULTATS: Es van incloure en la metaanàlisi 14 assaigs clínics (7 en ingressats, 6 en pacients ambulatoris i en la resta no se sap). En els estudis en pacients ambulatoris, l'adrenalina va ser millor que el placebo (diferències estadísticament significatives) en algunes variables: puntuació clínica als 60 min, saturació d'oxigen i freqüència respiratòria als 30 min i en produir millores, però la proporció de pacients que van ingressar no va variar. En pacients ingressats va millorar la puntuació clínica als 60 min, però l'estada hospitalària no es va escurçar. En comparació amb salbutamol, el tractament afavoria l'adrenalina només per a algunes variables: freqüència respiratòria als 60 min, freqüència cardíaca als 90 min i percentatge de millores (terme definit de manera diferent segons l'estudi). En ingressats, la freqüència respiratòria als 30 min va millorar més que amb salbutamol. Els resultats sobre altres variables d'aquest mateix tipus no van ser diferents; tampoc no es van observar diferències en la durada de l'estada hospitalària.

CONCLUSIÓ: L'adrenalina pot produir petites millores en pacients ambulatoris amb bronquiolitis. No hi ha prou proves que recolzin el seu ús en pacients ingressats. Caldria fer assaigs clínics més grans i multicèntrics abans de recomanar-la com a tractament habitual de les bronquiolitis.

[Atesa l'heterogeneïtat entre els assaigs clínics inclosos en aquesta metaanàlisi, no es va poder definir una variable comuna per a tots ells, i se'n van analitzar moltes. En el resum del treball es fa èmfasi en les que varen mostrar diferències. Encara que els autors no ho concretin en les conclusions, el cert és que els resultats no demostren de manera conclouent efectes beneficiosos en termes de reducció de la durada de l'estada a urgències, de l'estada hospitalària o de la necessitat de reatenció mèdica.]

26. King TM, Alperovitz-Bichell K, Rowe PC, Lehman HP. Is epinephrine efficacious in the treatment of bronchiolitis? *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157:965-68. (editorial)

Comentari sobre la metaanàlisi anterior (Hartling et al, 2003). L'autor assenyala els punts forts i els punts dèbils de la metaanàlisi. En les conclusions, fa èmfasi en què els resultats són poc aplicables a la pràctica habitual perquè no hi ha proves que demostrin una millora important. A més, refereix que els resultats són equívocs i deixen massa portes obertes a la valoració del lector.

27. Feltes T, Cabalka A, Meissner C, Piazza FM, Carlin DA, Top FH, et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with

hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr* 2003;143:532-40.

OBJECTIU: Avaluat la tolerabilitat i l'eficàcia del palivizumab en la profilaxi de la infecció per virus sincític respiratori (VSR) en nens amb cardiopatia congènita amb un compromís hemodinàmic rellevant.

MÈTODE: Assaig clínic controlat amb placebo que va incloure 1.287 nens de menys de 2 anys amb cardiopatia congènita. Van ser aleatoritzats a rebre 5 injeccions de palivizumab (una dosi intramuscular de 15 mg/kg cada mes) o placebo. La variable principal va ser l'ingrés hospitalari per infecció confirmada per VSR.

RESULTATS: En el grup de palivizumab es van registrar menys ingressos per VSR (5,3% en comparació amb 9,7% amb placebo; $p=0,003$). L'hospitalització per qualsevol causa, la durada de l'ingrés i els dies d'oxigenoteràpia també van ser menors amb palivizumab, mentre que la necessitat d'ingrés a cures intensives i ventilació mecànica, així com la mortalitat, no van diferir. En l'anàlisi per separat segons la cardiopatia cursés o no amb cianosi, es va observar que la reducció dels ingressos es mantenia estadísticament significativa només en els nens amb cardiopaties que no cursen amb cianosi. Es varen enregistrar esdeveniments adversos en un 54% dels tractats amb palivizumab i en un 63,1% dels que van rebre placebo; en cap cas no es va haver de retirar el tractament per problemes de toxicitat.

CONCLUSIÓ: En nens de menys de dos anys amb cardiopatia congènita amb repercussió hemodinàmica, la profilaxi mensual amb palivizumab va reduir el risc d'ingrés a l'hospital i va ser ben tolerat.

28. Anònim. Palivizumab. Label to clarify risk of anaphylaxis, hypersensitivity reactions. USA. *WHO Pharmaceuticals Newsletter* 2003;1:2.

La FDA nord-americana ha modificat la fitxa tècnica del palivizumab i hi ha introduït l'advertència que s'han descrit casos d'anafilàxia molt poc freqüents (<1 cas per 10.000 tractats) amb la reexposició al fàrmac. També s'han comunicat casos ocasionals de reaccions agudes i greus d'hipersensibilitat amb l'exposició inicial i la reexposició.

29. Csonka P, Kaila M, Laippala P, Iso-Justajärvi M, Vesikari T, Ashorn P. Oral prednisolone in the acute management of children age 6-35 months with viral respiratory infection-induced lower airway disease: a randomized, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 2003;143:725-30.

OBJECTIU: Avaluat l'eficàcia d'una pauta de prednisolona oral en la dificultat respiratòria d'origen víric.

MÈTODE: Assaig clínic a doble cec i controlat amb placebo. S'hi van incloure 230 nens de 6 a 36 mesos d'edat atesos en un servei d'urgències. Van rebre prednisolona per via oral (2 mg/kg al dia) o placebo durant 3 dies. La variable principal de l'estudi va ser la necessitat de tractament addicional.

RESULTATS: Van ingressar a l'hospital 123 nens. Les proporcions de nens de cada grup que van ingressar van ser comparables. En el grup de prednisolona es va necessitar menys medicació addicional (18% en comparació amb 37,1% amb placebo). Els símptomes van durar menys i l'estada a l'hospital va tendir a ser més curta en els tractats amb prednisolona (2 dies en comparació amb 3 dies amb placebo; $p=0,06$). La proporció de nens que van estar a l'hospital més de 3 dies va ser significativament menor.

CONCLUSIÓ: Els autors conclouen que en nens amb dificultat respiratòria induïda per una infecció vírica, una pauta de tres dies de prednisolona per via oral redueix la intensitat de la malaltia, la durada de l'estada a l'hospital i la durada dels símptomes.

[L'eficàcia dels corticoides en aquesta indicació és molt controvertida. Els resultats d'una metaanàlisi prèvia, amb algunes limitacions metodològiques, indicaven que el tractament amb prednisolona podria reduir de manera significativa el temps d'hospitalització, però la magnitud de l'efecte beneficiós seria de mig dia menys d'ingrés.]

30. Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, Halkjaer LB, Buchvald F. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med* 2006;354:1998-2005.

JUSTIFICACIÓ: Es parteix de la hipòtesi que l'asma es precedeix d'episodis recurrents de sibilàncies durant els primers anys de vida, i que el tractament amb corticoides inhalats durant els episodis simptomàtics en aquesta fase inicial podria retardar la progressió de les sibilàncies persistents.

MÈTODE: Assaig clínic a doble cec i controlat amb placebo, de tres anys de durada. S'hi van incloure 401 nens d'un mes, fills de dones amb asma. Si tenien un primer episodi de sibilàncies, es distribuïen a rebre budesònida (400 µg al dia) o placebo durant 2 setmanes. La variable principal va ser la quantitat de dies sense símptomes.

RESULTATS: Dels 401 inicialment inclosos, 301 van tenir un episodi de sibilàncies. D'aquests, 149 van rebre budesònida i 145 placebo (7 es van aleatoritzar però no van començar el tractament). La proporció de dies sense símptomes va ser semblant en els dos grups: 83% amb budesònida i 82% amb placebo. També va ser comparable el percentatge de nens que van tenir sibilàncies persistents (24% amb budesònida i 21% amb placebo). La durada mitjana dels episodis va ser de 10 dies en tots dos grups. L'alçada i la densitat òssia mineral no es van veure afectades.

CONCLUSIÓ: El tractament intermitent amb corticoides inhalats no va modificar la progressió de les sibilàncies episòdiques cap a sibilàncies persistents. Tampoc no es va observar efecte beneficiós a curt termini durant els episodis de sibilàncies en els primers tres anys de vida.

31. Oommen A, Lambert PC, Grigg J. Efficacy of a short course of parent-initiated oral prednisolone for viral wheeze in children aged 1-5 years: randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:1433-38.

ANTECEDENTS: En nens d'1 a 5 anys són freqüents els episodis de sibilàncies desencadenats per refredats d'origen víric. En la majoria dels afectats, els símptomes han desaparegut a l'edat de sis anys. La persistència dels sibilàncies s'associa amb una estimulació sistèmica per eosinòfils superior a la normal. En aquests casos, si el nen està en edat preescolar, es recomana l'ús de prednisolona per via oral, iniciada pels pares al primer signe de sibilàncies. De tota manera, les proves d'eficàcia d'aquesta mesura són contradictòries. L'objectiu d'aquest treball va ser avaluar l'eficàcia d'una tanda curta de prednisolona per via oral per en nens en edat preescolar amb sibilàncies d'origen víric, amb estratificació segons l'estimulació d'eosinòfils.

MÈTODE: Nens d'1 a 5 anys ingressats a l'hospital per un episodi de sibilàncies d'origen víric. Van ser assignats a dos estrats, un d'alta estimulació i un altre de baixa estimulació, segons les quantitats de proteïna catiónica eosinòfila a sèrum i la proteïna X eosinòfila. Després van ser aleatoritzats a rebre prednisolona iniciada pels pares (20 mg un cop al dia durant 5 dies) o placebo, en l'episodi següent. Les variables primàries van ser les escales de símptomes respiratoris durant set dies, que es van analitzar segons la diferència entre els valors promig obtinguts a cada grup.

RESULTATS: 108 nens van ser aleatoritzats a placebo i 109 a prednisolona. Es va disposar de resultats per 120 (78%) de 153 nens que van tenir un episodi ulterior de sibilàncies, dels quals 51 havien estat aleatoritzats a prednisolona i 69 a placebo. Les puntuacions mitjanes de símptomes respiratoris de dia i de nit i la necessitat d'ingrés hospitalari no van ser diferents. Tampoc no es van observar diferències quan els nens van ser subdividits segons l'estat d'estimulació dels seus eosinòfils.

INTERPRETACIÓ: Una tanda breu de prednisolona iniciada pels pares per al tractament de sibilàncies d'origen víric en nens d'1 a 5 anys no produeix un efecte beneficiós clar, ni tan sols en nens amb una funció eosinòfila superior a la mitjana.

32. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen Y-Z, Ohlsson SV, Ullman A, Lamm CJ, O'Byrne PM, on behalf of the START Investigators Group. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2003;361:1071-76.

ANTECEDENTS: Encara que per a l'asma persistent es recomanen corticoides inhalats, no s'ha

establert el seu efecte a llarg termini en l'asma lleu persistent d'inici recent.

MÈTODE: Es va fer un assaig clínic a doble cec en 7.241 pacients a 32 països per avaluar els efectes de la budesonida en pacients que havien tingut asma lleu persistent durant menys de dos anys i que no havien rebut abans tractament continuat amb corticoides. Pacients de 5 a 66 anys van rebre budesonida o bé placebo un cop al dia durant tres anys, a més de les seves medicacions habituals per l'asma. La dosi diària de budesonida va ser de 400 µg, o bé 200 µg per als menors d'11 anys. La variable principal va ser el temps fins al primer episodi relacionat amb asma, i l'anàlisi per intenció de tractar.

RESULTATS: 198 de 3.568 pacients aleatoritzats a placebo i 117 de 3.597 aleatoritzats a budesonida van presentar almenys una exacerbació greu de l'asma [risc relatiu de 0,56 (IC95%, 0,45-0,71), $p < 0,0001$]. Els pacients tractats amb budesonida van rebre menys tandes de corticoides sistèmics i van tenir més dies sense símptomes en comparació amb els aleatoritzats a placebo. Entre els primers, es va registrar un augment significatiu del FEV₁ postbroncodilatador des del valor basal al cap d'un any i al cap de tres anys. L'efecte del tractament sobre totes les variables va ser independent de la funció pulmonar basal i de la medicació basal. Entre els menors d'11 anys es va registrar una disminució del creixement entre els tractats amb budesonida d' 1,34 cm. La reducció va ser més intensa el primer any de tractament (0,58 cm) que en el segon i tercer anys (0,43 cm i 0,33 cm, respectivament).

INTERPRETACIÓ: En pacients amb asma lleu persistent d'inici recent, el tractament a llarg termini amb budesonida un cop al dia redueix el risc d'exacerbació greu i millora el control de la malaltia.

33. Tattersfield AE, Harrison TW. Low-dose budesonide for asthma. *Lancet* 2003;361:1066-67. (editorial)

Els corticoides per via inhalatòria es van introduir al tractament de l'asma fa 30 anys. Emprats de manera crònica, redueixen les exacerbacions i la necessitat d'altres tractaments i milloren la qualitat de vida. Encara no se sap si el començament del tractament en les primeres fases de la malaltia pot alterar el seu curs clínic a llarg termini.

L'asma s'associa a inflamació eosinofílica crònica de les vies respiratòries, i l'asma crònica persistent causa remodelació de les vies respiratòries, obstrucció creixent de l'obstrucció irreversible al flux aeri i una disminució més ràpida de la funció pulmonar. Per tant, la pregunta és si els corticoides prevenen el desenvolupament d'obstrucció irreversible i aquesta disminució accelerada de la funció pulmonar. L'alternativa seria que els corticoides produeixen un efecte clínic beneficiós perquè suprimeixen la inflamació, però això no afectaria el desenvolupament d'alteracions estructurals més permanents de les vies respiratòries.

L'autor revisa els estudis que indiquen una i altra cosa, així com l'assaig clínic de Pauwels et al. Els resultats d'aquest assaig no són sorprenents, atès l'efecte beneficiós consistentment observat en altres estudis en pacients amb asma lleugera o d'inici recent (encara que la majoria dels altres estudis van avaluar l'efecte de dues dosis al dia, en comptes d'una al dia com en aquest). La magnitud de l'efecte beneficiós en termes absoluts va ser limitada: 112 exacerbacions en 81 pacients, és a dir, 2,2% dels pacients. Alguns aspectes positius de l'assaig van ser l'elevat nombre de pacients i el disseny pragmàtic. Els aspectes negatius van ser l'elevat nombre de pèrdues, i que un 5% dels participants prenién esteroides inhalats a l'inici (si bé durant menys de 30 dies), la qual cosa dona lloc a una infraestimació de l'efecte beneficiós. El fet que es permetessin esteroides inhalats durant l'assaig va ser d'orientació pragmàtica i s'assembla al que succeeix en la realitat clínic, però implica que els efectes dels esteroides sobre algunes variables, com el FEV₁, s'hauran infraestimat. També es va registrar una reducció del creixement dels nens, de 0,43 cm a l'any, no diferent segons que la dosi de budesonida fos de 200 µg o de 400 µg al dia. Això ha de fer recordar que fins i tot dosis baixes de budesonida (200 µg al dia) tenen efectes sistèmics, i que a dosis més altes tindran inevitablement efectes sistèmics més importants.

34. Anònim. Fluticasone propionate. Reports of adrenal crisis. Australia. *WHO Pharmaceuticals Newsletter* 2003;3:6.

De 10 casos de crisis suprarenals notificats a l'agència australiana de seguretat de medicaments, 8

corresponen a nens d'entre 3 i 10 anys que havien rebut fluticasona a dosis de 250 a 1500 µg al dia.

43. Anònim. Drug does not reduce symptoms of asthma. *BMJ* 2003;327:412.

Una revisió recent de la Cochrane Library recolza una decisió prèvia de la Societat Toràctica Britànica sobre no recomanar l'ús de cromoglicat disòdic en nens amb asma. La revisió conclou que no hi ha proves que el fàrmac redueixi els símptomes d'asma en la població pediàtrica. Vegeu www.nelh.nhs.uk/cochrane.asp.

35. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Wiecek EM, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO, Herbison P, Silva PA, Pulton R. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003;349:1414-22.

Els investigadors van fer un seguiment d'una mostra no seleccionada de nens nascuts entre l'abril de 1972 i el març de 1973. Es van valorar de manera repetida les seves respostes a una sèrie de qüestionaris, les proves de funció pulmonar, així com la resposta a proves bronquials i d'al·lèrgia. Els pacients van ser seguits entre els 9 i els 26 anys.

Un de cada quatre nens inclosos en aquesta cohort, i dels quals es disposava d'informació sobre la seva evolució, van presentar sibilàncies en més d'una visita. Els factors predictors de recaiguda o persistència de l'episodi van ser la sensibilització als àcars domèstics de la pols, la hiperreactivitat, el sexe femení, el tabaquisme i l'edat precoç a l'inici dels símptomes. Aquestes troballes, i una funció pulmonar disminuïda de manera persistent, suggereixen que el pronòstic de l'asma en l'edat adulta pot venir determinat per la situació clínica durant la infantesa.

36. Kauffman RE, Lieh-Lai M. Ibuprofen and increased morbidity in children with asthma: fact or fiction? *Pediatr Drugs* 2004;6:267-72.

Tradicionalment, s'ha recomanat evitar l'ús d'antiinflamatoris no esteroïdals (AINE) en pacients amb asma induïda per àcid acetilsalicílic (AAS), pel temor a una reactivitat encreuada. L'ibuprofèn és un AINE molt emprat en nens com a antitèrmic i analgèsic i continua havent-hi la preocupació de si pot augmentar el risc de broncoespasme induït en nens amb asma. D'altra banda, però, hi ha estudis recents que suggereixen que l'ibuprofèn no només no augmentaria la morbiditat en nens amb asma, sinó que la reduiria. Els autors d'aquesta revisió argumenten que, atesa la baixa freqüència de sensibilitat a AAS i AINE en nens amb asma i la possibilitat que, al contrari, sigui eficaç en alguns pacients amb aquesta patologia, seria raonable permetre el seu ús en alguns casos, si no hi ha un antecedent personal o familiar d'asma induïda per AAS.

[Val la pena remarcar que en aquesta revisió es dona molt valor a l'ibuprofèn per al tractament de l'asma, quan no està prou avaluat si és o no eficaç, ni amb quins riscos, en aquesta indicació. Això s'hauria d'aclarir abans de començar a donar de manera crònica un medicament amb el qual es plantegen una sèrie de dubtes sobre la seva seguretat en la població per a la qual es proposa. Per contrastar aquestes reflexions, vegeu la cita següent: si la prevalença de sensibilitat a l'ibuprofèn entre nens asmàtics és de 2% tal com s'hi suggereix, l'ús generalitzat d'ibuprofèn en ocasió d'infeccions de vies respiratòries altes o altra patologia comuna lleu en nens podria donar lloc a un nombre molt elevat de casos de broncoespasme, i no és descartable que algun fos greu o fins i tot mortal.]

37. Debley JS, Carter ER, Gibson RL, Rosenfeld M, Redding GJ. The prevalence of ibuprofen-sensitive asthma in children: a randomized controlled bronchoprovocation challenge study. *J Pediatr* 2005;147:233-38.

OBJECTIU: Avaluat la prevalença d'asma induïda per ibuprofèn en nens en edat escolar amb asma persistent lleu o moderada.

MÈTODE: Assaig clínic encreuat, a doble cec i controlat amb placebo. S'hi van incloure nens de 6 a 18 anys amb asma persistent lleu o moderada. Van rebre una dosi d'ibuprofèn o placebo i, entre 2 i 7

dies després, el tractament que no haguessin rebut la primera vegada. Es va practicar espirometria als 30 min, 1 h, 2 h i 4 h després d'haver rebut cada fàrmac. Es va considerar broncospasme una disminució del FEV₁ respecte del basal \geq al 20%, i que hi havia sensibilitat a l'ibuprofèn quan es produïa broncospasme després de donar ibuprofèn però no després de placebo.

RESULTATS: Van completar l'estudi 100 dels 127 pacients inclosos. Dos pacients van complir criteris d'asma sensible a l'ibuprofèn, de manera que la prevalença va ser del 2% (IC95% de 0,2% a 7%). No hi va haver cap pacient que referís haver pres ibuprofèn abans d'aquest estudi.

CONCLUSIÓ: La prevalença d'asma sensible a l'ibuprofèn va ser baixa, però no nul·la. Abans de prescriure ibuprofèn a un nen amb asma cal tenir en compte que la possibilitat que indueixi un broncospasme existeix.

38. Bacharier LB, Raissy HH, Wilson L, McWilliams B, Strunk RC, Kelly HW. Long-term effect of budesonide on hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in children with mild to moderate asthma. *Pediatrics* 2004;113:1693-99.

Segons els resultats d'aquest estudi, el tractament prolongat amb budesònida a dosis de 400 µg al dia per via inhalatòria no sembla suprimir l'eix hipotàlem-hipofític-suprarenal en nens amb asma lleu-moderada. En aquest assaig en 63 nens, es van comparar budesònida, nedocromil i placebo i al cap de tres anys no es van observar diferències en les concentracions sèriques de cortisol als 30 i 60 minuts d'haver fet una estimulació amb hormona adenocorticotropa (ACTH) ni en l'excreció de cortisol lliure a l'orina de 24 h, que són marcadors de supressió de l'eix. La funció de l'eix es va avaluar a l'inici de l'estudi, als 12 i als 36 mesos. Els investigadors van concloure que els nens que van rebre una dosi baixa d'un esteroide inhalat durant períodes de fins a 3 anys, no van experimentar cap afectació de la seva capacitat per produir esteroides naturals.

39. Anònim. Omalizumab (Xolair): An anti-IgE antibody for asthma. *Med Lett Drugs Ther* 2003;45:67-69.

L'omalizumab és un anticòs monoclonal anti IgE que s'administra per via subcutània. L'FDA nord-americana el va aprovar per a pacients de més de 12 anys amb asma al·lèrgica persistent moderada o greu, amb símptomes que no es regulen prou amb corticoides inhalats. Encara que els resultats dels assaigs clínics suggereixen que prevé les exacerbacions i redueix les necessitats de corticoides, els efectes clínics no han estat tan impressionants com les reduccions de les concentracions plasmàtiques d'IgE que indueix. Ha estat avaluat fonamentalment en pacients amb proves d'al·lèrgia cutànies positives per a algun al·lèrgen. És un fàrmac car i la seva administració no és còmoda per al pacient. El principal efecte indesitjat que s'ha descrit són reaccions anafilàctiques. No se sap si, a la llarga, reduir de manera mantinguda la IgE lliure pot tenir conseqüències rellevants, com per exemple, augmentar el risc de neoplàsies.

[Ha estat recentment aprovat per l'Agència Europea del medicament (EMA) i es preveu que estigui prou comercialitzat a Espanya.]

40. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM, the SMART Study Group. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial. A comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest* 2006;129:15-26.

OBJECTIU: Comparar la seguretat de xinafoat de salmeterol o placebo afegits al tractament habitual de l'asma.

DISENY: Assaig clínic de 28 setmanes de durada, a doble cec, controlat amb placebo "i observacional" [terme confús en aquest context].

CONTEXT: Els participants van ser visitats a la consulta mèdica per al cribatge, i se'ls va donar tota la medicació de l'estudi. Es va programar un seguiment telefònic cada quatre setmanes.

PARTICIPANTS: Eren elegibles els pacients de més de 12 anys amb asma diagnosticada pel metge. Els que havien emprat estimulants β_2 d'acció prolongada van ser exclosos.

INTERVENCIONS: Salmeterol, 42 µg dos cops al dia mitjançant un inhalador amb dosis ajustades (MDI), o bé placebo, dos cops al dia, amb MDI.

MEDICIONS I RESULTATS: Després d'una anàlisi provisional en 26.355 pacients, es va aturar l'estudi "degut als resultats observats en els pacients afroamericans" i a dificultats de reclutament. Els principals resultats tal com es descriuen al resum van ser els següents:

- La freqüència de la variable principal, que era la mortalitat de causa respiratòria o esdeveniments de risc vital, va ser baixa i no va ser diferent entre salmeterol i placebo [50 comparat amb 36; risc relatiu (RR)=1,40 (IC95%, 0,91 a 2,14)].
- Es va registrar un augment petit, però significatiu, de la mortalitat de causa respiratòria [24 comparat amb 11; RR=2,16 (IC95%, 1,06-4,41)].
- També es va registrar un augment significatiu de la mortalitat per asma [13 comparat amb 3; RR=4,37 (IC95%, 1,25-15,34)].
- També es va registrar un augment significatiu de la freqüència de la variable combinada de mort per asma més esdeveniment de risc vital [37 comparat amb 22; RR=1,71 (IC95%, 1,01-2,89)] en els individus aleatoritzats a salmeterol, comparats amb els aleatoritzats a placebo.
- El desequilibri es va produir en gran part en el subgrup d'afroamericans, en el qual el risc de mort respiratòria més experiència de risc vital va ser de 4,10 [20 comparat amb 5; RR=4,10 (IC95%, 1,54-10,9)] i el risc de la variable combinada de mort per asma i experiència de risc vital va ser de 4,92 [19 comparat amb 4; RR=4,92 (IC95% CI, 1,68-14,45)].

CONCLUSIONS: Els autors conclouen que no es van registrar diferències significatives entre els tractaments sobre la variable principal en el conjunt de la població participant a l'assaig. Afegixen que es van registrar augments petits, però estadísticament significatius, en la mortalitat respiratòria i en la mortalitat per asma, així com en la incidència d'esdeveniments de risc vital en el conjunt dels tractats amb salmeterol. Les anàlisis de subgrups suggereixen que aquest risc podria ser més alt en afroamericans, comparats amb pacients de raça blanca. No se sap si aquest risc es deu a alguna raó fisiològica, a factors genèrics o a diferents comportaments que contribueixen a un pitjor pronòstic.

[Aquest assaig clínic va ser realitzat per la companyia fabricant de salmeterol als Estats Units a petició de la FDA, arrel de notificacions de casos d'asma greu i mort en pacients asmàtics que rebien tractament crònic amb salmeterol. Per tant, el seu objectiu principal va ser comprovar que el salmeterol no empitjorés el pronòstic de l'asma. En el resum de l'article no s'hi diu clarament que el pitjor pronòstic s'associa a salmeterol, no a ser afroamericà, i que les anàlisis de totes les variables indiquen un efecte deleteri del salmeterol. Els resultats d'aquest assaig clínic han estat motiu de forta controvèrsia als Estats Units, perquè la companyia patrocinadora (GSK) i la FDA han tardat molt de temps a fer-ne públics els resultats complets. Finalment, convé recordar que el mateix objecte de l'assaig –demostrar que el salmeterol no és pitjor que placebo– és gairebé surrealista.]

41. Bisgaard H, Szeffler S. Long-acting β_2 agonists and paediatric asthma. *Lancet* 2006;367:286-88.

L'FDA nord-americana ha reforçat l'advertència relativa als estimulants β_2 -adrenèrgics d'acció prolongada. Es basa en els resultats de l'assaig SMART (Nelson et al, 2006) i d'altres estudis posteriors a la comercialització, patrocinats per la companyia. En el conjunt d'aquests estudis, el risc de mort per asma o experiència d'amenaça vital associat a salmeterol va ser de gairebé el doble [1,71 (IC95%, 1,01-2,89)], risc que augmentava fins a 4,9 (IC95%, 1,68-14,45) en afroamericans.

No s'ha abordat la situació en pediatria. Dues revisions en les quals s'han analitzat els escassos estudis disponibles conclouen que no hi ha proves d'un efecte broncodilatador associat a l'ús crònic de salmeterol, ni tampoc del fet que aquests fàrmacs puguin protegir del risc d'exacerbació aguda. Els resultats més aviat suggereixen que el risc d'exacerbació està augmentat en alguns subgrups de pacients que prenen aquests fàrmacs de manera regular, fins i tot en cas que s'afegeixin corticoides. En tres assaigs en les publicacions dels quals s'informava dels ingressos hospitalaris en nens de 4 a 17 anys que prenen agonistes β_2 de manera crònica, els riscos relatius d'ingrés hospitalari entre els tractats amb aquests fàrmacs van ser de 3 a 22.

Malgrat aquests resultats, en la pràctica els nens amb asma ràpidament es passen de tractar amb corticoides inhalats a les combinacions a dosis fixes amb un estimulant β_2 d'acció prolongada. Això ha estat comprovat, per exemple, a la base de dades danesa Danish Medicines Registry). A

Dinamarca més de la meitat dels nens asmàtics que havien rebut corticoides inhalats havien passat a ser tractats amb la combinació de fluticasona + salmeterol. El mateix passa amb l'altra combinació a dosis fixes similar a aquesta (budesònida + formoterol). [Aquesta informació es pot observar en la figura acompanyant i a <http://www.medstat.dk>.]

Hi ha moltes proves del fet que els estimulants β_2 adrenèrgics d'acció prolongada produeixen broncodilatació i broncoprotecció efectives quan s'empren com a tractament únic de manera intermitent. Malgrat que aquest tractament probablement també sigui eficaç a llarg termini en algun subgrup de pacients, no hi ha proves que donin suport al seu ús com a tractament estàndard en nens amb asma que no s'alleugi prou amb corticoides.

Anàlogament, el Formulari Nacional Britànic recomana que en nens els estimulants β_2 -adrenèrgics s'utilitzin com a tractament afegit als corticoides inhalats si l'asma no s'alleuja amb broncodilatadors ocasionals de rescat, o bé corticoides inhalats a les dosis habituals de manera crònica més un estimulants β_2 inhalat de curta durada. També es diu que s'ha de suspendre l'administració dels estimulants β_2 d'acció prolongada si no hi ha resposta. Aquestes recomanacions no es basen en cap prova obtinguda en nens, sinó que són extrapolacions de resultats obtinguts en adults. A més, l'aprovació d'aquests fàrmacs per al seu ús en pediatria es basa en resultats obtinguts en adults, perquè se suposa que la malaltia és similar en adults i en nens, i que només caldran dades comparables de tipus farmacocinètic i sobre seguretat... Però l'asma no és igual en nens i adults.

En aquest article segueixen algunes consideracions sobre la manca d'assaigs clínics en nens i s'hi fa esment de la crida de l'Agència Europea del medicament (EMA) a les companyies farmacèutiques per tal que realitzin assaigs clínics en nens amb els productes que siguin susceptibles de ser emprats en pediatria.

ENDOCRINOLOGIA I METABOLISME

Destaquen els primers assaigs sobre el tractament farmacològic de l'obesitat en adolescents. També hem seleccionat alguns articles sobre noves indicacions de l'hormona del creixement i una alerta de l'Agència Espanyola del Medicament sobre usos inadequats d'aquesta hormona, per la qual ara només és d'ús hospitalari. També hem inclòs un assaig clínic amb agonistes de l'LHRH en adolescents amb talla baixa però sense pubertat precoç. Finalment, hem considerat adient incloure una revisió sobre les mucopolisacàridosis per tal de fer referència a nous tractaments substitutius amb enzims.

OBESITAT

42. Berkowitz RI, Wadden TA, Tershakovec AM, Cronquist JL. Behavior therapy and sibutramine for the treatment of adolescent obesity. A randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:1805-12.

OBJECTIU: Avaluat si l'addició de sibutramina a un programa per regular el pes a base de teràpia conductual amb intervenció de la família dona lloc a més reducció del pes.

MÈTODE: Assaig clínic a doble cec i controlat amb placebo, de 6 mesos de durada. S'hi van incloure adolescents de 13 a 17 anys amb un índex de massa corporal (IMC) d'entre 32 i 44. Es van comparar sibutramina i placebo, afegits a teràpia conductual. Al cap de 6 mesos va començar una fase d'extensió oberta on tots els participants van rebre sibutramina 6 mesos més. La variable principal va ser el percentatge de canvi de l'IMC.

RESULTATS: Van participar-hi 82 adolescents. Al cap de 6 mesos, l'IMC havia disminuït un 8,5% en els tractats amb sibutramina i un 4% en els que van rebre placebo ($p < 0,001$), el que correspon a una pèrdua mitjana de 7,8 i 3,2 kg, respectivament ($p < 0,001$). Al cap de 3 mesos, la pressió arterial sistòlica havia augmentat en els aleatoritzats a sibutramina, i havia disminuït en els del grup de placebo (diferència estadísticament significativa); també va augmentar la freqüència cardíaca en els tractats.

En la fase d'extensió oberta, els pacients que van continuar amb sibutramina van augmentar una mitjana de 0,8 kg i els que abans havien rebut placebo en van perdre 1,3 kg. Durant aquests 12

mesos, en 35 pacients es va haver de reduir la dosi de sibutramina o retirar-la, generalment pels efectes cardiovasculars.

CONCLUSIÓ: L'addició de sibutramina a un programa de teràpia conductual va produir més reducció de pes que l'addició de placebo. Els autors conclouen també que fins que no es disposi de més dades d'eficàcia i seguretat, només s'ha d'emprar en el context d'estudis experimentals.

[S'ha qüestionat la rellevància de la pèrdua de pes que es pot arribar a aconseguir. En adults s'ha observat que amb el temps la pèrdua de pes s'atura i en aquest estudi ja es veu com la magnitud és més alta en els primers sis mesos que els següents. D'altra banda, l'obesitat és un factor de risc cardiovascular; mentre s'està intentant actuar sobre un factor de risc, sembla que se'n pot empitjorar un altre, perquè la sibutramina és un simpaticomimètic indirecte amb coneguts efectes cardiovasculars. Per ara la sibutramina no està prou avaluada en adolescents. En l'abordatge de l'obesitat el paper dels medicaments és molt marginal.]

43. Yanovski JA, Yanovski SZ. Treatment of pediatric and adolescent obesity. JAMA 2003;289:1851-3. (editorial)

Comentari sobre l'assaig clínic anterior (Berkowitz et al, 2003). L'autor opina que les dades d'eficàcia i toxicitat de la sibutramina en adolescents són massa escasses per recomanar-ne l'ús. Per ara, tant amb teràpies conductuals com amb medicaments està essent molt difícil que aquests nens i adolescents perdin pes, i encara més mantenir la reducció aconseguida. Per lluitar contra l'obesitat és primordial la prevenció. L'obesitat infantil té una relació directa amb les modificacions generals de l'estil de vida, que faciliten el sedentarisme i la ingesta d'aliments rics en sucre i greixos. Les mesures sanitàries preventives no es poden basar solament en el consell a les famílies, i han d'incloure la prohibició de venda de certs aliments a les escoles i els seus voltants, la regulació de la composició dels aliments preparats, l'autoregulació de la indústria alimentària i l'educació sanitària de la població.

44. Chanoine J-P, Hampl S, Jensen C, Boldrin M, Hauptman J. Effect of orlistat on weight and body composition in obese adolescents. A randomized controlled trial. JAMA 2005;293:2873-83.

OBJECTIU: Avaluar l'eficàcia i toxicitat de l'orlistat en adolescents.

MÈTODE: Assaig clínic a doble cec i controlat amb placebo, de 54 setmanes de durada. S'hi van incloure 539 obesos d'entre 12 i 16 anys i amb un IMC ≥ 2 unitats per sobre del percentil 95. Es van comparar orlistat (120 mg 3 vegades al dia) i placebo durant un any, juntament amb una dieta hipocalòrica (30% de calories en forma de greixos), exercici i teràpia conductual. La variable principal va ser el canvi en l'IMC.

RESULTATS: Al final de l'assaig, l'IMC havia disminuït amb orlistat (0,55 respecte del basal) i augmentat amb placebo (0,31); $p=0,001$. En un 27% dels aleatoritzats a orlistat i un 16% dels aleatoritzats a placebo l'IMC va disminuir més d'un 5%. Les primeres setmanes es va observar una reducció de pes amb orlistat respecte a placebo, però al final de l'estudi el pes mitjà havia augmentat 0,53 kg amb orlistat i 3,14 kg amb placebo ($p<0,001$). Van presentar efectes indesitjats gastrointestinals lleus o moderats un 9% i un 50% dels tractats amb orlistat i un 1% i un 13% del grup placebo, respectivament.

CONCLUSIÓ: Els autors van concloure que l'orlistat combinat amb un programa de dieta, exercici i teràpia conductual va reduir més el pes que placebo, sense que en un any s'identifiquessin problemes de seguretat importants, encara que clarament els efectes indesitjats gastrointestinals van ser més freqüents.

45. Anònim. Orlistat: fractures chez des adolescents? Prescrire 2006;26:187.

L'orlistat inhibeix les lipases gastrointestinals i està comercialitzat per al tractament de l'obesitat, juntament amb una dieta hipocalòrica. El juny de 2005 es va modificar la fitxa tècnica del fàrmac a la Unió Europea, perquè una revisió detallada dels resultats de l'assaig clínic fet en adolescents obesos va revelar que s'havien produït més fractures òssies amb orlistat (6%) que amb placebo (2,8%). Atès que pel seu mecanisme d'acció redueix l'absorció de vitamines liposolubles com la vitamina D, aquest

mecanisme explicaria de manera plausible la fragilitat òssia. Als Estats Units, la fitxa tècnica del fàrmac recomana un suplement de vitamines liposolubles.

46. Anònim. Xenical approved in the US for fat teenagers. *Scrip* 2003;2912:21.

L'FDA nordamericana ha aprovat l'ús d'orlistat per a adolescents de 12 a 16 anys, i es basa en els resultats de l'assaig clínic de Chanoine e tal. A Espanya, la sibutramina i l'orlistat només estan aprovats per a adults.

47. Neira M, de Onis M. Preventing obesity: a public health priority in Spain. *Lancet* 2005;365:1386.

Els autors són de l'Agència de Seguridad Alimentaria del Ministerio de Sanidad y Consumo d'Espanya. Expliquen l'estratègia del Ministeri de Sanitat per prevenir l'obesitat. En adults, la prevalença de l'obesitat és d'un 14,5% i la de sobrepes d'un 38,5%; en nens i adolescents aquestes xifres són, respectivament, 13,9% i 26,3%. L'estratègia té quatre àrees d'actuació: famílies i comunitats, escoles, sector privat i sistema de salut. La campanya va començar el 10 de febrer de 2005.

ALTERACIONS DEL CREIXEMENT I LA PUBERTAT

48. Wilson TA, Rose SR, Cohen P, Rogol AD, Backeljauw P, Brown R, et al.; The Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee. Update of guidelines for the use of growth hormone in children: the Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee. *J Pediatr* 2003;143:415-21.

Guia per a la utilització d'hormona de creixement (GH). Les primeres indicacions en què es va autoritzar van ser el tractament del dèficit o insuficiència de GH, el retard de creixement per malaltia renal crònica i el retard de creixement per síndrome de Turner. Des de 1995 l'FDA l'ha aprovada en tres indicacions pediàtriques més: a) nens amb talla baixa per la síndrome de Prader-Willi; b) nens amb antecedent de retard de creixement intrauterí (petits per l'edat gestacional) que als 2 anys no han assolit una alçada normal, i c) nens amb talla baixa idiopàtica que estan >2,25 DE per sota de la mitjana en alçada i és improbable que la recuperin. Es resumeixen els resultats d'eficàcia, toxicitat, dosis i particularitats del seguiment dels pacients.

En la **síndrome de Prader-Willi**, assaigs clínics amb nombres reduïts de pacients, un d'ells de fins a quatre anys de durada, han mostrat que amb el tractament amb GH es modifica la composició corporal, amb disminució de la massa grassa i augment de la massa magra, a més d'un augment del creixement lineal. Les dosis emprades en aquests estudis han estat variades i cal tenir en compte que la majoria dels pacients inclosos tenien un dèficit d'hormona del creixement. Tot i que no s'ha demostrat, un dubte que queda és la possibilitat que indueixi diabetis.

En nens amb **retard del creixement intrauterí** que s'ha mantingut després del naixement, hi ha assaigs en els quals el tractament amb GH ha augmentat la velocitat del creixement i la talla. No hi ha massa informació sobre la magnitud d'aquest efecte beneficiós quan s'arriba a l'edat adulta, però en un dels assaigs clínics en adolescents es van assolir talles d'uns 2,7 cm més que amb placebo en homes i 4,2 cm més que amb placebo en dones (mitjana de 2,7 anys de tractament). Les dosis emprades en aquests estudis han estat més altes que en altres indicacions. No es va observar disminució de la tolerància a la glucosa, però novament es continua considerant un factor a vigilar.

En la tercera nova indicació, nens amb **talla baixa idiopàtica**, l'aprovació es va basar en dos assaigs clínics, un de controlat amb placebo, i un altre de dosi-resposta. En aquest darrer s'hi va documentar un augment en la talla d'adult o de l'alçada predita en l'edat adulta de 3,8 a 7,6 cm. En aquesta indicació s'insisteix en què encara hi ha molts interrogants sobre l'impacte del tractament en aquests pacients que palesen la necessitat de continuar-hi la recerca.

Entre altres possibles riscos, es destaca una alerta recent arran de la mort de set pacients amb síndrome de Prader-Willi poques setmanes després d'haver començat el tractament amb GH. Per altres fonts i sistemes de farmacovigilància se'n van identificar alguns casos més. Les morts es van relacionar amb problemes respiratoris en pacients molt obesos. Fins que no quedi clar si el tractament

hi ha contribuït (no hi ha estudis que permetin analitzar bé la història natural de la malaltia i el risc de mort), els autors recomanen molta prudència, especialment en pacients amb aquesta malaltia que siguin molt obesos i que tinguin problemes respiratoris o factors que puguin agreujar-los.

Altres indicacions en les quals s'està avaluant la GH són la fibrosi quística, sida i malaltia inflamatòria intestinal corticodependent.

49. Dattani M, Preece M. Growth hormone deficiency and related disorders: insights into causation, diagnosis, and treatment. *Lancet* 2004;363:1977-78.

Els avenços en biologia molecular han permès identificar mutacions en diversos gens associats amb el fenotipus del dèficit aïllat de GH, i de síndromes com la displàsia septoòptica. També s'ha progressat en el diagnòstic de síndromes de talla baixa (o retard del creixement) i en el seu tractament. La utilització d'hormona del creixement per al tractament d'adults amb dèficit d'aquesta i d'entitats com la síndrome de Turner, la síndrome de Prader-Willi, la restricció del creixement intrauterí i la insuficiència renal crònica, han modificat la pràctica de l'endocrinologia, si bé no s'han establert les implicacions cost-benefici d'aquestes intervencions.

50. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Riesgos del uso de hormona de crecimiento en personas sanas y paso a "uso hospitalario". Nota informativa (Ref:2005/08). <http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/Hcrecimiento.htm>

L'Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha fet una nota informativa i un canvi en el règim d'autorització de les especialitats amb hormona del creixement (GH), que han passat a ser d'ús hospitalari. Això significa que aquesta hormona només es podrà dispensar en serveis de farmàcia hospitalaris. La causa ha estat que se'n fa un ús abusiu en persones sanes amb finalitats que no estan aprovades i que poden suposar un risc per a la salut.

Les indicacions aprovades a Espanya són: a) retard del creixement degut a deficiència d'hormona del creixement; b) retard del creixement en nenes per disgenèsia gonadal (síndrome de Turner); c) retard del creixement en nens prepuberals degut a malaltia renal crònica; d) trastorn del creixement en nens nascuts petits per la seva edat gestacional amb un pes i/o longitud en el moment del naixement per sota de -2 DE, que no hagin mostrat una recuperació en el creixement als quatre anys o després; e) síndrome de Prader-Willi, i f) tractament substitutiu en adults amb dèficit marcat de GH.

Fa uns anys que se sap que joves i adults sans sense dèficit de GH l'utilitzen amb altres finalitats com, per exemple, per augmentar el rendiment físic o retardar l'envelliment. Apart que l'ús de GH en aquestes indicacions és il·lícit, pot comportar un risc d'acromegàlia. Altres possibles riscos són els relacionats amb la retenció de líquids, la hiperglucèmia o resistència a la insulina, hipotiroïdisme, hipertensió intracranial i afavoriment del desenvolupament de tumors.

51. Yanovski JA, Rose SR, Municchi G, Pescovitz OH, Hill SC, Cassorla FG, Butler GB. Treatment with a luteinizing hormone - releasing hormone agonist in adolescents with short stature. *N Engl J Med* 2003;348:908-17.

INTRODUCCIÓ I OBJECTIU: En nens amb pubertat precoç, el tractament amb agonistes de gonadotrofines (LHRH) augmenta la talla assolida a l'edat adulta. De vegades s'administra per augmentar la talla en adolescents. L'objectiu d'aquest assaig clínic va ser avaluar si realment un tractament amb agonistes de l'LHRH augmenta la talla adulta d'adolescents baixos amb pubertat no precoç.

MÈTODE: Assaig clínic controlat amb placebo. S'hi van incloure 50 adolescents (18 nois i 32 noies) amb una predicció de talla adulta baixa (mitjana de $3,3 \pm 1,2$ DE per sota de la mitjana de la població). S'hi van comparar un agonista de l'LHRH (deslorelina, $4 \mu\text{g}/\text{kg}$ en injecció subcutània cada nit) i placebo. La durada va ser $3,5 \pm 0,9$ anys amb l'agonista i $2,1 \pm 1,2$ anys amb placebo ($p < 0,001$). Els resultats es van mesurar quan l'edat òssia superava els 16 anys en les nenes i els 17 en els nens i quan la velocitat de creixement era de menys d' $1,5$ cm per any.

RESULTATS: Quaranta-set pacients (94%) van ser seguits fins que van assolir la talla adulta. En

aquell moment, els tractats amb l'agonista de l'LHRH tenien 20,5 anys de mitjana, i els tractats amb placebo tenien una edat mitjana de 18 anys ($p=0,01$). A més, eren més alts. L'anàlisi de covariància va mostrar que amb el tractament la talla augmentava 4,2 cm (IC 95% d'1,7 a 6,7) per sobre de la talla predita ($p=0,01$). En el grup tractat s'hi va assolir una talla adulta més alta, tant en nois com en noies. El principal efecte indesitjat en el grup tractat va ser una disminució de la densitat mineral òssia de la columna lumbar en el moment d'arribar a la talla adulta ($1,6\pm 1,2$ DE per sota de la mitjana de la població i $0,3\pm 1,2$ per sota de la mitjana del grup placebo; $p<0,001$).

CONCLUSIÓ: El tractament amb un agonista de l'LHRH durant 3,5 anys augmenta l'alçada adulta en adolescents amb talla molt baixa, però redueix substancialment la densitat mineral òssia. Aquest tractament no es pot aconsellar de manera habitual per augmentar la talla adulta en adolescents sense pubertat precoç.

52. Lee MM. Is treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist justified in short adolescents? *N Engl J Med* 2003;348:908-17. (editorial)

Comentari sobre l'assaig clínic anterior (Yanovski et al, 2003). Els resultats d'aquest estudi indiquen que cal ser molt prudent amb l'ús d'agonistes de l'LHRH per millorar l'alçada en adolescents, per raons ètiques, socials i econòmiques. Remarca els riscos sobre la densitat mineral òssia i les conseqüències psicològiques que pot tenir un tractament parenteral llarg, així com l'aturada de la pubertat en adolescents que, de fet, són sans.

TERÀPIA ENZIMÀTICA DE SUBSTITUCIÓ

53. Muenzer J. The mucopolysaccharidoses: A heterogeneous group of disorders with variable pediatric presentations. *J Pediatr* 2004;144(Supl 5):S27-34.

Revisió sobre els diferents tipus i subtipus de mucopolisacaridosis, denominació, criteris diagnòstics i tractaments. D'aquest últim aspecte se'n revisen els tractaments més inespecífics, el trasplantament de cèl·lules hemopoètiques i les dades d'eficàcia dels tractaments més específics i recents com són els enzims de substitució.

El de comercialització més recent és la laronidasa, indicada per a la substitució enzimàtica a llarg termini en pacients amb diagnòstic confirmat de mucopolisacaridosi 1, per tractar les manifestacions no neurològiques de la malaltia. En un estudi en 10 pacients, les infusions setmanals de laronidasa durant 52 setmanes es van seguir d'una disminució de l'excreció urinària de glicosaminoglicans i de l'hepatomegàlia, de millores en el creixement i el moviment i millora de la funció cardiovascular. En un altre assaig controlat amb placebo amb 45 pacients i una fase d'extensió oberta, s'hi van registrar canvis bioquímics similars als anteriors i millores en la funció pulmonar i la capacitat de caminar.

PSIQUIATRIA

De **psiquiatria** en destaquem novetats referents al dues patologies: el trastorn per dèficit d'atenció/hiperactivitat i a la depressió. De la primera en comentem sobretot algunes referències sobre l'eficàcia, el consum i els riscos dels estimulants, així com alguns articles sobre nous psicoestimulants que s'estan avaluant (atomoxetina, modafinil), amb la informació per ara disponible sobre els seus efectes i toxicitat. Sobre el tractament de la depressió, en comentem diverses publicacions (metaanàlisis, estudis epidemiològics, cartes, notícies i accions reguladores) sobre la relació benefici/risc dels antidepressius inhibidors selectius de la recaptació de serotonina (ISRS), i en particular sobre el risc d'ideació suïcida i la seva eficàcia en nens i adolescents.

TRASTORN PER DÈFICIT D'ATENCIÓ/HIPERACTIVITAT

54. Brown RT, Amler RW, Freeman WS, Perrin JM, Stein MT, Feldman HM, et al; American Academy of Pediatrics Committee on Quality Improvement; American Academy of Pediatrics

Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: overview of the evidence. *Pediatrics* 2005;115:e749-57.

L'Acadèmia Nord-americana de Pediatria ha publicat aquest document en el qual es revisa l'eficàcia de diferents tractaments, farmacològics o no, per al trastorn de dèficit d'atenció/hiperactivitat.

S'hi conclou que les proves disponibles permeten recomanar clarament l'ús d'estimulants per tractar els símptomes principals del dèficit d'atenció/hiperactivitat i, en menor mesura, per millorar la capacitat per desenvolupar les activitats quotidianes. La teràpia conductual té un efecte més limitat sobre aquestes variables, però combinada amb els fàrmacs sembla que pot millorar la capacitat per desenvolupar les activitats diàries i reduir la quantitat de medicament (estimulant) que es necessita. No hi ha dades comparatives sòlides que permetin determinar que algun d'aquests fàrmacs és superior als altres.

Es conclou que els psicoestimulants es recomanen com a fàrmacs de primera línia. També s'hi diu que els antidepressius tricíclics poden ser eficaços, però es recomanen només per als nens han estat refractaris a dos o més estimulants o bé han presentat efectes indesitjats intolerables.

[Els estimulants milloren els símptomes principals del trastorn per dèficit d'atenció/hiperactivitat (l'atenció i concentració, l'activitat, la distracció i la impulsivitat) i l'agressivitat associada mentre es manté el tractament, en estudis de fins a 14 mesos de seguiment. De tota manera, en alguns pacients no milloren tots els símptomes i fins i tot alguns poden empitjorar. El seu efecte sobre el rendiment acadèmic és variable, i no està tan ben demostrat que el millorin. Els antidepressius han estat menys efectius que els estimulants per millorar els símptomes, excepte la impulsivitat i hiperactivitat. L'experiència amb el seu ús en aquesta indicació és menor.]

55. MTA Cooperative Group. National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD follow-up: 24-month outcomes of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2004;113:754-61.

INTRODUCCIÓ: El *Multimodal Treatment Study* (MTA) és un assaig clínic de promoció independent que es va fer a diversos centres dels Estats Units. S'hi va comparar l'eficàcia de quatre estratègies de tractament en nens amb trastorn per dèficit d'atenció/hiperactivitat:

- tractament farmacològic intensiu (estimulants a dosis més aviat altes),
- teràpia conductual,
- combinació del tractament farmacològic i la teràpia conductual, i
- un grup atès de la manera habitual (i en el qual hi podia haver pacients que també prenguessin estimulants, però no a dosis més aviat altes com els del primer grup).

Al cap de 14 mesos, els dos grups de tractament farmacològic (sol o combinat amb teràpia conductual) havien millorat més que els que només havien rebut teràpia conductual o el tractament habitual. El tractament combinat no va ser significativament millor que els fàrmacs sols, excepte en algunes variables.

OBJECTIU: En aquest estudi es va avaluar si l'efecte documentat en l'MTA es manté 10 mesos després (als 24 mesos).

MÈTODE: Dels 579 nens inclosos a l'estudi, 540 (93%) van participar en aquest seguiment. Es van avaluar novament els símptomes i el comportament amb diverses escales.

RESULTATS: Per millorar símptomes de trastorn per dèficit d'atenció/hiperactivitat i els símptomes oposicionistes/desafiants, l'estratègia farmacològica va continuar essent millor que la teràpia conductual sola i que el tractament habitual. No es van documentar efectes beneficiosos addicionals amb el tractament combinat, comparat amb fàrmacs sols.

CONCLUSIÓ: Al cap de 24 mesos, només es mantenen alguns efectes beneficiosos simptomàtics del tractament farmacològic intensiu; aquests efectes disminueixen amb el temps.

56. Hugtenburg JG, Heerdink ER, Egberts ACG. Increased psychotropic drug consumption by

children in the Netherlands during 1995-2001 is caused by increased use of methylphenidate by boys. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60:377-79.

OBJECTIU: Avaluar els canvis en el consum de fàrmacs psicotrops en menors de 18 anys entre els anys 1995 i 2001 a Holanda.

MÈTODE: Es va determinar la prevalença anual d'ús d'antipsicòtics, benzodiazepines, antidepressius i psicoestimulants entre nens i nenes de menys de 18 anys, mitjançant la informació a partir de la "PHARMO database".

RESULTATS: La prevalença global va augmentar de l'11,1 per 1.000 el 1995 a un 22,9 per 1.000 el 2001. Aquest augment va ser atribuïble a l'increment de l'ús de psicoestimulants com el metilfenidat, el consum del qual va passar d'1,7 a 10 per 1.000 durant el període d'estudi. Per a la resta de psicotrops, l'augment va ser quasi inexistent. En el conjunt dels estudiats, l'augment del consum es va produir entre els 5 i 14 anys.

CONCLUSIÓ: Durant el període 1995-2001, el consum de psicotrops a Holanda gairebé s'ha doblat. Aquest augment es pot atribuir en gran mesura a l'ús de metilfenidat en nens d'entre 5 i 14 anys.

57. Kelsey DK, Sumner CR, Casat CD, Coury DL, Quintana H, Saylor KE, et al. Once-daily atomoxetine treatment for children with attention-deficit/hyperactivity disorder, including an assessment of evening and morning behavior: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics* 2004;114:e1-8.

OBJECTIU: Avaluar l'eficàcia de l'atomoxetina quan es dona un cop al dia (al matí) per tractar el trastorn per dèficit d'atenció/hiperactivitat, sobre els símptomes al llarg del dia i fins a l'endemà.

MÈTODE: Assaig clínic a doble cec i controlat amb placebo, de 8 setmanes de durada. S'hi van incloure 197 nens de 6 a 12 anys. La dosi inicial d'atomoxetina va ser de 0,8 mg/kg al dia, i es podia anar augmentant, segons la resposta i la tolerabilitat, fins a 1,8 mg/kg al dia (màxim 120 mg). La variable principal va ser la puntuació en una escala de 18 ítems (ADHD RS), valorada per l'investigador en una entrevista amb els pares.

RESULTATS: Un 69% dels nens inclosos complien criteris del subtipus combinat de trastorn per dèficit d'atenció/hiperactivitat, i la comorbiditat més freqüent era el trastorn amb símptomes oposicionistes/desafiants. El tractament amb atomoxetina va ser millor que el placebo per reduir els símptomes de trastorn per dèficit d'atenció/hiperactivitat des de la primera setmana i fins al final de l'estudi. La dosi mitjana d'atomoxetina al final de l'estudi va ser de 1,3 mg/kg al dia. Alguns símptomes de l'endemà també van millorar més amb atomoxetina. El efectes indesitjats van ser més freqüents amb atomoxetina que amb placebo. Els més freqüents van ser disminució de la gana, somnolència i cansament. Van interrompre el tractament per esdeveniments adversos un 4,5% del grup d'atomoxetina i un 1,6% del grup placebo.

CONCLUSIÓ: En nens de 6 a 12 anys amb trastorn per dèficit d'atenció/hiperactivitat, una dosi al dia d'atomoxetina va millorar els símptomes de manera ràpida, no només al llarg del dia sinó fins a la matinada, amb bona tolerabilitat.

58. Anònim. Europe's first non-stimulant ADHD treatment approved. *Scip* 2004;2959:22.

Es tracta de l'atomoxetina (Strattera®), desenvolupada per Lilly, i aprovada al Regne Unit. Es diu que és el primer fàrmac no amfetamínic aprovat per al tractament del dèficit d'atenció i hiperactivitat. Havia estat aprovada a Estats Units a finals de 2002, i fins ara se n'han realitzat més de cinc milions de prescripcions. Lilly va anunciar que les vendes d'Strattera® l'any 2003 van ser de 370,3 milions d'US\$, i atribueix l'èxit del fàrmac a la seva durada d'acció i al fet que no és un "producte controlat" (com el metilfenidat). Al Regne Unit costarà 54,60 lliures per envàs de 28 comprimits (a totes les dosis, que són de 10, 18, 25, 40 i 60 mg).

59. Anònim. Atomoxetine (Strattera) revisited. *Med Lett Drugs Ther* 2004;46:65.

Aquesta revisió conclou que, fins que no es disposi de més informació, l'atomoxetina s'hauria de reservar per als casos que no responen o no toleren fàrmacs com el metilfenidat, o per als pacients que no volen prendre un estimulants o els pares no volen que els seus fills en prenguin.

60. Anònim. Warning issued on rare side effect of ADHD drug. *BMJ* 2005;330:324.

L'Agència britànica de medicaments ha alertat metges i pacients que l'atomoxetina, emprada en el tractament de la síndrome per dèficit d'atenció/hiperactivitat es pot associar amb problemes hepàtics en un de cada 50.000 casos.

61. Anònim. Possible suicide risk with Strattera prompts worldwide label changes. *Scrip* 2005;3095:18.

La FDA ha obligat Lilly a incloure un requadre negre d'advertència en els envasos d'atomoxetina, en el qual s'informi del risc de pensament suïcida. En assaigs clínics s'ha registrat un augment del pensament suïcida entre els nens i adolescents que van rebre el fàrmac.

L'atomoxetina és un bloquejador presinàptic. El risc de pensament suïcida es va posar de manifest en fer una revisió més àmplia sobre l'ús de psicofàrmacs i risc de suïcidi. En 1.357 nens i adolescents que van rebre atomoxetina en assaigs clínics sobre dèficit d'atenció/síndrome hiperkinètica o enuresi nocturna, es van registrar cinc casos de pensament suïcida (0,4%) en els primers mesos de tractament amb el fàrmac, en comparació amb cap cas en els tractats amb placebo. Hi va haver un intent de suïcidi entre els tractats, però cap mort.

A la Unió Europea s'advertirà d'aquest risc en l'apartat d'advertències i precaucions especials de la fitxa tècnica. Aquesta advertència s'afegirà a una altra sobre la seva hepatotoxicitat.

Aquest era un medicament d'una importància estratègica per a Lilly, sobretot des de la disminució de les vendes de l'antipsicòtic atípic olanzapina.

62. Anònim. Abbott to withdraw Cylert. *Scrip* 2005;3041/42:25.

Abbott "està procedint a" retirar la pemolina del mercat. El fàrmac havia estat promogut per al tractament del dèficit d'atenció i hiperactivitat. La causa, però, és que arran de les informacions sobre hepatotoxicitat i l'aparició de genèrics, a Estats Units les vendes han disminuït per sota del milió d'US\$. S'han notificat almenys 21 casos d'insuficiència hepàtica, 13 dels quals mortals o que van necessitar trasplantament. L'organització de defensa dels consumidors *Public Citizen*, aquests mateixos dies, havia posat en dubte la seva seguretat.

63. Nissen SE. ADHD and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2006;354:1445-48.

Excel·lent article sobre la farmacologia, les indicacions i els efectes indesitjats de diversos fàrmacs d'estructura amfetamínica. Inclou una figura en la qual es poden apreciar les similituds estructurals entre adrenalina, noradrenalina i sis simpaticomimètics indirectes: efedrina, pseudoefedrina, fenilpropanolamina (norefedrina), metilfenidat, amfetamina i metamfetamina.

Tot seguit es reproduïxen algunes informacions rellevants contingudes en aquest article:

Quan és fumada o injectada per via intravenosa, la metamfetamina (*speed*) pot donar lloc a hipertèrmia, rabdomiòlisi, infart de miocardi, ictus i mort sobtada, efectes que són ben coneguts pels forenses de les regions d'Estats Units en les quals l'ús d'aquesta droga és freqüent.

En els anys cinquanta va començar la introducció d'aquests fàrmacs en terapèutica; el primer va ser l'estereoisòmer dextroamfetamina, que va ser comercialitzat com a supressor de la gana. Les amfetamines i els estimulants amfetamínics es van introduir en terapèutica per al tractament de la síndrome de dèficit d'atenció/hiperactivitat en els anys cinquanta, però la freqüència d'aquest diagnòstic i l'ús d'estimulants en el seu tractament s'han accelerat en els darrers anys.

En l'actualitat es calcula que als Estats Units hi ha 2,5 milions de nens que prenen estimulants per tractar la síndrome de dèficit d'atenció/hiperactivitat. Es calcula que un 10% dels nens de 10 anys als Estats Units prenen aquests fàrmacs. El diagnòstic i el tractament amb estimulants de la síndrome de dèficit d'atenció/hiperactivitat és molt menys prevalent a Europa. Encara crida més l'atenció que es calcula que en l'actualitat als Estats Units 1,5 milions d'adults prenen aquests estimulants diàriament, i que un 10% dels usuaris tenen més de 50 anys.

La malaltia dèficit d'atenció/hiperactivitat en l'adult és un fenomen descrit en època relativament recent, que ha donat lloc al creixement més gran del consum d'estimulants que s'ha observat mai.

Aquests fàrmacs augmenten la freqüència cardíaca i la pressió arterial. En un assaig controlat amb placebo, les sals mixtes d'amfetamina van augmentar la pressió arterial sistòlica en al voltant de 5 mm Hg. S'han observat efectes similars amb diferents formulacions de metilfenidat.

L'administració d'aquests fàrmacs dona lloc a un augment persistent de la freqüència cardíaca, i poden induir insuficiència cardíaca crònica en models animals amb miocardiopatia dilatada.

El suplement dietètic efedra, de vegades denominat *ma huang*, conté dos alcaloides, efedrina i el seu enantiòmer pseudoefedrina. El 31 de desembre de 2003 es va anunciar la prohibició immediata de l'efedra als Estats Units. El ministre Tommy Thompson va declarar a la premsa que era el moment d'aturar l'ús d'aquests productes. Aquesta acció va ser consecutiva a alguns casos que van tenir una àmplia difusió mediàtica, entre ells la mort d'un famós jugador de beisbol de 23 anys.

Estudis publicats van informar que les vendes de suplementes que contenien efedra constituïen menys de l'1% de totes les vendes de suplementes, però aquests productes eren causa d'un 64% dels efectes indesitjats greus de suplementes notificats als CDC.

S'han proposat mesures reguladores semblants per la fenilpropanolamina. El 22 de desembre de 2005, la FDA va publicar una nota informativa de "proposta de normativa sobre la dispensació sense recepta de productes descongestionants nasals i de control de pes". S'obria un període d'informació pública fins el 22 de març de 2006, després del qual la FDA emprendria accions normatives. Fa sis anys que un estudi de casos i controls publicat al *NEJM* informava d'un augment en 16 vegades del risc d'ictus en dones que prenen fenilpropanolamina per reduir pes.

Els documents preparats per a la recent reunió del Comitè Assessor corresponent de la FDA, del qual l'autor formava part, descriuen casos d'infart de miocardi, ictus i mort sobtada en nens i adults que prenen estimulants per al dèficit d'atenció/hiperactivitat. Aquests casos van ser obtinguts del sistema de notificació d'efectes adversos de la FDA (AERS). Els casos revisats pel comitè n'inclouïen 25 de mort sobtada en nens i adults, alguns d'ells amb signes en l'autòpsia de cardiopatia congènita no diagnosticada, com cardiomiopatia hipertròfica obstructiva. La fisiologia d'aquest procés converteix els pacients en particularment vulnerables als efectes adversos dels simpaticomimètics, perquè aquests fàrmacs augmenten la contractilitat cardíaca, i així augmenten el gradient de pressió en el flux de sortida del ventricle esquerre.

En una taula s'hi esmenten 28 casos de mort sobtada sense informació suficient per avaluar la causalitat, i 17 casos més (12 en pacients d'1 a 18 anys i 5 en més grans de 18 anys) de mort sobtada amb criteris OMS de causalitat, atribuïts a amfetamina. A més, s'hi esmenten els casos de mort sobtada atribuïts a metilfenidat: un total de 24, dels quals 8 (7 en nens i adolescents i un en un adult) complien els criteris OMS.

El comitè va revisar "molts altres casos" d'esdeveniments adversos cardiovasculars, entre els quals n'hi havia d'infart de miocardi, ictus i arítmies greus.

Es calcula que només es notifica entre un 1 i un 10% dels esdeveniments adversos greus atribuïts a fàrmacs.

Encara que el comitè va reconèixer que aquests fàrmacs poden tenir un important efecte beneficiós en alguns nens amb disfunció rellevant, es va rebutjar la idea que sigui adequat donar simpaticomimètics potents a milions de nord-americans.

64. Anònim. No black box on cardiac risks needed for ADHD drugs, US FDA panel says. *Scrip* 2006;3143:24.

En la seva reunió del passat 22 de març, el Comitè Assessor de l'FDA de Pediatria va recomanar no afegir un requadre d'advertència sobre el risc cardiovascular associat a medicaments per al tractament de la síndrome de dèficit d'atenció i hiperactivitat. Va recomanar, però, que s'inclouguin advertències sobre el risc de l'ús d'aquests fàrmacs en nens amb cardiopatia congènita.

Aquesta decisió contrasta amb la del comitè assessor sobre seguretat de fàrmacs i gestió de riscos, que el mes anterior havia votat a favor d'afegir un requadre d'advertència sobre riscos cardiovasculars (adreçat a adults).

Es va revisar un total de 38 notificacions de mort sobtada, 28 de les quals en pacients en edat pediàtrica tractats amb amfetamina o metilfenidat. També hi havia 7 notificacions de mort sobtada (3 en nens) entre usuaris d'atomoxetina.

DEPRESSIÓ - ANTIDEPRESSIUS

65. Anònim. SSRIs: suicide risk and withdrawal. *Lancet* 2003;361:1999. (editorial)

El 10 de juny l'Agència britànica de medicaments va anunciar que la paroxetina no s'ha de prescriure a menors de 18 anys. Aquest anunci es va deure als resultats d'una metaanàlisi d'assaigs clínics en menors de 18 anys en el tractament de la depressió, en un total de 1.100 pacients. La freqüència de labilitat emocional (plor, canvis d'humor, intents d'autolesió, pensament suïcida i intent de suïcidi) va ser d'un 3,2% entre els que van rebre paroxetina, comparat amb un 1,5% entre els que van rebre placebo. No es van registrar morts, i no es van observar diferències d'eficàcia en el tractament de la depressió major entre paroxetina i placebo. Un portaveu de GSK va dir que "la companyia rebutja enèrgicament qualsevol acusació d'amagar resultats o de lentitud en donar-los a conèixer".

L'any 2002 es van fer uns 4 milions de receptes de paroxetina al Regne Unit, de les quals unes 8.000 haurien estat per a menors de 18 anys. La seguretat dels ISRS ja s'havia posat en dubte abans, en relació amb la possibilitat de pensament suïcida i d'intent de suïcidi, i també en relació amb una possible síndrome d'abstinència al retirar-los.

66. Anònim. UK/Ireland contraindicate Seroxat in children. *Scrip* 2003;2858:3.

Les autoritats reguladores del Regne Unit han decidit contraindicar la paroxetina en nens. Encara que el Seroxat® (sertralina) no està aprovat per al tractament de la depressió en nens, es calcula que l'any 2002, només al Regne Unit, se'n van dispensar unes 40.000 receptes per a aquest grup d'edat, la qual cosa indicaria que hi hauria entre 7.000 i 8.000 pacients tractats. L'MCA ha traslladat el problema al Grup de Treball de Farmacovigilància del CPMP de l'EMEA.

GSK va presentar a l'MCA una metaanàlisi de nou assaigs clínics en pediatria, en la qual es va observar que hi ha un risc dues a tres vegades més alt d'ideació suïcida i comportament suïcida (com autolesions) en els tractats, en comparació amb els pacients aleatoritzats a placebo, de 3,4% amb paroxetina (25 de 738 pacients) i 1,2% amb placebo (8 de 647 pacients). No es van registrar morts. No es va observar eficàcia amb paroxetina en nens i adolescents de menys de 18 anys (en total, 1.697 pacients de 7 a 18 anys). GSK havia planificat els assaigs per obtenir l'aprovació de Seroxat® en nens. Atès que els resultats d'eficàcia van ser més favorables en el tractament del trastorn obsessiu-compulsiu pediàtric i en el de l'ansietat social, també en nens, GSK buscarà l'aprovació per aquestes dues indicacions.

GSK ja coneixia els resultats de la metaanàlisi citada a finals del 2002, "i la companyia ha estat criticada per haver retardat possiblement la presentació dels resultats a l'autoritat reguladora," encara que "se la va mantenir informada a mesura que els estudis progressaven".

67. Anònim. FDA warns against Paxil use in under 18 years olds. *Scrip* 2003;2861:23.

La FDA nord-americana ha recomanat no emprar paroxetina en nens i adolescents (menors de 18

anys). Està revisant les noves dades (sobretot la metaanàlisi d'assaigs clínics preparada per la pròpia GSK), i recorda que als Estats Units la paroxetina no està aprovada per a ser emprada en aquesta població. GSK es mostra d'acord amb la recomanació de la FDA.

- 68. Wagner KD, Ambrosini P, Rynn M, Wohlberg C, Yang R, Greenbaum MS, Childress A, Donnelly C, Deas D, for the Sertraline Pediatric Depression Study Group. Efficacy of sertraline in the treatment of children and adolescents with major depressive disorder. Two randomized controlled trials. *JAMA* 2003;290:1033-41.**

Hi ha poca informació sobre l'eficàcia dels antidepressius ISRS per al tractament de la depressió en nens i adolescents. Els autors fan dos assaigs clínics comparatius amb placebo a 53 hospitals, centres d'atenció primària i institucions acadèmiques als Estats Units, Índia, Canadà, Costa Rica i Mèxic, entre desembre de 1999 i maig de 2001.

MÈTODE: S'hi van incloure 376 nens i adolescents de 6 a 17 anys amb trastorn depressiu major de gravetat moderada (segons el DSM-IV). Van ser aleatoritzats a rebre una dosi flexible de sertralina (de 50 a 200 mg al dia) o placebo durant 10 setmanes, i es va avaluar el canvi de puntuació en l'escala validada CDRS-R de depressió en nens, així com els efectes indesitjats.

RESULTATS: Els pacients assignats al tractament amb sertralina van presentar canvis significativament més importants en les puntuacions de l'escala de valoració respecte dels tractats amb placebo ($p=0,001$). A partir d'una reducció d'un 40% en la puntuació ajustada, segons la variable de l'assaig, es va considerar que responien un 69% dels nens del grup sertralina i un 59% dels nens del grup placebo ($p=0,05$). En el resum publicat es diu que el tractament amb sertralina es va considerar, en general, ben tolerat; no obstant, un 9% dels tractats amb el fàrmac, comparat amb un 3% dels tractats amb placebo, van haver d'interrompre el tractament a causa d'efectes indesitjats. Algunes de les reaccions adverses que es van presentar amb una freqüència d'almenys un 5%, el doble que amb placebo, van ser episodis de nàusees, vòmits, diarrea, anorèxia i agitació.

CONCLUSIONS: Els autors conclouen que aquests resultats permeten suggerir que la sertralina és un tractament eficaç i ben tolerat en nens amb trastorn depressiu major.

- 69. Anònim. UK bans all SSRIs in children except for fluoxetine. *Scrip* 2003;2910:3.**

El comitè de seguretat de medicaments britànic (CSM) ha contraindicat l'ús d'antidepressius ISRS, excepte la fluoxetina, per als menors de 18 anys amb depressió major. Es calcula que al Regne Unit hi ha uns 40.000 menors de 18 anys usuaris d'ISRS. El juny ja s'havia contraindicat l'ús de paroxetina i el novembre el de venlafaxina. La limitació afecta la sertralina, fluvoxamina, citalopram y escitalopram. Lilly està fent gestions perquè s'aprovi aquesta indicació de la fluoxetina (ús pediàtric) pel procediment de reconeixement mutu. La fluvoxamina també va ser limitada perquè no hi ha assaigs en nens i, per tant, no es pot estimar la relació benefici/risc.

- 70. Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS) Team. Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression. Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS) randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:807-20.**

ANTECEDENTS: El tractament inicial dels trastorns depressius en els adolescents pot incloure teràpia cognitiva-conductual o un inhibidor selectiu de la recaptació de serotonina. De tota manera, se'n coneix poc l'eficàcia relativa o combinada.

OBJECTIU: Avaluar l'efectivitat de quatre tractaments diferents en adolescents amb depressió major.

MÈTODE: S'hi van incloure 439 pacients de 12 a 17 anys de 13 centres dels Estats Units. Van ser aleatoritzats a quatre possibles tractaments: a) fluoxetina sola (entre 10 i 40 mg al dia), b) teràpia cognitiva (TC) sola, c) fluoxetina i TC, i d) placebo. La fluoxetina i el placebo es van administrar a doble cec, però els dos grups amb TC no. Es va avaluar la puntuació en l'escala *Children's Depression Rating Scale-Revised* (CDRS-R) i, per als pacients que responien, es va fer una anàlisi dicotòmica de la millora a la puntuació de la *Clinical Global Impressions* (CGI).

RESULTATS: En comparació amb placebo, la combinació de fluoxetina i TC va produir una millora més intensa en la puntuació de la CDRS-R ($p=0,001$). Aquesta combinació va ser significativament millor que la fluoxetina sola i la TC sola. Les taxes de resposta van ser d'un 71% amb el tractament combinat, un 60,6% amb fluoxetina sola, 43,2% amb TC sola i 34,8% amb placebo. En la CGI els dos grups que van rebre fluoxetina van tenir millors resultats que el grup que va rebre només TC o placebo.

CONCLUSIÓ: De tots els tractaments avaluats, la combinació de fluoxetina i una teràpia cognitiva-conductual va oferir un millor perfil d'efectivitat, així com la millor relació benefici/risc en aquests pacients.

71. Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P, Cottrell D, Cotgrove A, Boddington E. Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet* 2004;363:1341-45.

ANTECEDENTS: Les incerteses relatives a la seguretat dels antidepressius ISRS en el tractament de la depressió en nens, així com el temor que hi pogués haver biaix de publicació, van portar els autors a comparar i contrastar els resultats publicats i no publicats sobre els riscos i beneficis d'aquests fàrmacs.

MÈTODE: Es va fer una metaanàlisi d'assaigs clínics controlats en què es comparés un ISRS amb placebo en participants de 5 a 18 anys, que haguessin estat publicats en revistes amb revisió per parells o no haguessin estat publicats però sí inclosos en una revisió del CSM britànic (els autors són del CSM). S'hi van incloure les següents variables: remissió, resposta al tractament, puntuacions de símptomes de depressió, esdeveniments adversos greus, comportament suïcida i suspensió del tractament per efectes indesitjats.

RESULTATS: Els resultats de dos assaigs publicats suggereixen que la fluoxetina té un perfil benefici/risc favorable i els resultats no publicats són compatibles amb aquesta conclusió. Els resultats d'un assaig publicat sobre paroxetina i de dos publicats sobre sertralina suggereixen un perfil benefici/risc equívoc o dèbilment positiu. No obstant, per a aquests dos fàrmacs l'addició dels resultats no publicats indica que els efectes perjudicials superen els beneficiosos. Els resultats d'assaigs no publicats amb citalopram i venlafaxina també mostren perfils benefici/risc desfavorables.

INTERPRETACIÓ: Els resultats publicats suggereixen un perfil benefici/risc favorable per a alguns ISRS; no obstant, el conjunt dels resultats publicats i no publicats indica que, excepte la fluoxetina, en el tractament de la depressió en nens o adolescents, els riscos d'aquests fàrmacs podrien ser superiors als seus efectes beneficiosos. El desenvolupament de guies de pràctica clínica i de decisió clínica en terapèutica es basa en gran mesura en els resultats de la recerca publicats en revistes amb revisió per parells. La no publicació dels assaigs, per qualsevol raó, o l'omissió de resultats importants dels assaigs publicats, pot determinar recomanacions terapèutiques errònies. Cal més obertura i transparència en relació amb tots els estudis d'intervenció.

[Els resultats relatius a la fluoxetina no són molt convinents: encara que es va observar una millora clínica en un 22% més de pacients [OR=0,78 (IC95%, 0,67-0,90)], cap de les altres variables va mostrar una significació estadística al seu favor en comparació amb placebo.]

72. Anònim. Depressing research. *Lancet* 2004;363:1335. (editorial)

Comentari sobre la metaanàlisi anterior (Whittington et al, 2004). L'autor qualifica la investigació i desenvolupament dels antidepressius ISRS com a una "història de confusió, manipulació i fracàs institucional". Malgrat que els resultats eren, en el millor dels casos, inconsistents, l'ús d'ISRS per al tractament de la depressió en la infantesa havia estat promogut per companyies farmacèutiques i clínics d'arreu del món. En una cultura mèdica global en la qual es considera que el patró d'or del tractament és la pràctica basada en proves, aquests fets constitueixen un desastre. Les metaanàlisis dels assaigs clínics publicats constitueixen la base de nombroses guies de pràctica clínica. El 2003 les vendes globals de paroxetina de GSK van arribar als 4.970 milions de US\$. La poca fiabilitat del sistema posa també seriosament en dubte la utilitat d'institucions com el NICE.

73. Anònim. Psychotherapy before drugs for depression in children, says NICE. *Scrip* 2005;3094:6.

Una nova guia de pràctica clínica del NICE recomana que els fàrmacs antidepressius no s'emprin per al tractament inicial de nens i adolescents amb depressió lleugera. Si més endavant es considera que cal prescriure antidepressius, s'han d'oferir sempre amb psicoteràpia. Entre els antidepressius, en cas que es consideri necessari el tractament farmacològic es recomana la fluoxetina com el de primera elecció.

74. Fergusson D, Doucette S, Glass K C, Shapiro S, Healy D, Hebert P, Hutton B. Association between suicide attempts and selective serotonin reuptake inhibitors: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2005;330:396.

OBJECTIU: Establir si hi ha una associació entre l'ús d'ISRS i els intents de suïcidi.

MÈTODE: Es va fer una revisió sistemàtica dels assaigs clínics comparatius entre ISRS i placebo o bé amb altres grups d'antidepressius, en qualsevol indicació. Se'n van excloure els resums, els assaigs encreuats i els assaigs amb un seguiment inferior a una setmana.

RESULTATS: Van complir els criteris d'inclusió 702 assaigs.

- Es va observar un augment significatiu del risc d'intents de suïcidi en el grup de pacients tractats amb ISRS comparat amb placebo (OR=2,28; IC95% 1,14-4,55; NNH=684).
- També es va observar un risc més alt respecte a altres antidepressius diferents dels tricíclics (OR=1,94; IC95% 1,06-3,57; NNH=239).
- En l'anàlisi agrupada d'ISRS en comparació amb tricíclics, les diferències de risc no van ser significatives (OR=0,88; IC95%, 0,54-1,42).

CONCLUSIONS: Segons els autors, aquesta revisió sistemàtica amb un total de més de 87.000 pacients inclosos, constata una associació positiva entre l'ús d'antidepressius ISRS per al tractament de la depressió i el risc de suïcidi. De tota manera, es van constatar importants defectes metodològics en els assaigs que posen en dubte la validesa interna dels resultats i que posen de manifest la necessitat de fer estudis específicament dissenyats per poder precisar millor l'existència o no d'aquesta associació.

[Convindria no perdre la perspectiva. Els assaigs clínics amb antidepressius ISRS en el tractament de la depressió es van fer per avaluar-ne l'eficàcia. Tot i que tenien "importants defectes metodològics", van servir per a què les autoritats reguladores aprovessin aquests fàrmacs per al tractament de la depressió. Després, s'han usat massivament a tot el món. Ara, uns anys després, es revisen els assaigs clínics i es veu que l'ús dels antidepressius ISRS s'associa a un increment del risc de suïcidi. Però s'afegeix immediatament que els "importants defectes metodològics" no permeten afirmar aquest increment del risc de suïcidi de manera definida. En qualsevol cas, caldria recordar que si aquests assaigs clínics, que van ser dissenyats per demostrar l'eficàcia d'aquests fàrmacs, tenen importants problemes metodològics, el que es posa en dubte és precisament l'eficàcia. Per altra banda, convé recordar que el suïcidi o l'intent de suïcidi no són un esdeveniment advers que no té res a veure amb la depressió, sinó que són precisament els esdeveniments que es pretén evitar quan es donen fàrmacs antidepressius. Per tant, aquesta metaanàlisi més aviat confirmaria la manca d'eficàcia dels antidepressius ISRS en el tractament de la depressió, i la possibilitat que, lluny de millorar-ne el curs clínic, de fet l'empitjorin.]

75. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Uso de medicamentos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y otros antidepresivos en niños y adolescentes (Actualización de las notas informativas 2004/06 y 2004/14 de junio y diciembre de 2004). (Ref:2005/09)

<http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/ISRS-abril05.htm>

Resum de les conclusions a les que va arribar el Comitè de Medicaments d'Ús Humà de l'EMEA, sobre la relació benefici/risc dels ISRS i altres antidepressius en nens i adolescents. Els antidepressius inclosos en la revisió són: citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, mianserina, mirtazapina, reboxetina i venlafaxina. Es conclou que:

- a) En els assaigs clínics controlats la ideació suïcida i l'hostilitat van ser més freqüents en adolescents tractats amb aquests antidepressius que amb placebo;
- b) aquests antidepressius no s'han d'emprar en nens i adolescents excepte en les indicacions terapèutiques específicament autoritzades amb cadascun d'ells;
- c) en els casos aïllats en què per alguna necessitat individual es decideixi emprar-los, caldrà fer un seguiment estret per tal de detectar la possible aparició de comportament suïcida, autolesió o hostilitat, especialment al principi del tractament, i
- d) ni pacient ni familiars han d'interrompre el tractament sense consultar abans al metge, degut al risc que es presentin símptomes de retirada.

La fluoxetina és l'únic antidepressiu ISRS per al qual s'ha demostrat eficàcia antidepressiva, bé que moderada, en assaigs clínics controlats. No obstant, a dia d'avui no té aprovada aquesta indicació (en població pediàtrica). En una revisió sistemàtica recent, els antidepressius tricíclics tampoc no s'han mostrat més eficaços que el placebo en el tractament de la depressió en nens i adolescents.

Es recorda també que per usar medicaments en indicacions no autoritzades, s'han de seguir els procediments legalment previstos (ús compassiu).

DERMATOLOGIA - ÈCZEMA ATÒPIC

- 76. Ashcroft DM, Dimmick P, Garside R, Stein K, Williams HC. *BMJ* 2005;330:516-22.**
http://bmj.bmjournals.com/cgi/reprint_abr/330/7490/516

OBJECTIU: Avaluat l'eficàcia i tolerabilitat del pimecròlim i del tacròlim per via tòpica en comparació amb altres tractaments per a la dermatitis atòpica.

MÈTODE: Es tracta d'una revisió sistemàtica i metaanàlisi d'assaigs clínics. S'hi van incloure 4.186 pacients procedents de 25 assaigs clínics controlats sobre el tractament de la dermatitis atòpica amb pimecròlim i tacròlim. S'hi va avaluar l'eficàcia sobre la base de la valoració global de la resposta que feien els investigadors, la que en feien els pacients, la proporció de pacients amb brots i la millora de la qualitat de vida.

RESULTATS: Tots dos fàrmacs van ser més eficaços que el placebo. El tacròlim al 0,1% va ser tan eficaç com els corticoides potents per via tòpica al cap de 3 setmanes, i més eficaç que el tractament combinat de butirat d'hidrocortisona al 0,1% (potent, emprat al tronc) juntament amb acetat d'hidrocortisona a l'1% (dèbil, per a la cara) a les 12 setmanes (NNT=6). El tacròlim al 0,1% va ser més eficaç que l'acetat d'hidrocortisona a l'1% (NNT=4). El tacròlim al 0,03% va ser més eficaç que l'acetat d'hidrocortisona a l'1% (NNT=5), però menys que el butirat d'hidrocortisona al 0,1% (NNT=8). Les comparacions directes entre tacròlim al 0,03% i tacròlim al 0,1% van afavorir de manera consistent la formulació de més concentració, però l'eficàcia va diferir de manera significativa entre les dues concentracions només després de 12 setmanes de tractament (RR=0,80; IC 95%, 0,65-0,99). El pimecròlim va ser menys eficaç que el valerat de betametasona al 0,1% (NNT=3 a les tres setmanes). L'ús de pimecròlim i tacròlim es va associar amb un augment significatiu de la cremor cutània en comparació amb els corticoides per via tòpica, però no es van observar diferències en la incidència d'infeccions cutànies entre si.

CONCLUSIÓ: Els autors conclouen que l'aplicació tòpica de pimecròlim o de tacròlim és més eficaç que el placebo en la dermatitis atòpica, però en absència d'estudis que mostrin una millor seguretat a llarg termini, qualsevol avantatge respecte dels corticoides tòpics és incerta. El tacròlim tòpic és tan eficaç com els corticoides potents en aplicació tòpica i poden ser una alternativa en tractaments prolongats en pacients amb dermatitis atòpica resistent, en àrees en les quals els efectes indesitjats dels corticoides tòpics podrien aparèixer ràpidament. En absència de comparacions amb corticoides dèbils, la necessitat de pimecròlim tòpic és incerta. Tampoc no es coneix la utilitat d'aquests tractaments en pacients que no han respost adequadament als corticoides per via tòpica.

[Aquesta metaanàlisi no resol totes les incerteses. Els resultats varien segons els fàrmacs, les seves concentracions i la sal de corticoide que va rebre el grup de control. El tacròlim al 0,03% i al 0,1% durant tres setmanes es va associar a una taxa de millora gairebé tres vegades superior a l'acetat d'hidrocortisona a l'1%. No obstant, el tacròlim al 0,03% durant tres setmanes va ser lleugerament inferior al butirat d'hidrocortisona al 0,1%, i el tacròlim al 0,1% va tenir una eficàcia equivalent al butirat d'hidrocortisona al 0,1%. Al cap de 12 setmanes, però, el tacròlim al 0,1% va ser superior a la combinació de butirat d'hidrocortisona al 0,1% (al tronc i extremitats) i acetat d'hidrocortisona a l'1% (al cap i coll). No obstant, l'aplicació de tacròlim al 0,1% només està aprovada durant un màxim de tres setmanes, i després es recomana reduir-ne la concentració al 0,03%. El pimecròlim a l'1% va ser inferior al valerat de betametasona al 0,1%. Per tant, no es pot generalitzar sobre la superioritat d'uns o altres.]

Vegeu també el *Butll Groc* 2005;18:5-6. <http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg182.05c.pdf>

77. Anònim. US black box warnings for Elidel and Protopic. *Scrip* 2005;3037:22.

S'han afegit advertències de seguretat (requadre en negre) als envasos de dos immunosupressors inhibidors de la calcineurina emprats per al tractament de l'eczema atòpic, l'Elidel® (pimecròlim en crema a l'1%) i el Protopic® (tacròlim), en crema al 0,03% i al 0,1%, en les quals s'informa del risc de càncer en nens i adults tractats amb aquests medicaments. L'advertència es basa en els resultats d'estudis en tres espècies animals que mostren una relació dosi-resposta en el risc de càncer, i en notificacions rebudes a la FDA.

L'informe de la FDA afirma que en estudis clínics els nens petits tractats amb pimecròlim van presentar una taxa més elevada d'infeccions de vies respiratòries altes, en comparació amb els que van rebre placebo. En la reunió de la FDA es va suggerir que el seu ús fora de les indicacions aprovades en menors de dos anys és el resultat de campanyes de comercialització i publicitat molt exitoses.

78. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Elidel/Rizan (pimecrolimus) y Protopic (tacrolimus) y riesgo de tumores (Actualización de la nota informativa 2005/07. (Ref:2006/03)

<http://www.agamed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/elidel-rizan-protopic.htm>

En aquesta nota informativa s'hi resumeixen les conclusions de l'EMA, un cop revisada la possible associació entre l'ús d'aquests productes amb pimecròlim i tacròlim, iniciada per avaluar la possible associació entre el seu ús i l'aparició de tumors, fonamentalment cutanis i limfomes. Es conclou que:

- a) el seu balanç benefici/risc es manté favorable, però s'han d'emprar amb una gran precaució per tal de reduir al màxim el possible risc de càncer de pell i limfoma;
- b) amb les dades per ara disponibles no es pot concloure en quina mesura el seu ús es pot associar amb els casos notificats d'aquests tipus de càncer, i s'ha sol·licitat a les companyies titulars dels productes informació addicional sobre la seva seguretat a llarg termini;
- c) el CHMP ha recomanat modificar la fitxa tècnica per informar metges i pacients sobre els riscos potencials a llarg termini, i
- d) les indicacions que s'autoritzen després d'això són les següents:
 - Elidel/Rizan® (pimecròlim): tractament en pacients a partir de 2 anys d'edat amb dermatitis atòpica lleu o moderada, quan el tractament amb corticoides per via tòpica no és aconsellable o no és possible, ja sigui per intolerància als corticoides, manca d'efecte d'aquests o aplicació sobre cara i coll, on el tractament amb corticoides tòpics pot ser inadequat.
 - Protopic® (tacròlim): tractament en adults (crema al 0,1 i al 0,03%) o nens de 2 anys d'edat o més (només la crema al 0,03%) amb dermatitis atòpica moderada o greu que no responen de manera adequada o no toleren tractaments convencionals com els corticoides tòpics.

L'Agència Espanyola afegeix que no s'han d'emprar com a tractament de primera línia en pacients amb immunodepressió ni en menors de 2 anys. S'han de donar durant períodes curts de temps i el

tractament a llarg termini ha de ser intermitent, amb les dosis mínimes necessàries. Si els símptomes no milloren o empitjoren, cal confirmar el diagnòstic i valorar altres opcions terapèutiques. Aquests tractaments només els haurien de començar metges amb experiència en el diagnòstic i el tractament de la dermatitis atòpica. Malgrat aquesta darrera recomanació, l'Agència no imposa cap limitació administrativa a la seva prescripció.

ANTITÈRMICS – ANALGÈSICS

- 79. Perrott DA, Piira T, Goodenough B, Champion GD. Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating children's pain or fever: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:521-26.**

Quin analgèsic és preferible per tractar el dolor i la febre en nens? L'objectiu d'aquesta metaanàlisi va ser avaluar l'eficàcia i la toxicitat de dosis úniques de paracetamol i d'ibuprofèn per tractar el dolor o la febre en nens.

MÈTODE: S'hi van incloure 17 assaigs clínics controlats en menors de 18 anys que rebessin paracetamol o ibuprofèn (o un tractament de control) per tractar la febre o un dolor d'intensitat moderada o severa. Es va analitzar la probabilitat de millorar el dolor més d'un 50% d'una estimació de màxima millora, així com la reducció de la febre i la freqüència d'efectes indesitjats.

RESULTATS: Les estimacions d'eficàcia a les 2-4 h després d'iniciar el tractament afavorien lleugerament, però no significativament, l'ibuprofèn (4-10 mg per kg) en comparació amb paracetamol (7-15 mg per kg) en la millora de la intensitat del dolor. Es va observar un efecte beneficiós estadísticament significatiu a favor de l'ibuprofèn en la reducció de la febre a les 2, 4 i 6 hores. Les dosis dels assaigs en què es va comparar l'efecte antipirètic van ser 5-10 mg/kg d'ibuprofèn i 10-15 mg/kg de paracetamol, sovint en dosi única. No es van observar diferències de toxicitat.

CONCLUSIÓ: Els autors conclouen que en nens, una dosi única d'ibuprofèn de 4-10 mg/kg té una eficàcia comparable a paracetamol a dosis de 7-15 mg/kg per reduir la intensitat del dolor moderat-greu. L'efecte antipirètic d'una dosi única d'ibuprofèn de 5-10 mg/kg va ser més intens que amb una dosi única de paracetamol d'entre 10 i 15 mg/kg.

[Aquests resultats d'eficàcia i toxicitat no són extrapolables a l'administració de dosis repetides.]

- 80. Sarrell EM, Wielunsky E, Cohen HA. Antipyretic treatment in young children with fever: acetaminophen, ibuprofen or both alternating in a randomized, double-blind study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:197-202.**

OBJECTIU: Comparar l'efecte antipirètic del paracetamol o l'ibuprofèn en monoteràpia amb una pauta alternada amb tots dos fàrmacs, en nens de 6 a 36 mesos.

MÈTODE: Assaig clínic a doble cec, fet en centres d'atenció primària d'Israel. S'hi van incloure 464 nens de 6 a 36 mesos d'edat, amb una temperatura rectal d'almenys 38,4°C. Van ser aleatoritzats a rebre una de les següents pautes: paracetamol (12,5 mg/kg) cada 6 hores, ibuprofèn (5 mg/kg) cada 8 h i una pauta alternant paracetamol i ibuprofèn a aquestes mateixes dosis cada 4 hores. En cadascun d'aquests tres grups, la meitat dels nens van rebre una dosi de càrrega de paracetamol (25 mg/kg) o ibuprofèn (10 mg/kg), i després el tractament assignat durant tres dies.

RESULTATS: En comparació amb els nens que rebien monoteràpia, els que van rebre dosis alternades de paracetamol i ibuprofèn van tenir registres de febre significativament més baixos, menys estrès percebut i menys recurrències de la febre. També van faltar menys temps a la guarderia i van rebre, en conjunt, menys medicació antitèrmica. Les dosis de càrrega no van modificar aquest resultat, i no es van registrar esdeveniments adversos.

CONCLUSIÓ: Els autors conclouen que una pauta de paracetamol a dosis de 12,5 mg/kg alternat cada 4 hores amb ibuprofèn a dosis de 5 mg/kg durant tres dies és més eficaç per reduir la febre que la monoteràpia amb un sol d'aquests fàrmacs.

[Alternar paracetamol amb ibuprofèn és una pràctica freqüent, però que gairebé no ha estat avaluada en assaigs clínics. Tot i que en aquest estudi va ser efectiva, cal tenir en compte que la majoria de guies, si no totes, recomanen monoteràpia amb dosis més altes (paracetamol a 15 mg/kg cada 4 h, o ibuprofèn a 10 mg/kg cada 6 hores). Els resultats serien més convincents si s'hagués comparat l'administració alterna amb monoteràpia amb dosis altes i hagués resultat més eficaç. El paracetamol es continua considerant l'antitèrmic de referència, i l'ibuprofèn és una alternativa adequada. És possible que l'elecció entre un i altre depengui més de les preferències per les formes farmacèutiques disponibles per a ús en nens a cada país.

ANTIDEPRESSIUS I EMBARÀS

81. **Sanz EJ, De-las-Cuevas C, Kiuru A, Bate A, Edwards R. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnant women and neonatal withdrawal syndrome: a database analysis. *Lancet* 2005;365:482-87.**

ANTECEDENTS I OBJECTIU: L'ús d'antidepressius ISRS s'ha associat amb símptomes d'abstinència. Es va investigar si el seu ús per de dones gestants s'associa amb símptomes d'abstinència en el nou-nat.

MÈTODE: La base de dades del Programa Internacional de Farmacovigilància de l'OMS a Uppsala conté més de tres milions de notificacions de sospites d'efectes indesitjats, procedents de més de seixanta països. El desembre de 2001 s'hi va identificar una associació entre ús de paroxetina durant la gestació i convulsions neonatals. Es va comparar aquesta associació entre ús de paroxetina per la mare i convulsions neonatals amb les d'altres fàrmacs antidepressius.

RESULTATS: El novembre de 2003 s'havien notificat 93 casos de síndrome d'abstinència neonatal en els que hi constava informació suficient per confirmar una possible relació de causalitat. D'aquests, 64 casos es van relacionar amb paroxetina, 14 amb fluoxetina, 9 amb sertralina i 7 amb citalopram.

INTERPRETACIÓ: Els autors conclouen que els ISRS, i sobretot la paroxetina, s'haurien d'emprar amb especial precaució en les dones gestants.

[Ens sembla convenient afegir que tot indica que en la pràctica els antidepressius es prescriuen més per a pacients amb tristesa que per a pacients amb veritable malaltia depressiva, i que la seva prescripció ha de ser una decisió molt meditada. Aquesta prudència és especialment necessària en relació amb la prescripció de qualsevol medicament a una dona gestant.]

NEUROLOGIA – CONVULSIONS

82. **Hirtz D, Berg A, Bettis D, Camfield C, Camfield P, Crumrine P, et al. Practice parameter: treatment of the child with a first unprovoked seizure: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2003;60:166-75.**

Fins fa poc, els nens que presentaven alguna convulsió no provocada de seguida eren tractats amb antiepilèptics. Un grup conjunt de l'Acadèmia nord-americana de Neurologia i la *Child Neurology Society* va revisar les proves de l'eficàcia d'aquesta pràctica: el risc de recurrències després d'una primera crisi, l'efecte del tractament per prevenir-les i els efectes indesitjats dels fàrmacs. Amb la informació disponible, recomanen que la decisió es prengui de manera individualitzada. S'insisteix en els següents aspectes:

- a) el tractament amb antiepilèptics no està indicat per prevenir el desenvolupament d'epilèpsia, i
- b) es pot considerar tractament amb antiepilèptics en aquelles circumstàncies en què els efectes beneficiosos de reduir el risc d'una segona crisi superin els riscos d'efectes indesitjats dels fàrmacs i de trastorns psicosocials.

[Aquestes recomanacions també les han adoptades la Societat Americana d'Epilèpsia i l'Acadèmia nord-americana de Pediatria.]

83. Anònim. Topiramate: revised prescribing information. United States of America/Canada. WHO Drug Information 2003;17:169.

El fabricant de topiramate ha modificat la informació que hi ha a la fitxa tècnica. S'hi ha inclòs informació d'efectes indesitjats identificats un cop comercialitzat, concretament sobre la possibilitat que produeixi oligohidrosi i hipertèrmia. La majoria dels casos han estat descrits en relació amb l'exposició ambiental a temperatures altes i/o a activitat intensa. Es recomana que el pacient tractat amb topiramate estigui ben hidratat si fa exercici o s'exposa a temperatures ambientals altes. També s'adverteix que es prescriu amb precaució en pacients tractats amb fàrmacs que puguin predisposar a trastorns relacionats amb la calor, com per exemple inhibidors de l'anhidrasa carbònica o fàrmacs amb efectes anticolinèrgics.

[Poc després de comercialitzar-se també es va descriure la possibilitat que produeixi miopia aguda i augment de la pressió intraocular. Els símptomes solen aparèixer al principi del tractament i els pacients descriuen una disminució ràpida de l'agudeses visual i/o dolor ocular.]

84. Mayor S. NICE gives guidance on use of new antiepileptic drugs in children. BMJ 2004;328:1093.

S'han publicat unes recomanacions del NICE (*National Institute for Clinical Excellence*) sobre l'ús de nous antiepilèptics en nens (gabapentina, lamotrigina, oxcarbazepina, tiagabina, topiramate i vigabatrina). S'aconsella emprar-los només en les indicacions en les que estan aprovats, i només si l'àcid valproic o la carbamazepina no han estat eficaços o bé no es poden emprar perquè estan contraindicats, poden interaccionar amb altres fàrmacs que prenen, no són ben tolerats o bé hi ha la possibilitat de gestació en els propers anys, en el cas de les noies. La vigabatrina es recomana com a tractament de primera línia per a la síndrome de West. Tanmateix, s'aconsella la monoteràpia sempre que sigui possible.

Aquestes recomanacions es poden consultar a: <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=ta079>

85. McIntyre J, Robertson S E, Norris E, Appleton R, Whitehouse WP, Phillips B, Martland T, Berry K, Collier J, Smith S, Choonara I. Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomised controlled trial. Lancet 2005;366:205-10.

ANTECEDENTS: En el tractament de les convulsions epilèptiques febrils i no febrils en nens s'utilitzen diazepam per via rectal o midazolam bucal. L'objectiu d'aquest estudi va ser comparar la seguretat i l'eficàcia d'aquests dos fàrmacs.

MÉTODE: Es va fer un assaig clínic multicèntric per comparar midazolam bucal amb diazepam rectal per al tractament de nens atesos a urgències d'un hospital per convulsions actives i sense accés intravenós. S'hi van incloure nens a partir de 6 mesos d'edat. La dosi va variar segons l'edat de 2,5 a 10 mg. La variable primària va ser l'efecte terapèutic: aturada de les convulsions en els 10 minuts següents a l'administració, i durant almenys 1 h, sense depressió respiratòria que requerís intervenció. L'anàlisi va ser per protocol.

RESULTATS: Es va obtenir el consentiment de 219 episodis diferents que van afectar 177 pacients. L'edat mediana en ocasió de l'episodi inicial va ser de 3 anys (IQR, 1-5). Van presentar èxit terapèutic un 56% (61 de 109) del grup de midazolam bucal, i un 27% (30 de 110) dels tractats amb diazepam rectal [diferència de percentatges de 29% (IC95%, 16%-41%)]. L'anàlisi restringida només als primers episodis va donar resultats similars. La incidència de depressió respiratòria no va mostrar diferències entre els grups (5% amb midazolam, 6% amb diazepam). Quan els resultats es van avaluar en un model de regressió logística que va incloure el centre, l'edat, el diagnòstic conegut d'epilèpsia, l'ús d'antiepilèptics, el tractament anterior i la durada de la convulsió abans del tractament, el midazolam es va mostrar més eficaç que el diazepam [OR=4,1 (IC95%, 2,2-7,6), p<0,001].

INTERPRETACIÓ: En nens que van a l'hospital per convulsions agudes, el midazolam bucal va ser més eficaç que el diazepam rectal i no es va associar amb més incidència de depressió respiratòria.

86. **Wiznitzer M. Buccal midazolam for seizures. Lancet 2005;366:182-83. (editorial)**

Comentari sobre l'assaig de McIntyre et al, 2005. L'autor revisa alguns canvis recents en les actituds terapèutiques davant les convulsions infantils. Un canvi important és que s'ha reconegut la importància d'instaurar ràpidament el tractament, de manera que s'han buscat formes farmacèutiques per a les quals no calgui un accés intravenós: via rectal, oral o sublingual. Algunes formes que s'utilitzen i amb les quals s'ha demostrat eficàcia són un gel de diazepam, o bé lorazepam o midazolam per via intranasal, sublingual o "bucal".

Les benzodiazepines són fàrmacs lipofílics que travessen fàcilment les barreres biològiques i arriben ràpidament al cervell. El diazepam rectal no sempre resulta còmode, perquè exigeix que es retiri la roba, canviar la posició del pacient i alguns pacients, els familiars o els seus cuidadors no l'accepten bé.

Els assaigs en els que han mostrat eficàcia han estat generalment d'una mida de mostra reduïda. L'assaig de McIntyre et al és el més gran que s'ha fet fins ara. Respon en positiu a la pregunta que es plantejava fa uns anys en un comentari de la revista *Lancet* sobre l'eficàcia del midazolam bucal en aquesta situació. Les dosis emprades en aquest assaig són, en el cas del midazolam una mica més altes que les que se solen recomanar, i en el cas del diazepam, lleugerament més baixes. [Tot això dóna avantatge al midazolam en la comparació].

Aquest assaig té algunes implicacions. Primer, per al tractament de les convulsions a urgències no cal esperar a disposar d'una via intravenosa. L'administració transmucosa d'una benzodiazepina es pot fer amb rapidesa i pot reduir la durada de la convulsió i la morbiditat subsegüent. Segon, atesa la seva eficàcia, seguretat i facilitat d'ús i transport, fora del servei d'urgències, l'administració transmucosa d'una benzodiazepina ha de ser un tractament d'elecció administrable per part de personal paramèdic i no mèdic. Tercer, en comparació amb el gel de diazepam, les formulacions intravenoses de midazolam (administrades per via bucal) i de diazepam (per via rectal) són relativament barates i podrien considerar-se d'elecció en països amb pocs recursos. Finalment, els resultats d'aquest assaig i d'altres suggereixen que el midazolam bucal, si està formulat adequadament, podria ser el tractament preferit a fora de l'hospital.

Però encara queden algunes preguntes:

- Cal un assaig comparatiu entre midazolam bucal i intranasal?
- Tots els nens amb una convulsió necessiten una benzodiazepina per via transmucosa?
- Es pot desenvolupar una formulació de midazolam bucal que sigui més còmoda d'administrar?
- Quina dosi en relació amb el pes de midazolam bucal és suficient per acabar amb les convulsions?
- La dosi té relació amb l'edat?

Cal recordar que les benzodiazepines per via transmucosa no aturen les convulsions en tots els nens afectats. Les paraules de Holmes l'any 1999 encara són vàlides: "Encara és important recordar que els pacients amb *status epilepticus* s'han de tractar, preferiblement, en un lloc en el qual es puguin donar fàrmacs per via intravenosa, es pugui fer un seguiment dels signes vitals i es pugui analitzar amb cura la causa de les convulsions".

87. **Ahmad S, Ellis JC, Kamwendo H, Molyneux E. Efficacy and safety of intranasal lorazepam versus intramuscular paraldehyde for protracted convulsions in children: an open randomised trial. Lancet 2006;367:1591-97.**

ANTECEDENTS I MÈTODES: Es va realitzar un assaig clínic obert al servei d'urgències pediàtriques d'un hospital terciari a Malawi.

Cent seixanta nens de més de dos mesos amb convulsions de més de 5 minuts de durada a l'ingrés van ser aleatoritzats a rebre bé lorazepam intranasal (100 µg/kg, n=80) o bé paraldehid per via intramuscular (0,2 mL/kg, n=80). La variable principal va ser si la convulsió s'aturava amb una sola

dosi de l'anticonvulsivament assignat en els 10 minuts següents a la seva administració. L'anàlisi principal es va fer per intenció de tractar. Assaig clínic número ClinicalTrials.gov NCT00116064.

RESULTATS: El lorazepam intranasal va aturar les convulsions en 10 minuts en 60 (75%) episodis tractats [risc absolut de 0,75 (IC95%, 0,64-0,84)], i el paraldehid per via intramuscular en 49 [61,3%, risc absolut de 0,61 (IC95%, 0,49-0,72)]. No es van registrar esdeveniments cardiorespiratoris clínicament importants en cap grup (IC95% per prova binomial exacta de 0 a 4,5%), i tots els nens van finalitzar la seva participació en l'assaig.

INTERPRETACIÓ: En nens amb convulsions prolongades el lorazepam per via intranasal és eficaç i segur, i és una alternativa menys invasiva que el paraldehid per via intramuscular. La facilitat del seu ús el converteix en una opció terapèutica atractiva i preferible per al tractament d'urgència de les convulsions, abans de l'arribada a l'hospital.

88. Goyal M, Wiznitzer M. Emergency management of seizures in children. *Lancet* 2006;367:1555-56. (comentari)

A moltes regions del món s'usa el paraldehid per via intramuscular per al tractament de les convulsions. Bé que és eficaç, el seu ús pot donar lloc, sobretot en nadons i en nens petits, a lesió del nervi ciàtic, pèrdua per la pell i abscessos estèrils. Una forma alternativa de tractament consisteix a administrar benzodiazepines per una via transmucosa, però no està clar quina és la via d'administració ideal.

L'absorció nasal pot ser afectada per la presència anterior de congestió nasal i per la presència de muc. L'administració bucal pot produir ennuegament, tos i aspiració, i si s'opta per aquesta via, cal usar un volum petit de medicament. Quan les dents estan apretades a conseqüència d'una convulsió tonicoclònica, la via sublingual és difícil. L'administració per via rectal és "socialment molesta", i pot ser afectada per la presència de femta o el medicament pot ser expulsat de manera gairebé immediata. Tot plegat contribueix a què encara no s'hagi determinat quina és la via ideal d'administració.

Es comenta l'assaig clínic anterior (Ahmad et al, 2006) en el qual es va comparar lorazepam intranasal (100 µg/kg) amb paraldehid intramuscular (0,2 mL/kg). Els dos fàrmacs van ser administrats després d'una convulsió d'una durada mitjana de 2 h. No es varen observar diferències significatives entre ambdues opcions. L'atomització en esprai sobre la mucosa nasal va ser fàcil i podria haver incrementat la biodisponibilitat, de manera que la possibilitat de congestió nasal no hauria de preocupar.

Malgrat que l'assaig va ser realitzat en un país pobre, on es devia tardar molt a arribar a l'hospital i a iniciar el tractament de les convulsions, i malgrat altres limitacions (per exemple, que el grup de control fos tractat amb un fàrmac que no s'usa al nostre país), els resultats suggereixen que quan la via intravenosa no és practicable, ambdós tractaments poden ser opcions vàlides.

**REGULACIÓ EUROPEA PER A LA INVESTIGACIÓ DE FÀRMACS EN NENS,
XARXES DE RECERCA I REGISTRES D'ASSAIGS CLÍNICS**

En aquest apartat s'hi afegeixen alguns articles i adreces on podeu consultar novetats i aspectes d'interès relatius a la **recerca** en pediatria: mesures reguladores i notícies sobre la creació de xarxes per a investigar en col·laboració i registres d'assaigs clínics.

89. Wong I, Sweis D, Cope J, Florence A. Paediatric medicines research in the UK: how to move forward? *Drug Saf* 2003;26:529-37.

S'han publicat diversos estudis que posen de manifest que molts fàrmacs s'utilitzen en nens sense que hagin estat aprovats en aquesta població, o bé en condicions diferents de les aprovades. El que realment preocupa, més que l'aspecte regulador, és que no s'hagin estudiat específicament en nens. Els autors d'aquest article opinen que aquesta manca de recerca es deu en gran mesura a la manca de recursos i capacitat investigadora. Proposen explorar i desenvolupar mètodes de recerca que

siguin més viables que els assaigs clínics i permetin avançar en el coneixement de la relació benefici/risca dels fàrmacs en pediatria. Fan un èmfasi especial en la realització d'estudis de cohorts prospectius i ben dissenyats, així com en la necessitat que es creïn xarxes col·laboratives per fer aquest seguiment sistematitzat de pacients.

90. Anònim. Agency issues safety guide on drugs for children. *BMJ* 2005;331:420.

L'EMA ha publicat unes recomanacions sobre farmacovigilància en nens, després que diversos estudis hagin posat de manifest que més del 50% dels fàrmacs que s'utilitzen en aquest grup d'edat no han estat prou avaluats en aquesta població. Es pot consultar a:

www.emea.eu.int/pdfs/human/phvwp/23591005en.pdf

91. Anònim. EU takes steps towards paediatric trials network. *Scrip* 2005;3061:4.

El Parlament Europeu està examinant la nova legislació reguladora dels assaigs clínics en pediatria. El text preveu que l'EMA coordini la posada en marxa d'una xarxa de recerca en pediatria a Europa. Per ara n'hi ha algunes de creades. Un projecte és el Medichildren, coordinat per un grup francès en el qual participen uns 20 metges de diversos països. El seu objectiu és facilitar l'execució d'assaigs clínics en nens, tant a fabricants com a investigadors. Dóna una importància especial als mètodes, les formulacions, la farmacologia del desenvolupament i els efectes indesitjats. També vol desenvolupar un programa de formació per a investigadors, monitors i reguladors, i oferir experts a l'EMA i a les agències nacionals de regulació.

També s'ha constituït fa poc una xarxa per assaigs en pediatria al Regne Unit, que ha entrat en contacte amb l'anterior. Ja fa un temps hi ha creada una xarxa pediàtrica alemanya, Paed-Net, coordinada per la Universitat de Mainz. Hi participen sis unitats a Colònia, Friburg, Heidelberg, Leipzig, Mainz y Münster. Ofereix estudis en pediatria ambulatoria i hospitalària, planificació, disseny i reclutament, monitorització i tramitacions.

92. De Angelis C, Drazen JM, Frizelle FA, Haugh C, Hoey J, Horton R, et al. Clinical trial registration: A statement from the international committee of medical journal editors. [consultat el 19/05/2006]. Disponible a: http://www.icmje.org/clin_trial.pdf

El setembre de 2004 el Comitè Internacional d'Editors de Publicacions Mèdiques (ICMJE) va fer públic un manifest segons el qual, per tal que un assaig clínic sigui acceptat per a publicació en alguna de les seves revistes, caldrà que abans que s'hi hagi inclòs el primer pacient l'assaig consti en algun registre públic. Entre les revistes hi ha, entre altres, *Annals of Internal Medicine*, *JAMA*, *Lancet* i *New England Journal of Medicine*. Aquesta norma s'ha d'aplicar als assaigs en els quals el reclutament de pacients comenci a partir de l'1 de juliol de 2005. Per als que s'haguessin començat abans, també es demanarà que s'hagin registrat abans de ser presentats per a publicació. No es recolza o proposa cap registre en concret, però es defineixen els criteris que ha de complir un registre per a què se'l consideri acceptable, així com la informació mínima que s'hauria d'incloure sobre cada assaig. Els criteris que s'exigeixen és que sigui accessible per via electrònica, que hi pugui accedir gratuïtament qualsevol usuari, que estigui gestionat per una organització no lucrativa i que disposi d'un sistema de validació de les dades registrades.

93. Danés Carreras I, Fuentes Camps I, Arnau de Bolós JM, Pandolfini C, Bonati M, Sammons H, Choonara I, Jacqz-Aigrain E. Un registro europeo de ensayos clínicos en niños. *An Pediatr (Barc)* 2004;60:212-14.

S'explica en què consisteix i quin objectiu té el projecte DEC-net. Es tracta d'un registre europeu d'assaigs clínics en pediatria, que té el recolzament del Cinquè Programa Marc de la Unió Europea, i que és d'accés lliure tant per als usuaris com per als professionals de la salut. Hi participen grups d'Itàlia, el Regne Unit, França i Espanya (Fundació ICF). Disposar d'un registre dels assaigs que s'estan fent o que han acabat hauria de ser útil per saber quins estudis finalment no es publiquen, per promoure la comunicació i col·laboració entre investigadors, facilitar l'accés i la inclusió de pacients als assaigs, evitar la duplicació d'estudis i fins i tot identificar necessitats terapèutiques.

94. Anònim. La proposition de Règlement européen relative aux médicaments "pédiatriques" est trop loin des besoins des enfants. *Prescrire* 2005;25:226-27.

A finals de 2004, la Comissió Europea va proposar un reglament europeu sobre els medicaments en pediatria. Segons el Col·lectiu Europa i Medicament, en el que participa activament la *Revue Prescrire*, aquesta proposició de reglament no respon prou a les necessitats dels nens. En aquest article es recullen les crítiques i contrapropostes d'aquest col·lectiu. Es conclou que cal fer una avaluació rigorosa de les necessitats reals en pediatria, per tal de poder orientar els esforços de la investigació, que ha d'implicar tant a les institucions públiques com les privades. També cal reforçar la farmacovigilància durant els assaigs clínics en nens.

La proposició de reglament i les primeres esmenes es poden consultar a:

<http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/paediatrics/index.htm>

95. Rothwell P M. External validity of randomised controlled trials: "To whom do the results of this trial apply?" *Lancet* 2005;365:82-93.

Per prendre decisions terapèutiques, metges i pacients han de tenir en compte els resultats dels principals assaigs clínics i revisions sistemàtiques. La rellevància dels seus resultats depèn de la seva validesa externa o possibilitat de generalització, és a dir, de si els resultats poden ser aplicats a un grup definit de pacients en un context determinat, i en la pràctica clínica habitual.

Entre els clínics preocupa que sovint, sobretot amb assaigs promoguts per companyies farmacèutiques, la validesa externa és escassa. Aquesta percepció ha fet que s'infrutilitzin tractaments efectius. De tota manera, investigadors, institucions finançadores, comitès ètics, indústria farmacèutica, publicacions mèdiques i autoritats reguladores solen ignorar la validesa externa, i obliguen el prescriptor a prendre decisions (difícils) no basades en proves.

Generalment no es descriuen prou els determinants de la validesa externa dels assaigs clínics i revisions sistemàtiques. En aquesta interessant revisió s'hi descriuen aquests determinats, es presenta una llista de comprovació (*checklist*) per al prescriptor, i es recomana posar més atenció a la validesa externa en el disseny i en la publicació dels assaigs clínics.