

ACTUALITZACIÓ EN FARMACOLOGIA CLÍNICA I TERAPÈUTICA

Joan-Ramon Laporte
Fundació Institut Català de Farmacologia
Universitat Autònoma de Barcelona
Hospital Vall d'Hebron
08035-Barcelona

PRIMERA PART: REFLEXIONS ENTORN A LA 5ª EDICIÓ DE L'ÍNDEX FARMACOLÒGIC I LA BONA PRESCRIPCIÓ AL LLINDAR DEL SEGLE^a

Abans de comentar els principals avenços i novetats en farmacologia clínica i terapèutica de l'any 2000, em sembla obligat fer referència a una novetat molt específicament nostra (i amb la qual em sento personalment involucrat). Em refereixo a la publicació de la 5ª edició de l'Índex Farmacològic. Des de l'edició anterior han passat vuit anys, un període certament massa llarg, durant el qual s'han produït canvis importants dels patrons del consum de medicaments a Catalunya. La nova edició és fruit de la col·laboració entre la Fundació Institut Català de Farmacologia (FICF) i la Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària (SCMFIC).

L'amic Joaquim Ramis, President de l'Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i de Balears (ACMCB), recordava recentment la vigència d'unes paraules de presentació de la 1ª edició de l'Índex Farmacològic, l'any 1980.¹ Amb el recordat Jordi Gol i altres companys, dèiem que aquesta obra era "(1) un instrument de reflexió per revisar la pràctica terapèutica; (2) una base per engegar, gestionar i enriquir programes de formació permanent; (3) una invitació a construir un sistema d'informació sobre els medicaments, i (4) un repàs d'alguns problemes que sovint passen desapercibuts en la pràctica diària (efectes indesitjats, interaccions farmacològiques, interaccions amb patologies de fons, compliment del tractament, etc.)". Aquests objectius continuen essent tant o més vigents avui.

Des de la seva 1ª edició, amb els companys de l'Institut Català de Farmacologia (ara FICF), hem procurat fer de l'Índex Farmacològic un instrument per ajudar a diferenciar el que és essencial del que és secundari, el que és efectiu del que no ho és, el que és més ben conegut del que no està tan ben estudiat. Fa uns anys, quan el consum de medicaments estava dominat per fàrmacs d'eficàcia dubtosa o de composició irracional, no era molt difícil seleccionar medicaments. Calia identificar els problemes comuns i seleccionar les modalitats de tractament segons les proves d'eficàcia procedents dels pocs assaigs clínics disponibles; sovint, s'havia de seleccionar els tractaments recomanats sobre la base de resultats d'un sol assaig clínic, i de vegades només sobre la base d'observacions anecdòtiques o incontrolades, o simplement "per sentit comú". Això ha canviat. Ara els fàrmacs més consumits, que són més moderns, tenen eficàcia contrastada en diversos assaigs clínics, i sovint fins i tot metanàlisis. La necessitat de seleccionar els tractaments és un imperatiu clínic, que ha d'ajudar a prevenir la medicalització innecessària i les interaccions farmacològiques (tan freqüents en la gent gran, que són precisament els que tenen més d'un problema clínic), i per tant no n'hi ha prou amb les proves (les "evidències") procedents d'assaigs clínics, per diversos motius:

- Cal no perdre de vista que l'objectiu de la majoria dels assaigs clínics és complir amb una exigència normativa: per registrar un medicament per a una indicació determinada, el fabricant ha de presentar proves de la seva eficàcia a les autoritats sanitàries. El seu principal objecte és avaluar medicaments i altres intervencions, i no avaluar malalts. En aquest context, quan es conclou que una intervenció terapèutica "és eficaç", es vol dir que la seva capacitat "promig" per modificar favorablement el curs d'una malaltia o d'un símptoma és superior a la del placebo, però no es garanteix eficàcia en tots els pacients ni, generalment, s'identifiquen les característiques dels que se'n beneficiaran i les dels que no se'n beneficiaran.
- Els assaigs clínics es fan en poblacions seleccionades, no necessàriament representatives dels malalts per als quals es proposa ulteriorment la intervenció que s'hi avalua: els pacients que hi participen són més joves, inclouen una proporció més alta d'homes i una proporció menor o nul·la de nens i de gent gran, tenen malalties més evolucionades, i en general presenten menys comorbiditat que els que es visiten a la pràctica habitual. La durada de les intervencions terapèutiques provades és més curta que en la pràctica habitual, i això impedeix conèixer efectes a llarg termini de tractaments crònics. Sovint els participants prenen només el fàrmac estudiat, o un nombre limitat de fàrmacs, de manera que rarament s'hi identifiquen possibles interaccions

farmacològiques.

- Nombroses intervencions sobre malalties cròniques han estat provades en poblacions diferents de la nostra, en termes d'alimentació, clima i potser constitució genètica. Així per exemple, estudis epidemiològics transnacionals -un d'ells, de gran interès, el *Seven Countries Study*-, suggereixen que la hipercolesterolèmia i la hipertensió arterial no són tan determinants del risc de cardiopatia isquèmica en poblacions mediterrànies com en les del nord d'Europa.² Atès que els assaigs clínics més convincents amb aquests fàrmacs es van fer al nord d'Europa, ¿quina traducció tenen aquests fets sobre la idoneïtat de prescriure antihipertensius o hipocolesterolemiant als nostres malalts? De moment aquesta pregunta no té una resposta massa definida. Un exemple similar és el de l'osteoporosi: la majoria dels estudis sobre la seva prevalença i contribució a la fractura de coll de fèmur, sobretot en dones, han estat fets en poblacions de països del nord, que s'alimenten de manera diferent de la nostra i estan exposades a menys irradiació ultraviolada.
- Els assaigs clínics es fan sobretot a hospitals terciaris, on els pacients i els valors de la pràctica clínica difereixen dels de l'atenció primària: als hospitals es dona més importància a la malaltia i menys al pacient, al seu entorn i a la seva comprensió i qualitat de vida. Les proves procedents d'assaigs clínics sovint fan referència a variables "dures" que són acceptables i generalment preferibles des d'un punt de vista metodològic, però que informen poc sobre el que pot ser més convenient en cada pacient.

L'allau d'"evidències" exigeix una consideració acurada de la seva traducció clínica. ¿Quina aplicació pràctica té un assaig clínic que demostrï l'eficàcia i la seguretat d'un nou antibiòtic en el tractament d'infeccions urinàries? Fins i tot en el cas que el nou antibiòtic fos marginalment més "eficaç", això no implicaria que se l'hagi de preferir sobre els altres, si es considera el risc d'aparició de resistències, el fet que a Catalunya aquestes són un problema creixent, i que en general la prudència aconsella evitar l'ús de fàrmacs nous, amb escassa experiència d'ús, sobretot en els malalts "atípics" (els quals, paradoxalment, potser són la majoria). ¿Com interpretar un assaig clínic que suggereixi que un fàrmac determinat disminueix la mortalitat en pacients amb insuficiència cardíaca? ¿Cal afegir-lo al tractament d'un pacient amb fibril·lació auricular i antecedent d'infart que ja està prenent un IECA i furosemida per a la seva insuficiència cardíaca, un anticoagulant oral per a la fibril·lació, un bloquejador β -adrenèrgic per a la prevenció secundària de la cardiopatia isquèmica, simvastatina per a la hipercolesterolèmia, i molt sovint un antidepressiu ISRS, omeprazol, sildenafil o un antiinflamatori "coxib"? Els estudis sobre aquestes situacions tan freqüents són escassos, de manera que encara que la informació sobre els medicaments creixi, manquen respostes als problemes pràctics.

Al llindar al segle XXI, encara cal recordar que el concepte de "llibertat de prescripció" és genuïnament decimonònic, de quan el metge disposava de no més de mitja dotzena de remeis d'eficàcia real i no li costava tenir un coneixement raonable de les seves accions i efectes. Actualment disposem de centenars de fàrmacs i altres mitjans terapèutics que modifiquen profundament les funcions fisiològiques, i que tenen importants efectes potencials (i un cost no menyspreable). Molts són repetitius (fàrmacs "jo també"), alguns són proposats per al tractament de malalties que apareixen i desapareixen amb els mateixos fàrmacs, i d'altres -una minoria- són veritables innovacions que, si són ben aplicades, poden produir importants efectes beneficiosos als pacients.

Per altra banda, la implantació de l'assaig clínic com a eina metodològica per a l'avaluació de les intervencions ha produït un allau d'avenços (pensem, per exemple, en les implicacions potencials de l'assaig HOPE,³ en termes de milloria simptomàtica, supervivència, disminució dels ingressos hospitalaris, efectes indesitjats, costos o estalvis econòmics, etc.).

El concepte de llibertat clínica ha de deixar pas al d'autonomia de pensament. El professional i el sistema sanitari amb autonomia de pensament són els que estan preparats per distingir el gra de la palla entre les novetats terapèutiques, i són capaços d'identificar els problemes i investigar-los, així com d'interpretar els missatges industrials en l'interès dels pacients (encara que se'ls ofereixin amb envoltoris atractius com la "medicina basada en proves" i la farmacoeconomia).

Durant llargs anys, les entitats planificadores i prestadores de serveis han demostrat que no estan gaire interessades en la formació continuada ni en la investigació sobre els pacients, i han permès que les empreses subministradores de medicaments i productes sanitaris "posin al dia" als professionals, amb les conseqüències nefastes que tot això pot tenir, en termes de medicalització innecessària, patologia iatrogènica i malbaratament. Sorprenentment, com si no s'adonessin

d'aquestes greus mancances, posen l'accent en el creixement de la despesa en salut i en la necessitat de moderar la despesa, com si les decisions clíniques depenguessin d'una inspiració màgica, com si no existís el mercat. Dificilment els prescriptors podran recórrer el camí de l'autonomia de pensament i decisió tots sols. Caldrà estimular les col·laboracions, l'intercanvi de preocupacions i experiències, en definitiva, el "treball en xarxa".

Com deia més amunt, des de la 1ª edició, l'Índex Farmacològic ha estat una proposta de selecció de medicaments i d'informació terapèutica per a l'atenció primària. La nova situació n'exigeix encara més. L'Índex serà també l'inici d'una col·laboració activa entre la FICF i la SCMFIC, per construir un sistema telemàtic d'informació sobre medicaments fiable i jerarquitzada per a la clínica, orientada als problemes, lligada a la investigació, amb garantia de confidencialitat sobre la informació privada, reunida en un sol lloc, organitzada i atractiva, fàcil de manegar, amb vincles a altres webs (PubMed, FDA, EMEA, Agència Espanyola del Medicament), que inclogui també la possibilitat de realitzar consultes sobre malalts concrets, notificar sospites de reaccions adverses a medicaments, participar en llistes temàtiques de discussió i consultar l'Índex Farmacològic *on line*, els butlletins d'informació sobre medicaments, informes sobre medicaments d'ús hospitalari o especialitzat, una base de dades de bibliografia seleccionada pel seu interès, amb més de 50.000 cites, i altres bases de dades comercials i elements per a la formació i la investigació. Volem buscar la col·laboració de l'Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i de Balears, entitats prestadores de serveis, col·legis professionals, altres institucions, societats científiques i grups que també hi vulguin participar, en les modalitats que convinguin.

Es diu que entrem en la societat informacional, aquella en la qual la informació adquireix un valor estratègic (i de mercat). Per altra banda, ens adonem que les xarxes telemàtiques no ofereixen informació, sinó meres dades. La informació són les dades que han estat organitzades i comunicades, i això costa més de trobar. La informació té un enorme valor estratègic en totes les activitats socials, però molt especialment en els sistemes d'atenció a la salut. Aquests són empreses l'activitat de les quals es basa en els coneixements (a més de l'experiència i l'actitud) dels seus professionals. Els canvis tecnològics actuals i la disposició de la societat catalana per a la seva assimilació (i no per a ser-ne assimilada) obren una perspectiva nova, completament diferent, que suposa una extraordinària oportunitat per a les nostres autoritats sanitàries per prendre la iniciativa en aquest terreny.

^aBasat en el text de la Introducció de la 5ª edició de l'Índex Farmacològic. Barcelona, Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i de Balears, 2000.

1. Ramis i Coris J. El nou Índex Farmacològic. L'Informatiu de l'ACMCB 2000;7:13.
2. van den Hoogen PCW Feskens EJM, Nagelkerke NJD, Menotti A, Nissinen A, Kromhout D, for the Seven Countries Study Research Group. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. N Engl J Med 2000;342:1-8.
3. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. N Engl J Med 2000;342:145-53.
4. Godlee F, Horton R, Smith R. Global information flow. Lancet 2000;356:1129-30.

SEGONA PART: UN PASSEIG DE LECTURA CRÍTICA DE LES NOVETATS

Tot seguit es presenta una selecció d'articles d'interès publicats durant l'any 2000. Han estat seleccionats de la base de dades SIETES de la FICF (més informació a <http://www.icf.uab.es>). Aquesta base de dades inclou cada any 5.000 a 6.000 noves cites d'interès en farmacologia clínica, terapèutica, epidemiologia i història natural de les malalties, així com sobre mètodes d'investigació clínica. A partir de juny de 2001 serà accessible per internet al web de la FICF. La base de dades SIETES, útil també per a la cooperació amb Amèrica Llatina, utilitza el castellà. Presento els resums

dels treballs tal com estan a SIETES, en castellà.

Els treballs seleccionats no pretenen ser “els millors” (bé que entre ells segur que n’hi ha molts dels millors). 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. Tot seguit se n’indiquen les temàtiques:

- En primer lloc, s’han seleccionat les cites de la primera part (excepte la del Dr Ramis, que hi ha estat comentada amb detall) (**cites 1 a 4**), seguides d’algunes reflexions sobre l’aplicabilitat dels resultats de l’assaig HOPE (**cites 5 a 9**) i una metanàlisi sobre IECA en el tractament de la insuficiència cardíaca i la disfunció ventricular (**cita 10**).
- **Cardiovascular:** una revisió sistemàtica sobre el tractament de la insuficiència cardíaca (**cita 11**), nous resultats sobre la prevenció de l’ictus en gent gran amb hipertensió sistòlica (**cita 12**) i una metanàlisi sobre els nous antiagregants IIb/IIIa en el tractament de l’infart de miocardi i la seva prevenció secundària (**cita 13**). No he inclòs les darreres metanàlisis sobre bloquejadors dels canals de calci i altres antihipertensius, perquè no aporten cap novetat substancial, en el sentit que cal continuar considerant aquests fàrmacs com menys efectius i probablement menys segurs, sobretot en pacients diabètics.
- **Pneumologia:** Tres treballs sobre el paper dels corticoides en el tractament de fons de l’asma i la forma de dosificació dels estimulants β_2 -adrenèrgics de curta durada (per ex., salbutamol) i de llarga durada (per ex., formoterol, salmeterol) (**cites 14 a 16**).
- **Reumatologia:** Una metanàlisi sobre intervencions farmacològiques en reumatologia (**cita 17**), dos treballs (un assaig clínic i una metanàlisi) sobre condroitin sulfat i glucosamina en el tractament de l’artrosi (**cites 18 i 19**), i un seguit de treballs seleccionats d’entre els molts en què s’ha parlat dels antiinflamatoris inhibidors selectius de la COX-2 (**cites 20 a 29**).
- **Neurologia:** un treball sobre el possible paper d’un nou agonista dopaminèrgic, el ropinirol, en el tractament inicial de la malaltia de Parkinson, sobretot en relació a l’aparició de discinèsies (**cita 30**).
- **Dermatologia:** una revisió sobre un problema etern: els polls (**cita 31**).
- **Medicines no ortodoxes:** una revisió sobre possibles interaccions farmacològiques entre herbes i medicaments convencionals (**cita 32**).
- **Vacunes:** una revisió sobre com adreçar els dubtes dels pares sobre la seguretat de les vacunes habituals en pediatria (**cita 33**).
- **Contracepció hormonal:** un comentari i revisió sobre els diferents estudis que han demostrat un increment del risc de malaltia tromboembòlica associat a l’ús dels contraceptius orals que contenen progestàgens anomenats de tercera generació (desogestrel, gestodèn), i el paper dels laboratoris fabricants d’aquests productes tendent a crear confusió entre ginecòlegs i altres prescriptors sobre la (falsa) seguretat d’aquests productes (**cita 34**).
- Un mite revisat? Una revisió sistemàtica de les proves de la coneguda **interacció entre metronidazol i alcohol** conclou que no n’hi ha proves (**cita 35**).
- **Corticoides i supressió suprarenal:** les tandes breus de tractament amb corticoides també produeixen supressió suprarenal (**cita 36**).
- **Prescripció a atenció primària (en general):** un estudi qualitatiu, interessant tant pels seus mètodes com pels seus resultats, sobre les incomprensions i confusions entre metge i pacient que es poden crear al voltant de la prescripció de medicaments (**cita 37**).
- **Efectes aritmogènics de fàrmacs i allargament del QTc:** en els darrers anys s’han publicat molts treballs sobre el risc d’allargament del l’interval QTc a l’ECG, que seria un marcador del risc d’arítmies ventriculars greus (torsades de pointes). Aquest problema és particularment difícil d’investigar, però un treball recent ha aplicat un mètode original per estudiar l’efecte dels antipsicòtics sobre l’allargament del QTc en malalts psiquiàtrics (**cita 38**).

- **Suplements d'estrògens després de la menopausa:** un altre assaig clínic que sembla confirmar les troballes del HERS, en el sentit que els suplements estrogènics no previndrien la cardiopatia isquèmica, com a mínim en els primers anys d'ús (**cita 39**).
 - **Informació bibliogràfica a internet:** un treball de revisió en el qual es recomanen les adreces d'internet més adequades per trobar-hi informació mèdica bibliogràfica gratuïta (**cita 40**).
 - **Farmacoepidemiologia i farmacovigilància:** De les nombroses publicacions en aquesta àrea, he seleccionat diversos treballs. En primer lloc, un treball de farmacovigilància activa en pediatria a atenció primària, fet a Itàlia (**cita 41**). En segon lloc, un exemple d'una certa forma de la medicina del futur, la medicina (o terapèutica) predictiva, basada en la farmacogenòmica: la identificació de les característiques genètiques determinants de la resposta terapèutica a la clozapina (**cita 42**). En tercer lloc, un interessant treball sobre factors determinants de la prescripció de medicaments i la despesa farmacèutica en atenció primària a Catalunya (**cita 43**). Ara que es parla de l'ús terapèutic de la marihuana, m'ha semblat interessant una revisió i metanàlisi d'estudis observacionals sobre el risc d'accidents de trànsit relacionat amb el consum de marihuana (**cita 44**). Era obligat incloure un excel·lent estudi de casos i controls sobre hemorràgia gastrointestinal en relació a l'ús de fàrmacs antiinflamatoris no esteroïdals realitzat a Aragó i La Rioja (**cita 45**). La dispèpsia no ulcerosa continua essent un dels problemes que atrau més recerca en atenció primària: he inclòs un assaig clínic sobre tractament de la dispèpsia en atenció primària en el qual es van comparar erradicació d'*Helicobacter pylori* amb endoscòpia prèvia (**cita 46**). Finalment, arrel de la publicació nord-americana que fa dos anys va suggerir que els efectes adversos dels medicaments són la quarta causa de mort als Estats Units, en el 2000 s'ha publicat una sèrie de treballs sobre efectes adversos aguts dels medicaments, ingressos hospitalaris deguts a efectes adversos de medicaments i la seva epidemiologia, fets majoritàriament a Europa, i en els quals es confirma la importància d'aquesta patologia (**cites 47 a 50**).
 - **Biotecnologia genètica:** una revisió on es descriuen els anticossos monoclonals introduïts fins ara en terapèutica (**cita 51**).
 - **Depressió:** una nova metanàlisi sobre el tractament farmacològic de la depressió (**cita 52**).
 - **Assaig clínic i mètodes d'investigació:** dos treballs en els quals es suggereix que la majoria dels assaigs clínics que es realitzen no respecten el principi ètic bàsic de la incertesa, perquè estan dissenyats per demostrar directament efectes beneficiosos (**cites 53 i 54**).
 - **Globalització:** articles sobre els efectes de la globalització sobre les polítiques de medicaments i sobre la salut pública, amb especial esment del problema de la disponibilitat d'antiretrovirals als països pobres (**cites 55 a 58**).
 - **Investigació, polítiques d'investigació i la influència de la indústria farmacèutica:** era obligat incloure alguns dels articles editorials apareguts al N Engl J Med durant l'any, sobre les relacions entre indústria farmacèutica i investigadors, i les relacions entre indústria i universitat (**cites 59 a 61**). La Dra M Angell es va acomiadar com a Directora Adjunta d'aquesta revista amb dos editorials d'interès molt especial, en els quals donava la impressió que va dir tot de coses que es va estar retenint durant anys (**cites 59 i 61**).
 - **Regulació de medicaments:** els primers anys de treball de l'Agència Europea d'Avaluació de Medicaments (EMA) han estat objecte d'un article crític, i a la vegada propositiu, per part de persones que hi han treballat durant uns anys (**cita 62**).
 - **Curiositats divertides:** un metge escocès que prescriu arengada per prevenir la cardiopatia isquèmica, un lector de publicacions mèdiques que reflexiona sobre el sentit de les publicacions mèdiques i es pregunta si es fan més per comunicar quelcom que per a inflar els currículum vitae, i una exposició d'art a Londres (**cites 63 a 65**) tanquen la selecció d'enguany.
1. van den Hoogen PCW Feskens EJM, Nagelkerke NJD, Menotti A, Nissinen A, Kromhout D, for the Seven Countries Study Research Group. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. N Engl J

Med 2000;342:1-8.

Se sabe que la hipertensión constituye un factor de riesgo de muerte por cardiopatía isquémica (CI), pero no se sabe si esta relación es diferente según la población considerada.

MÉTODOS: En seis poblaciones de diferentes regiones del mundo, se examinaron la presión arterial sistólica (PAS) y la diastólica (PAD) en relación con la mortalidad por cardiopatía isquémica (CI), con y sin ajuste por la variabilidad de la PA en cada individuo. Se midió la PA en 12.031 hombres de 40 a 59 años sin CI; durante un período de seguimiento de 25 años, 1.291 hombres fallecieron de CI.

RESULTADOS: Con valores medios de PAD de alrededor de 85 y PAS de 140, que no fueron sustancialmente diferentes de una población a otra, las tasas de mortalidad por CI durante 25 años variaron en una razón de más de 3 entre las poblaciones consideradas. Las tasas fueron altas en EUA y norte de Europa (alrededor de 70 muertes por 10.000 personas-año), y bajas en Japón y países mediterráneos del sur de Europa (de alrededor de 20 por 10.000 pacientes-año). No obstante, el incremento relativo de la mortalidad durante este período en relación a las cifras de PA fue similar en todas las regiones. El RR global no ajustado de muerte por CI fue de 1,17 (IC95%, 1,14-1,20) por cada incremento de 10 mm Hg de la PAS y de 1,13 (1,10-1,15) para cada incremento de 5 mm Hg de la PAD; el RR ajustado por la variabilidad intraindividual de la PA fue de 1,28 para la PAD y la PAS.

CONCLUSIONES: Entre las 6 poblaciones estudiadas, el aumento relativo de la mortalidad a largo plazo debida a CI para un incremento dado de la PA es similar, aunque el riesgo absoluto por el mismo nivel de PA varía sustancialmente según la población considerada. Estos hallazgos pueden tener implicaciones relativas al tratamiento antihipertensivo en cada región del mundo. Las poblaciones mediterráneas incluidas en el estudio *Seven Countries* son italianas, griegas y dálmatas, pero no hay españoles.

COMENTARI: Aquest article és de molt interès metodològic per a l'establiment de polítiques de salut. El treball distingeix el risc relatiu -igual per a totes les poblacions- del risc absolut -que varia en més de 3 vegades-. Aquesta variació de més de 3 vegades en l'impacte que la PA té sobre la mortalitat per CI es dona per una banda entre els països principals productors de fàrmacs antihipertensius (EUA, nord d'Europa, amb risc més elevat, i per tant amb més necessitat de normalitzar la PA) i els que es limiten a ser mercats passius d'aquests medicaments, sense dades epidemiològiques que informin sobre la necessitat que hi ha d'aquests tractaments i de la seva generalització, a base de programes de formació continuada, publicacions independents i una larga sèrie de publicacions i esforços que, de bona fe, reproduïxen una cultura dominant que parla de medicaments (antihipertensius, hipocolesterolemiant, antiagregants plaquetaris, etc.), però que no sap per a què els vol ni com s'han d'usar. La bibliografia mèdica i sanitària internacional està dominada pels factors de risc cardiovascular, el mercat de medicaments està dominat pels d'acció cardiovascular; els grans assaigs clínics que es publiquen estan dominats pels de patologia cardiovascular; la patologia cardiovascular és un gran mercat que mou milions, el submercat mundial de medicaments que més en mou en els darrers anys. Caldrà estar atents a una reconsideració de les "guidelines" i directrius sobre el tractament de la hipertensió a Espanya; reconsideració per exemple dels nivells a partir dels quals s'ha de començar el tractament; reconsideració de les prioritats d'investigació clínica de l'estat -principalment del FIS (*Fondo de Investigaciones Sanitarias*)-, a fi de conèixer com es comporten aquestes relacions de risc en les diferents comunitats espanyoles, entre les quals hi pot haver una variabilitat important en la dieta i en altres factors).

2. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. N Engl J Med 2000;342:145-53.

Los IECA mejoran el pronóstico en pacientes con disfunción ventricular izquierda, independientemente de que tengan o no insuficiencia cardíaca (IC). En este ensayo se evaluó el efecto del ramipril en pacientes en riesgo elevado de enfermedad cardiovascular, pero que no presentaban disfunción ventricular izquierda ni IC.

MÉTODOS: Participaron 9.297 pacientes de riesgo elevado (>54 años) con signos de enfermedad vascular o diabetes más otro factor de riesgo cardiovascular, y en los que no se había identificado una fracción de eyección ventricular baja o ICC. Fueron aleatorizados a ramipril (10 mg al día por vía oral) o placebo, y tratados durante una media de 5 años. La variable principal fue una compuesta, de IAM + ictus + mortalidad cardiovascular. El ensayo tenía un diseño factorial de 2 x 2, para evaluar ramipril y vitamina E. Los efectos de la vitamina E se presentan en otro trabajo (véase SIETES, The Heart Outcomes* n° 48903).

RESULTADOS: Entre los aleatorizados a ramipril, 651 pacientes presentaron alguno de los

elementos de la variable principal (14,0%), comparados con 826 de los tratados con placebo (17,8%). El RR fue de 0,78 (IC95%, 0,70-0,86), $p < 0,001$. El tratamiento con ramipril redujo las tasas de mortalidad cardiovascular (de 8,1% a 6,1%, $RR=0,74$, $p < 0,001$), IAM (de 12,3% a 9,9%, $RR=0,80$, $p < 0,001$), ictus (de 4,9% a 3,4%, $RR=0,68$, $p < 0,001$), mortalidad global (de 12,2% a 10,4%, $RR=0,84$, $p < 0,005$), procedimientos de revascularización (de 18,3% a 16,0%, $RR=0,85$, $p=0,002$), paro cardíaco (de 1,3% a 0,8%, $RR=0,63$, $p=0,03$), insuficiencia cardíaca (de 11,5% a 9,0%, $RR=0,77$, $p < 0,001$) y complicaciones relacionadas con la diabetes (de 7,6% a 6,4%, $RR=0,84$, $p=0,03$).

CONCLUSIONES: El ramipril reduce de manera significativa las tasas de mortalidad, IAM e ictus en una amplia variedad de pacientes de riesgo elevado que no presentan signos de fracción de eyección baja o insuficiencia cardíaca.

3. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-9.

La diabetes constituye un importante factor de riesgo cardiovascular y renal. Se examinó el efecto de ramipril sobre la prevención de acontecimientos cardiovasculares.

MÉTODOS: 3.577 personas diabéticas incluidas en el ensayo HOPE, de 55 años o más, con antecedente cardiovascular o por lo menos un factor de riesgo adicional, sin proteinuria clínica, insuficiencia cardíaca (IC) o baja fracción de eyección, y que no estuvieran tomando un IECA, fueron aleatorizadas a ramipril (10 mg al día) o placebo, y a vitamina E o placebo, en un diseño factorial de 2 x 2. La variable principal fue una combinada de IAM + ictus + muerte de causa cardiovascular. En un subestudio la nefropatía clínicamente manifiesta fue también variable principal.

RESULTADOS: El ensayo fue detenido 6 meses antes de su finalización prevista, tras 4,5 años de seguimiento, por el comité independiente de seguridad y seguimiento, porque se registró un efecto beneficioso consistente de ramipril, el cual disminuyó el riesgo de la variable principal en un 25% (IC95%, 12%-36%, $p=0,0004$), de IAM en un 22% (6%-36%), de ictus en un 33% (10%-50%), de muerte cardiovascular en un 37% (21%-51%) y la mortalidad total en un 24% (8%-37%). La tasa de revascularización disminuyó en un 17% (2%-30%) y la de nefropatía clínica en un 24% (3%-40%, $p=0,027$). Tras ajustar por las disminuciones de la PAD (1,0 mm Hg) y la PAS (2,4 mm Hg), el riesgo de la variable combinada resultaba todavía disminuido por el ramipril en un 25% (12%-36%, $p=0,0004$).

CONCLUSIONES: El ramipril previno acontecimientos cardiovasculares y el desarrollo de nefropatía clínica en pacientes diabéticos. El efecto beneficioso cardiovascular fue mayor que el atribuible a la disminución de la presión arterial. Este tratamiento es vasculoprotector y renoprotector en pacientes con diabetes.

4. Godlee F, Horton R, Smith R. Global information flow. *Lancet* 2000;356:1129-30 y *BMJ* 2000;321:776-7 (editorial publicado simultáneamente en ambas revistas).

¿El flujo de información podría ser uno de los factores más importantes para mejorar la salud y el desarrollo en países con recursos limitados? Las organizaciones para el desarrollo no parecen creerlo así. Durante largos años, han concentrado sus esfuerzos en proyectos de infraestructuras, y han incrementado el número de trabajadores en salud y de centros, así como de programas para la erradicación de enfermedades transmisibles.

Pero ahora nos encontramos en la era de la información, y comprendemos mejor su importancia. La reciente Asamblea del Milenio de la ONU insistía en ello en su Declaración sobre el derecho de acceso a la información y la comunicación. La información está en la base de la enseñanza, la investigación y los debates que hacen avanzar a un país. El acceso a la información es esencial para conocer y comprender las deficiencias actuales, construir visiones de un mejor futuro, desarrollar maneras prácticas de alcanzar estas visiones, y educar e inspirar a los que deben construir el futuro. La información capacita...

La desigualdad en la tasa de digitalización de redes constituye la mayor desigualdad global actual, más que las relativas a la salud o la renta. La información médica electrónica, tan accesible y difundida en los países desarrollados, no ha llegado a muchos lugares, en donde la única información disponible son algunos libros de texto anticuados. Y sin embargo las desigualdades podrían estrecharse, o incluso desaparecer, porque siempre será caro y lento enviar libros y revistas en papel, pero enviar versiones electrónicas es rápido, sencillo y casi carente de coste, si se tiene acceso a una conexión...

El Bmj.com seguirá siendo gratuito para los usuarios de los países en desarrollo, independientemente de lo que ocurra en los desarrollados, y las ediciones electrónicas del grupo *BMJ Publishing y Clinical*

Evidence serán suministradas gratuitamente a los que las soliciten desde países definidos como pobres según el índice de desarrollo de las Naciones Unidas. Para mayor información, llamar a la línea de información de Naciones Unidas 001 212 415 4000, o bien enviar un correo electrónico a publications@un.org. El acceso a los artículos originales de investigación contenidos en BioMed Central (<http://www.biomedcentral.com>) es gratuito para todo el mundo. Dicen los editorialistas que "los editores comerciales como Academic Press, Blackwell Science y Reed-Elsevier (editor de The Lancet), también deberían jugar su parte... Urgimos a todos los editores a unirse a esta iniciativa... El flujo de información no debería ir sólo en un sentido. La aparición de PubMed Central, BioMed Central y los servidores electrónicos de Lancet y BMJ facilitan a las personas de cualquier país poder mostrar su investigación al resto del mundo. BioMed Central también ofrece apoyo técnico gratuito y hospedaje a personas que desean iniciar nuevas publicaciones electrónicas, o trasladar publicaciones actuales a internet...

La ecología de la información se modificará de manera espectacular en los próximos 20 años, en direcciones que ahora no podemos prever completamente.

5. Mayor S. ACE inhibitor reduces cardiovascular events by 22%. BMJ 1999;319:661.

Añadir un IECA al tratamiento habitual de los pacientes con riesgo elevado de acontecimientos adversos cardiovasculares reduce el riesgo de muerte cardiovascular, IAM no mortal e ictus en casi una cuarta parte, según los resultados del ensayo HOPE. El Prof Sleight opina que los hallazgos "sugieren que la importante reducción de los acontecimientos cardiovasculares se debe a algo que no es el efecto hipotensor de los IECA", y el Prof Victor Dzau comentó que "el efecto beneficioso se debe a un mecanismo directo de acción en el interior de la pared vascular. La reducción de los niveles elevados de angiotensina II, que activan moléculas proinflamatorias y facilitan la ruptura de la placa, rompería el círculo vicioso de la arteriosclerosis".

6. Francis GS. ACE inhibitors in cardiovascular disease. N Engl J Med 2000;342:201-2.

Consecuencias del ensayo HOPE: Los resultados del ensayo HOPE son notables, tanto por la magnitud del efecto conseguido (reducción de 22% en la variable principal), como por la amplia gama de pacientes en los que se demostró efecto beneficioso. La reducción de acontecimientos cardiovasculares comenzó ya en el primer año de tratamiento y persistió hasta el final del ensayo. El ramipril a una dosis de 10 mg al día fue bien tolerado, y un 78,8% de los pacientes lo seguían tomando en la visita final. El ramipril pareció ejercer efectos beneficiosos sobre los vasos y sobre el miocardio. Durante muchos años se ha puesto énfasis pedagógico en las funciones endocrinas del sistema renina-angiotensina-aldosterona, como la retención de agua y sodio, la vasoconstricción, la liberación de aldosterona y la sed. Se creía que el sistema era activado como respuesta a una disminución del volumen intravascular o a una perfusión insuficiente, como mecanismo para mantener un flujo suficiente de sangre. En la actualidad se sabe que la renina, la angiotensina y la aldosterona circulantes actúan junto con otro mecanismo molecular de señales en el que también participa la angiotensina II. Este péptido simple tiene sin duda una función biológica más primitiva que la restauración de la integridad circulatoria. Probablemente ejerza una respuesta adaptativa o reparadora de la lesión hística. Algunas de las características de este proceso reparativo en el que también intervienen la angiotensina II y la aldosterona han resultado ser "malas" adaptaciones a largo plazo, porque contribuyen al incremento de las resistencias periféricas, la congestión circulatoria, la fibrosis e hipertrofia miocárdicas, la disfunción endotelial, la rotura de placas y la reducción de la fibrinólisis. La idea de que la inhibición del eje renina-angiotensina-aldosterona podría prevenir acontecimientos cardiovasculares no es nueva, y había sido anteriormente formulada desde las filas de la bioquímica, la fisiología, la farmacología, la cardiología clínica y la biología molecular.

Interacción IECA-ácido acetilsalicílico (AAS): Subsisten dudas sobre la interacción entre IECA y ácido acetilsalicílico (AAS). En el ensayo HOPE un 76% de los pacientes estaban recibiendo AAS u otro antiagregante plaquetario, por lo que se puede decir que el efecto beneficioso se produjo en su mayor parte en "el contexto del AAS".

¿Ramipril equivale a otros IECA? También subsiste la duda de si el efecto observado en el ensayo HOPE es específico de ramipril o es de clase de los IECA; el editorialista dice que no se puede suponer que ocurriría lo mismo con otro IECA a "otra" dosis (probablemente no existiría diferencia entre uno y otro IECA, pero la dosis de ramipril usada en el ensayo HOPE era muy baja -y fue en consecuencia muy bien tolerada-, y es difícil/imposible predecir cuál es la dosis de otros IECA equivalente a los 10 mg de ramipril por vía oral).

7. Chaturvedi N. HOPE and extension of the indications for ACE inhibitors? Lancet 2000;355:246-7.

En el ensayo HOPE participaron más de 9.000 hombres y mujeres con riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular (definida como historia de acontecimiento cardiovascular o signos/síntomas de enfermedad, como por ej. angina; también se incluyó a personas con diabetes más otro factor de riesgo, aunque no tuvieran signos o síntomas de cardiopatía). (Los factores de riesgo que fueron considerados junto con la diabetes fueron los siguientes: PAS>160 mm Hg, PAD>90 mm Hg, ambas, recibir tratamiento antihipertensivo, hipercolesterolemia, reducción de HDL, hábito de fumar, y microalbuminuria). Se compararon ramipril y placebo. El ensayo fue detenido de manera precoz según criterios preestablecidos, porque el ramipril redujo en un 22% una variable compuesta de IAM + ictus + muerte cardiovascular. Al mismo tiempo, se alcanzó alta significación estadística en otras variables, como prevención del IAM y de revascularizaciones, insuficiencia cardíaca (IC), paro cardíaco y empeoramiento de la angina. La reducción de la presión arterial fue sólo de unos 2 mm Hg, lo que sugiere la contribución de otros mecanismos al efecto beneficioso global, como la acumulación de bradiquinina (el autor afirma que las diferencias observadas no se pueden explicar sólo por esta causa, y el argumento que aporta es que los antagonistas de la angiotensina II no incrementan las concentraciones de bradiquinina a pesar de que tienen efectos similares a los de los IECA sobre la nefropatía hipertensiva; no es un argumento demasiado convincente). Los resultados del HOPE tienen importantes implicaciones, porque los IECA ya no sólo estarían indicados en pacientes que han padecido un IAM o con IC, sino prácticamente en todos los pacientes con una historia de enfermedad cardiovascular. Aunque los investigadores no presentaron los datos correspondientes, hacen notar que los pacientes del ensayo HOPE ya recibían tratamiento máximo de sus principales factores de riesgo, entre ellos la hipertensión; dado que el efecto observado de ramipril es adicional al del tratamiento antihipertensivo, se plantea la duda de si los IECA deberían ser recomendados además del tratamiento antihipertensivo convencional, o en lugar de él. Los resultados del ensayo HOPE no pueden dar una respuesta inequívoca a esta pregunta.

DIABETES: Además de ser incluidos en el análisis global de los resultados del ensayo HOPE, los pacientes con diabetes fueron también analizados como grupo aparte. Los pacientes diabéticos sin antecedente de cardiopatía isquémica (CI) presentan una mortalidad por CI similar a la de los pacientes no diabéticos sin antecedente. En el ensayo HOPE el ramipril redujo en un 25% la incidencia de la variable cardiovascular compuesta en los pacientes diabéticos; también redujo el riesgo de nefropatía en un 16%, y el de tratamiento con láser en un 22% (aunque esta última reducción no fue estadísticamente significativa).

IMPLICACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN: Un 60% de los pacientes incluidos eran hipertensos; la proporción sería todavía mayor si se aplicara el concepto de hipertensión de las directrices de la JNC-VI norteamericana (conseguir una PA de 130/85 mm Hg). El autor considera que los pacientes con cifras de PA superiores a éstas deberían ser tratados con IECA (en plural y sin concretar fármaco ni dosis) como fármacos de primera elección. El autor afirma que subsiste la duda de si el tratamiento con ramipril estaría indicado también en un diabético fumador sin antecedente de enfermedad cardiovascular, o en un diabético con hipercolesterolemia. En cualquier caso, reconoce que los análisis de subgrupos no revelaron grandes diferencias entre subgrupos. El ensayo HOPE no responde a la pregunta de si los IECA son mejores antihipertensivos que otros fármacos, y esta pregunta sólo será respondida por los resultados del ensayo ALLHAT, actualmente en curso. Ahora es necesario examinar el impacto del tratamiento antihipertensivo en los pacientes diabéticos sin enfermedad cardiovascular, que muestran mayor vulnerabilidad y mortalidad prematura.

COMENTARI: És curiós com molts editorialistes reaccionen davant el HOPE proposant una ampliació dels criteris de tractament de la hipertensió, o simplement la necessitat de disminuir les xifres de pressió arterial, encara que siguin "normals". ¿Quines són les xifres de pressió arterial a partir de les quals s'ha d'iniciar tractament farmacològic? Per altra banda, no hi ha referències a la dosi de ramipril, que en l'assaig HOPE va ser molt baixa, i es va associar a una baixa incidència d'efectes indesitjats; en l'article hi ha també indefinició sobre l'especificitat de l'efecte del ramipril: ¿és de grup dels IECA?

8. MacMahon,S; Neal,B. Differences between blood-pressure-lowering drugs. Lancet 2000; 356:352-3.

Hasta hace poco, la demostración de un efecto beneficioso de los antihipertensivos sobre el riesgo cardiovascular procedía casi exclusivamente de ensayos clínicos con diuréticos o con bloqueadores β -adrenérgicos (β BA). En conjunto, estos ensayos mostraban reducciones de los riesgos de ictus

(38%), infarto de miocardio (IAM) (16%) e insuficiencia cardíaca (IC) (40%). "Recientemente, se ha observado una reducción del riesgo de ictus en un ensayo controlado con placebo de un tratamiento basado en un bloqueador de los canales de calcio (BCCa)..." (se trata del ensayo SYST-EUR, y el autor no advierte que fue sólo en hipertensión sistólica ni de otras graves limitaciones del ensayo). También se ha documentado el efecto beneficioso de los IECA en un grupo de individuos de riesgo elevado, de los que una parte importante eran hipertensos (y cita el ensayo **HOPE**, sin mención de fármaco ni de dosis). No obstante, no se sabe con certeza si hay diferencias importantes en la magnitud del efecto beneficioso. Las pautas basadas en diuréticos han sido comparadas con pautas basadas en B β A en cuatro ensayos clínicos, y aunque no se han observado diferencias consistentes, sus resultados (incluso los de metanálisis) no permiten excluir diferencias moderadas entre ellos. Los informes iniciales de los grandes ensayos clínicos comparativos en marcha comienzan a poner de manifiesto algunas diferencias. En el **ALLHAT** se observó que el tratamiento con un bloqueador α -adrenérgico (doxazosina) era menos eficaz que el diurético en prevenir la IC, y además se registró un incremento marginalmente significativo de la tasa de ictus entre los tratados con doxazosina. El ensayo **STOP-2** mostró cierta tendencia a un mayor riesgo de IAM y de IC con un BCCa comparado con un IECA, pero no se observaron diferencias claras entre estos dos tratamientos y otro (de control) basado en diuréticos y B β A. En el ensayo **CAPP** (*Captopril Prevention Project*), el riesgo de ictus fue ligeramente más elevado con IECA que con diuréticos o B β A, pero la presión arterial fue algo más elevada entre los pacientes asignados al IECA, lo que quizá explique este mayor riesgo de ictus en este grupo. Dos trabajos publicados en este mismo número (Hansson et al, SIETES n° 52099, y Brown et al SIETES n° 52100), el **INSIGHT** (nifedipina GITS) y el **NORDIL** (diltiacem) compararon BCCa con diuréticos o B β A; en ninguno de ellos se encontraron pruebas claras de alguna diferencia en las frecuencias de variables preespecificadas, pero en ambos se observaron algunas diferencias en variables específicas. En el NORDIL se apreció una tasa más baja (de significación marginal) de ictus asociada a diltiacem (a pesar de que reducía menos la presión arterial), pero no en el INSIGHT. En éste se observó un exceso significativo marginal de IC con nifedipina, que no fue observado en el ensayo NORDIL. En el ensayo INSIGHT se registró una tasa de IAM más alta con nifedipina, pero en ninguno de los dos se observaron grandes diferencias en las tasas de cardiopatía isquémica. Hay que tener en cuenta que en el ensayo INSIGHT un 40% de los pacientes abandonó el tratamiento con nifedipina y un tercio abandonó el tratamiento con diuréticos. En el ensayo NORDIL se retiraron un 23% de los tratados con diltiacem y un 7% de los tratados con diurético o B β A. Estas tasas de retiradas son parecidas a las observadas en ensayos recientes sobre antihipertensivos (en el STOP-2 se retiraron 34% a 39%). De momento, la única diferencia bien demostrada es el mayor riesgo de IC asociado a doxazosina en el ALLHAT; las demás diferencias descritas hasta ahora han sido de significación estadística marginal o no mostraron consistencia entre estudios o entre variables relacionadas. Es posible que existan diferencias proporcionales moderadas (de 10% a 15%) en el efecto de los diferentes antihipertensivos sobre cada variable; esto puede ser importante, sobre todo para los pacientes con factores predisponentes. No obstante, detectar estas diferencias requiere un número elevado de pacientes en ensayos clínicos: la demostración fiable de una diferencia de 15% en el riesgo de IAM requiere datos de ensayos en los que se registren por lo menos 1.000 casos de IAM. Se espera que un metaanálisis colaborativo iniciado por los investigadores de 35 ensayos con BCCa, IECA, antagonistas de la angiotensina, diuréticos y B β A reúna más de 20.000 acontecimientos cardiovasculares, y más de 1.000 casos de cada tipo de acontecimiento.

9. Hutcheon SD, Gillespie ND, McMurdo MET, Struthers AD. HOPE and elderly patients attending geriatric day hospital. Lancet 2000;356:511-2.

A partir de los resultados del ensayo HOPE, ha aumentado la utilización de IECA en pacientes de edad avanzada en los que antes no se utilizaban. Con el fin de evaluar el impacto real de este tratamiento en la práctica clínica, los autores aplicaron los mismos criterios de selección que en el ensayo HOPE, en un estudio sobre 304 pacientes de un hospital de día geriátrico. Los resultados sugieren que la aplicación de los datos del estudio HOPE podría significar que casi la mitad de los pacientes atendidos en este hospital geriátrico deberían recibir un IECA. Y esto supondría una carga económica considerable para el NHS.

10. Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, Torp-Pedersen C, Ball S, Pogue J, Moyé L, Braunwald E, for the ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. Lancet 2000;355:1575-81.

Se realizó un metaanálisis con datos individuales de pacientes de cinco ensayos clínicos prolongados en los que se evaluaron IECA en pacientes con disfunción ventricular izquierda (DVI) o insuficiencia cardíaca (IC).

MÉTODOS: En tres de los cinco ensayos (SAVE, AIRE, TRACE) los pacientes fueron incluidos en la semana siguiente a un IAM. Los datos fueron combinados con el método de Peto-Yusuf. Los ensayos incluidos fueron SAVE (captopril frente a placebo), AIRE (ramipril frente a placebo), TRACE (trandolapril frente a placebo), SOLVD-TRATAMIENTO (enalapril frente a placebo) y SOLVD-PREVENCIÓN (enalapril frente a placebo en pacientes con disfunción pero sin IC).

RESULTADOS: En total participaron 12.763 pacientes, con un seguimiento promedio de 35 meses. En los tres ensayos post-IAM (n=5.966), la mortalidad fue inferior con IECA (702/2.995, 23,4%) que con placebo (866/2.971, 29,1%), OR=0,74 (IC95%, 0,66-0,83); también lo fueron la tasa de reingresos por IC [355 (11,9%) frente a 460 (15,5%), OR=0,73 (0,63-0,85)], la tasa de reinfarto [324 (10,8%) frente a 391 (13,2%), OR=0,80 (0,69-0,94)] y la variable compuesta de estos acontecimientos [1.049 (35,0%) frente a 1.244 (41,9%), OR=0,75 (0,67-0,83)] (para todas, p<0,001). En los cinco ensayos, el grupo tratado con IECA presentó menor tasa de mortalidad que el tratado con placebo [1.467/6.391 (23,0%) frente a 1.710/6.372 (26,8%), OR=0,80 (0,74-0,87)], y una menor tasa de reinfarto [571 (8,9%) frente a 703 (11,0%), OR=0,79 (0,70-0,89)], de reingreso por ICC [876 (13,7%) frente a 1202 (18,9%), OR=0,67 (0,61-0,74)], y de la variable compuesta de estos acontecimientos [2.161 (33,8%) frente a 2.610 (41,0%), OR=0,72 (0,67-0,78)] (todas p<0,0001). El efecto beneficioso ya fue observado poco después de iniciar el tratamiento y persistió durante largo tiempo. El efecto beneficioso del tratamiento sobre todas las variables fue independiente de la edad, el sexo, y el uso inicial de diuréticos, AAS y bloqueadores β -adrenérgicos. Aunque se apreció una tendencia hacia una mayor reducción del riesgo de muerte o reingreso por IC en los pacientes con fracciones de eyección más bajas, el efecto beneficioso se apreció en pacientes con cualquier grado de disfunción.

11. Davies MK, Gibbs CR, Lip GYH. Management: diuretics, ACE inhibitors, and nitrates. BMJ 2000;320:428-31.

Excelente revisión sobre el tratamiento y los recientes avances sobre el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (IC). A continuación se reproducen los principales mensajes.

Los **OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO** de la IC son mejorar los síntomas (con diuréticos, digoxina e IECA) y mejorar la supervivencia (con IECA, bloqueadores β -adrenérgicos, nitratos por vía oral + hidralacina, y espirolactona)...

En general los **DIURÉTICOS** deben ser instituidos a dosis baja, y se debe ir aumentando su dosis según la respuesta clínica. Existe el riesgo, no obstante, tanto de tratar demasiado poco como demasiado con diuréticos, y en consecuencia es necesario revisar regularmente la toma de diuréticos... **Cómo usar los diuréticos en la IC avanzada:** Se debe optimizar la dosis; se debe considerar una combinación de un diurético del asa con un tiazídico (o análogo de tiazida); se debe considerar la combinación de espirolactona con un IECA, a condición de que no haya hiperpotasemia; se deben administrar diuréticos del asa por vía intravenosa (bien en bolo o en infusión continua)... Los dos principales diuréticos ahorradores de potasio, la amilorida y la espirolactona, tienen un efecto diurético débil cuando se administran solos; generalmente la amilorida se usa en combinaciones a dosis fijas con un diurético del asa (en España es costumbre darla en combinación a dosis fija con una tiazida).

DIRECTRICES PARA EL USO DE IECA: Es preciso detener la administración de suplementos de potasio y de diuréticos ahorradores de potasio. Omitir (o reducir) los diuréticos durante 24 h antes de la primera dosis. Aconsejar al paciente que se siente o se estire durante 2 a 4 h después de la primera dosis. Comenzar con dosis bajas (por ejemplo 6,25 mg de captoprilo dos veces al día, 2,5 mg de enalaprilo una vez al día, o 2,5 mg de lisinopril una vez al día). Revisar al cabo de 1-2 semanas, con el fin de valorar los síntomas, la presión arterial y la analítica y electrolitos. Aumentar la dosis a no ser que se haya producido un incremento de la concentración de creatinina sérica (hasta >200 μ mol/l) o de la concentración de potasio (hasta >5,0 mmol/l). Titular hasta la dosis máxima tolerada, con valoración otra vez de presión arterial, analítica renal y electrolitos después de cada modificación de dosis. Si el paciente es de riesgo elevado, considérese el ingreso en hospital para iniciar el tratamiento.

METAANÁLISIS DE LOS EFECTOS DE LOS IECA SOBRE LA MORTALIDAD Y LOS INGRESOS HOSPITALARIOS: Incluye 32 ensayos clínicos, con 7.105 pacientes. La mortalidad en el grupo placebo fue de 32,6%, por 22,4% en el tratado; la reducción relativa del riesgo fue por lo tanto de 35%, p<0,001. **PACIENTES DE ALTO RIESGO QUE DEBEN INICIAR TRATAMIENTO CON IECA EN HOSPITAL:** Los que tienen IC grave (clase IV de la NYHA) o descompensada; los que presentan una PAD baja (<100 mm Hg); los que presentan taquicardia en reposo (>100 latidos/min); los que

presentan hiponatremia (<130 mmol/l); los tratados con otro vasodilatador, y los que presentan EPOC grave y cor pulmonale.

DOSIS DE IECA EN GRANDES ENSAYOS CLÍNICOS: CONSENSUS: 20 mg de enalapril dos veces al día (dosis media tomada de 18,4 mg); **V-HeFT II:** 10 mg de enalapril dos veces al día (dosis media realmente tomada de 15 mg); **SOLVD:** 10 mg de enalapril dos veces al día (dosis media tomada de 16,6 mg), y **SAVE:** 50 mg de captopril tres veces al día (dosis media tomada desconocida).

DOSIS DE MANTENIMIENTO DE IECA RECOMENDADAS: captopril: inicialmente 6,25 mg tres veces al día, y aumentar hasta 25-50 mg tres veces al día; enalapril, 2,5 mg una vez al día, y aumentar hasta 10 mg dos veces al día; lisinopril, 2,5 mg una vez al día, y aumentar hasta 5-20 mg una vez al día; quinapril, 2,5-5 mg una vez al día, y aumentar hasta 5-10 mg; perindopril, 2 mg una vez al día, y aumentar hasta 4 mg una vez al día; ramipril, 1,25-2,5 mg una vez al día, y aumentar hasta 2,5-5 mg al día en una sola toma, y trandolapril, 0,5 mg una vez al día, y aumentar hasta 2-4 mg al día en una toma. **ANTAGONISTAS DE LA ANGIOTENSINA:** El ensayo ELITE fue multicéntrico, de grupos paralelos, y en él se comparó captopril con losartán en el tratamiento de la ICC estable crónica. Incluyó 3.152 pacientes de >60 años (edad media de 71,5 años) con IC de clases II a IV, y seguimiento medio de dos años. No se registraron diferencias significativas en la mortalidad por todas las causas entre el grupo tratado con captopril (15,9%) y el tratado con losartán (17,7%). Se registró una mejor tolerancia con losartán (tasa de retiradas de 9,4%) que con captopril (14,5%).

ENSAYOS CON VASODILADORES EN LA ICC (V-HeFT): En el V-HeFT I se comparó hidralacina + dinitrato de isosorbida con placebo, en pacientes con IC de clase II-III, y se observó que el tratamiento activo mejoraba la supervivencia. En el V-HeFT II se compararon hidralacina + dinitrato de isosorbida con enalapril en pacientes con IC clase II-III, y se observó que el enalapril da lugar a mejores tasas de supervivencia que la hidralacina + isosorbida.

12. Perry HM, Davis BR, Price TR, Applegate WB, Fields WS, Guralnik JM, Kuller L, Pressel S, Stamler J, Probstfield JL, for the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) Cooperative Research Group. Effect of treating isolated systolic hypertension on the risk of developing various types and subtypes of stroke. The Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). JAMA 2000;284:465-71.

OBJETIVOS: Evaluar los efectos del tratamiento antihipertensivo sobre la incidencia de los diferentes tipos de ictus, intervalo de aparición, tasa de mortalidad, efectos residuales, y relación entre la reducción de la presión arterial y la incidencia global de ictus.

MÉTODOS: Se trata de un subanálisis del ensayo SHEP, comparativo entre 12,5 mg al día de clortalidona (con la posibilidad de añadir atenolol o reserpina) y placebo, que incluyó a un total de 4.736 pacientes de 60 años o más, con hipertensión sistólica aislada.

RESULTADOS: Un total de 85 pacientes asignados a clortalidona y 132 del grupo placebo sufrieron un accidente vascular cerebral (AVC) isquémico (RR=0,63; IC95%, 0,48-0,82); 9 y 19 pacientes, respectivamente, presentaron un ictus hemorrágico (RR=0,46; IC95%, 0,21-1,02); y 9 y 8, respectivamente, presentaron un AVC de tipo desconocido (RR=1,05; IC95%, 0,40-2,73). Se observaron cuatro subtipos de ictus isquémico entre los pacientes del grupo tratado y del grupo asignado a placebo, tal como sigue: infarto lacunar: 23 y 43 (RR= 0,53; IC95%, 0,32-0,88), embólico: 9 y 16 (RR=0,56; IC95%, 0,25-1,27), arteriosclerótico: 13 y 13 (RR=0,99; IC95%, 0,46-2,15), y no especificado: 40 y 60 (RR=0,64; IC95%, 0,43-0,96). El efecto del tratamiento se observó al cabo de un año, para los ictus hemorrágicos, pero no se observó hasta los 2 años en los ictus isquémicos. La incidencia de AVC disminuyó de manera significativa en los pacientes que alcanzaron cifras tensionales consideradas dentro de los objetivos. **CONCLUSIONES:** En este estudio el tratamiento antihipertensivo redujo la incidencia de AVC isquémico y hemorrágico. Esta reducción presentó una relación directa con la reducción de las cifras de presión arterial.

13. Kolesnik V, Biskop A. Long-term inhibition of platelet aggregation. Lancet 2000;356:768.

La eficacia de los nuevos antiagregantes plaquetarios IIb/IIIa en pacientes con cardiopatía isquémica ha sido evaluada en 4 ensayos clínicos que incluyeron a un total de 33.367 pacientes. Se evaluaron los antiagregantes IIb/IIIa solos o combinados con otros antiagregantes plaquetarios frente a antiagregantes plaquetarios convencionales solos, en pacientes con síndrome coronario agudo que no hubieran sido sometidos a intervenciones de revascularización (ácido acetilsalicílico, AAS), o que hubieran sido sometidos a la implantación de stent coronario (ticlopidina). En ninguno de estos estudios se mostró un efecto beneficioso significativo de los antiagregantes IIb/IIIa frente al

tratamiento de referencia en la prevención de muerte, IAM, reinfarto o isquemia recurrente grave (a pesar de que en el estudio OPUS-TIMI 16 el ordofibán dió lugar a una reducción de la incidencia de acontecimientos isquémicos recurrentes, ésta se asoció a un aumento de la mortalidad a los 30 días). Por otra parte, se observó una tasa superior de sangrado en los grupos asignados a los anti-IIb/IIIa. Aunque se trataba mayoritariamente de sangrados mucocutáneos, las hemorragias graves también fueron más frecuentes. Los autores concluyen que el efecto antiagregante plaquetario de estos fármacos no se asocia a mejores resultados clínicos; se presenta una tabla con la descripción resumida de los 4 ensayos citados: SYMPHONY, OPUS-TIMI 16, SYMPHONY 2 y EXCITE.

14. Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan M, Cai B. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. N Engl J Med 2000;343:332-6.

OBJETIVO: Establecer la efectividad de los corticoides inhalados para prevenir la mortalidad por asma. **MÉTODOS:** Se siguió una cohorte poblacional de sujetos de 5 a 44 años de la base de datos de Saskatchewan y que estaban usando fármacos antiasmáticos entre 1975 y 1991. Seguimiento hasta 1997, hasta que cumplían 55 años, morían, emigraban o finalizaba la cobertura asistencial. Se realizó un estudio de casos y controles anidado, en el que los casos (que habían muerto por asma) fueron emparejados con controles de la cohorte, según la extensión del seguimiento en el momento de la muerte del paciente caso (día índice), la fecha de entrada en el estudio y la gravedad del asma. Se calcularon los riesgos tras ajustar por edad y sexo, número de prescripciones de teofilina, uso de agonistas β -adrenérgicos por vía oral o inhalatoria y corticoides por vía oral en el año anterior al día índice; el número de cajas de estimulantes β -adrenérgicos inhalados usados en el año anterior, y el número de ingresos hospitalarios por asma en los dos años anteriores a la fecha índice.

RESULTADOS: Se seleccionó un total de 30.569 individuos. De las 562 muertes registradas, 77 fueron clasificadas como secundarias a asma. De éstas, 66 fueron incluidas como casos y emparejadas con los 2.681 controles correspondientes. Un 53% de los casos y un 46% de los controles habían usado corticoides inhalados durante el año anterior, sobre todo beclometasona a dosis bajas. El número medio de cajas fue de 1,18 en los pacientes que murieron y 1,57 en los controles. Sobre la base del análisis dosis continuada-respuesta, se calculó que la tasa de mortalidad por asma disminuyó en un 21% con cada lote adicional de corticoides inhalados que se habían consumido en el año anterior (RR=0,79; IC95% 0,65-0,97). La tasa de mortalidad por asma durante los primeros tres meses después de la interrupción de los corticoides inhalados fue más elevada que la tasa entre los pacientes que continuaron usando estos fármacos.

CONCLUSIÓN: El uso regular de dosis bajas de corticoides inhalados se asocia a una disminución del riesgo de muerte por asma.

15. Sears MR. Short-acting inhaled β -agonists: to be taken regularly or as needed? Lancet 2000;355:1658-9.

Hace 10 años el salbutamol y otros estimulantes β -adrenérgicos eran prescritos con frecuencia tres o cuatro veces al día como tratamiento de mantenimiento del asma. Esta práctica se basaba en la necesidad de mantener las vías respiratorias dilatadas, aumentar la protección contra los desencadenantes como el ejercicio o los alérgenos y potenciar el depósito de otros fármacos como los corticoides inhalados.

A diferencia de las razones lógicas para recomendar el tratamiento pautado, las razones científicas son difíciles de encontrar. El autor realizó una búsqueda bibliográfica en 1986, y sólo identificó un artículo, de un estudio (Shepherd *et al*, Br J Dis Chest 1981;75:215-7) en el que 18 pacientes asmáticos tomaron dos dosis de 100 μ g de salbutamol al día o placebo, durante una semana, en un diseño cruzado; mientras tomaban salbutamol, los pacientes necesitaron sólo 2,7 dosis diarias de salbutamol "de rescate", comparado con 5,9 cuando no tomaban el salbutamol; el flujo espiratorio máximo (FEM) medido por la noche tras inhalar dos dosis de salbutamol fue mayor en los pacientes que tomaban salbutamol de manera pautada; los investigadores concluyeron que, dado que el tratamiento regular reduce los síntomas (menor recurso al salbutamol de rescate, a pesar de que las puntuaciones de síntomas no cambiaron) y mejoraba la función pulmonar, era preferible el tratamiento regular pautado.

No obstante, el incremento de la gravedad del asma en Nueva Zelanda a fines de los setenta y comienzos de los ochenta obligó a revisar esta práctica. En un ensayo controlado con placebo y cruzado, 64 pacientes recibieron 400 μ g de polvo seco de fenoterol 4 veces al día durante 6 meses, o bien placebo; el uso regular de fenoterol tuvo un claro efecto perjudicial, indicado por valores más bajos de FEM y FEV₁ por las mañanas, incremento de la sensibilidad a la metacolina y mayor número de exacerbaciones; estos efectos pesaban mucho más que un FEM ligeramente más alto por la

noche y una menor necesidad de tratamiento de rescate.

El efecto perjudicial del fenoterol sobre la gravedad del asma es considerado por mucha gente como la razón principal de la epidemia de muertes en Nueva Zelanda. Una serie de estudios de casos y controles en Nueva Zelanda demostró que el riesgo de muerte por asma era sustancialmente mayor entre los usuarios de fenoterol, comparados con los que recibían salbutamol, y la diferencia no se explicaba por confusión por gravedad. Surgió la pregunta de si el efecto del fenoterol era de grupo o de fármaco. En un estudio norteamericano se observó que el salbutamol pautado como monoterapia en pacientes con asma ligero daba lugar a tendencias no significativas de varios marcadores hacia una peor compensación clínica de los pacientes, que con el tiempo desaparecieron.

En otro estudio se observó que la frecuencia y la duración de las exacerbaciones eran mayores entre los tratados con salbutamol pautado, comparado con placebo, aunque la diferencia no fue significativa. En pequeños estudios se demostró también que la inhalación pautada de salbutamol aumenta la sensibilidad a la metacolina, las reacciones precoces y tardías en caso de asma, el asma inducido por ejercicio y la infiltración eosinofílica de las vías respiratorias. Todas las directrices de tratamiento del asma recomiendan en la actualidad usar estimulantes β -adrenérgicos de acción corta como "rescate", y no como tratamiento regular. Contrarios a todo ello son los resultados del estudio TRUST (SIETES, nº 50954), en el que se comparó salbutamol con placebo en pacientes mayoritariamente usuarios de corticoides inhalados; no se registraron diferencias en variables clave, frecuencia y duración de las exacerbaciones ni FEM matutino, a pesar de un ligero incremento del número de días libres de síntomas; los tratados con salbutamol usaron un poco menos de estimulantes β -adrenérgicos de rescate (sólo 0,4 dosis menos al día) y presentaron un FEM más alto por la noche; dado que la dosis total de estimulante β -adrenérgico administrado fue mucho más alta entre los tratados de manera regular, y dado que el FEM fue medido poco después de administrar el broncodilatador, estos hallazgos no constituyen una prueba de un mejor tratamiento del asma; en realidad estos resultados son muy parecidos a los publicados por Shepherd et al en 1981. Dennis et al (SIETES, nº 50954) concluyen que el salbutamol pautado no produjo un efecto perjudicial, pero análogamente no hubo efecto beneficioso claro.

CONCLUSIÓN: No hay duda de que el fenoterol con 200 μ g por dosis fue el principal factor en la epidemia de muertes en Nueva Zelanda entre 1977 y 1989; su retirada se siguió de una disminución brusca, no sólo de la mortalidad, sino también de la morbilidad. De manera retrospectiva, esta explicación quizá se aplique también a la epidemia de los sesenta asociada a la introducción de la isoprenalina. Todos los estimulantes β -adrenérgicos pueden incrementar la sensibilidad de las vías respiratorias, pero hay estudios que muestran un efecto beneficioso y otros un efecto perjudicial (esto no coincide con la consideración anterior sobre la validez de las conclusiones del estudio TRUST). Los propios investigadores del TRUST dicen que se confirman las directrices consistentes en reservar el salbutamol para tratamientos de rescate. En vista de las pruebas de que los estimulantes β -adrenérgicos de acción prolongada junto a un corticoide inhalado mejoran los síntomas y la función pulmonar a la vez que disminuyen el riesgo de exacerbaciones (si bien es cierto que los ensayos sobre esta cuestión son mayoritariamente de corta duración), en los pacientes que necesiten un tratamiento broncodilatador continuado serían preferibles los estimulantes β -adrenérgicos de acción prolongada, junto al corticoide.

16. Fowler SJ, Lipworth BJ. Regular use of salbutamol in asthma. Lancet 2000;356:853.

Dennis et al (SIETES, nº 50954) sugieren que la prescripción de estimulantes β_2 -adrenérgicos de manera pautada constituye un modo efectivo de tratamiento broncodilatador que no da lugar a un incremento de la tasa de exacerbaciones. Sería una pena que el médico de atención primaria interpretara estos datos como prueba de que el uso pautado de salbutamol en el tratamiento del asma no es peligroso. Aunque los autores están de acuerdo en que el uso regular de salbutamol mejora los síntomas y las determinaciones del flujo espiratorio máximo a corto plazo, no tiene efecto sobre la inflamación subyacente de las vías respiratorias, que es la que da lugar a la remodelación a largo plazo de las vías respiratorias. El alivio sintomático conseguido con el uso regular de salbutamol puede muy bien enmascarar la inflamación... En realidad, se ha demostrado que en pacientes que reciben dosis subóptimas de corticoides, la administración regular pautada de salmeterol incrementa la inflamación eosinofílica de las vías respiratorias. Además, los autores no conocen pruebas de que la tasa de exacerbaciones, que refleja una etiología multifactorial (que incluye infecciones, carga de alérgenos, inflamación, broncoconstricción, hiperreactividad bronquial y tapones de moco) sea una variable subrogada fiable de la inflamación subyacente. Por lo tanto, no se puede estar seguro de que los datos presentados por Dennis et al sobre el efecto neutro del uso regular de salbutamol sobre las tasas de exacerbaciones no se asocie con un incremento de la inflamación subyacente o de la hiperreactividad bronquial, porque éstas no fueron medidas en este estudio.

17. Gotzsche P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2000;320:1058-61.

En esta revisión se examinaron pruebas científicas no sólo sobre antiinflamatorios no esteroides (AINE), sino también sobre otras intervenciones frecuentes en pacientes reumáticos. Las intervenciones terapéuticas y preventivas más frecuentes fueron clasificadas en 5 grupos, según el nivel (la calidad) de las pruebas de eficacia:

1) INDICACIONES CON EFECTOS BENEFICIOSOS DEMOSTRADOS: Artritis reumatoide: hay una revisión sistemática de 37 ensayos clínicos cruzados, en la que se comparó indometacina con AINE de introducción más reciente en terapéutica, con 1.416 pacientes tratados durante una mediana de dos semanas con cada fármaco: sólo un 5% más de pacientes prefirieron el nuevo AINE (IC95%, 0% a 10%). En otra revisión sistemática de 88 ensayos en los que se compararon dos AINE y 27 ensayos en los que se comparó un AINE con placebo, en un total de 6.440 pacientes (y un total de 17 AINE distintos), no se hallaron diferencias en el número de articulaciones dolorosas.

Misoprostol en pacientes de riesgo gastrointestinal elevado que no pueden dejar de tomar AINE: se ha realizado una revisión sistemática de 24 ensayos clínicos con 5.005 pacientes tratados con AINE. En los ensayos que duraron 4 semanas o más, el misoprostol redujo el desarrollo de úlcera gástrica (evaluada por endoscopia) en un 8% en términos absolutos, los antihistamínicos H₂ no tuvieron efecto sobre el riesgo de úlcera gástrica pero redujeron el de úlcera duodenal. El misoprostol redujo el riesgo de úlcera duodenal en los ensayos prolongados, pero no en tratamientos cortos. En un ensayo publicado después de la revisión sistemática, con 8.843 pacientes con artritis reumatoide de 68 años de edad media, el misoprostol (800 µg al día) redujo de 1,0% a 0,6% (en términos absolutos) la incidencia de complicaciones gastrointestinales altas graves (perforación, obstrucción gástrica o hemorragia). En uno de los grandes ensayos clínicos, un 27% de los pacientes tratados con misoprostol y un 20% de los tratados con placebo se retiraron del estudio a causa de efectos adversos, principalmente diarrea y dolor abdominal.

AINE tópicos en cuadros de dolor agudo y crónico: en una revisión sistemática se observó que son efectivos comparados con placebo en cuadros de dolor agudo: (el número de pacientes que es necesario tratar (NNT) fue de 5 para obtener buen alivio sintomático y de 3 para aliviar el dolor crónico. No hay ensayos de calidad en los que se hayan comparado formulaciones tópica y oral del mismo fármaco. En la publicación de esta revisión sistemática se hacían constar algunos elementos (por ej., heterogeneidad de los ensayos incluidos) que podrían invalidar sus resultados.

2) INDICACIONES EN LAS QUE SON PROBABLEMENTE BENEFICIOSOS: omeprazol y, en menor medida, antihistamínicos H₂ en pacientes de riesgo elevado que no pueden dejar de tomar AINE.

3) HAY EQUILIBRIO ENTRE LOS EFECTOS BENEFICIOSOS Y LOS EFECTOS INDESEADOS: Sobre el uso de AINE en la artrosis, en dos revisiones no se encontraron diferencias claras entre diversos AINE en el tratamiento de la **artrosis** de cadera (39 ensayos) o de rodilla (16 ensayos). En una revisión sistemática en la que se comparó tenoxicam con otros tres AINE se halló que el tenoxicam era superior a piroxicam tanto en eficacia global (10 ensayos, 834 pacientes, OR=1,46; IC95%, 1,08-2,03), como en tolerancia global (7 ensayos, 974 pacientes, OR=1,46; 1,01-2,15). Este resultado, no obstante, no coincide con el de un gran ensayo clínico con 1.328 pacientes con artrosis o artritis reumatoide, en el que no se registraron diferencias significativas en la eficacia y la tolerabilidad globales entre los dos fármacos: se observó mejoría en un 55% de los tratados con tenoxicam y un 53% de los tratados con piroxicam.

4) EFICACIA DESCONOCIDA: Respecto a la **comparación de AINE con analgésicos en el tratamiento de síndromes musculoesqueléticos agudos**, no se ha identificado ningún ensayo clínico que los compare con paracetamol. Los ensayos clínicos fueron mayoritariamente de baja calidad y se han publicado pocas revisiones sistemáticas. Una revisión de 17 ensayos clínicos para el tratamiento del hombro doloroso no permitió sacar conclusiones. En otra sobre 84 estudios en 32.025 pacientes con lesiones de partes blandas en tobillo no se pudieron mezclar los datos para realizar el análisis estadístico, debido a heterogeneidad entre las variables medidas en cada estudio. En relación con los **cambios de un AINE a otro**, una revisión sistemática no identificó diferencias importantes de efecto entre AINE; sí que se encontraron diferencias de toxicidad, que pueden ser debidas en parte a que las dosis comparadas no eran equivalentes, y en parte a diferencias intrínsecas de los propios AINE (por ej., comparaciones de AINE tópicos con AINE o con analgésicos por vía sistémica).

5) PROBABLEMENTE NO EFECTIVAS: La administración de **AINE a dosis crecientes** fue examinada en una revisión sistemática de 19 ensayos clínicos en los que los participantes fueron aleatorizados a más de una dosis de 9 AINE distintos; se encontró una relación dosis/respuesta que se saturaba a las dosis altas. En esta revisión y en otra se observó que las dosis generalmente

recomendadas están próximas al efecto máximo. La revisión de los 115 ensayos citados anteriormente no encontró **diferencias entre diferentes dosis**; en 10 de 21 ensayos con ibuprofeno se usó una dosis de 1200 mg al día o menos.

EFFECTOS ADVERSOS - GASTROINTESTINALES: En una revisión de 100 ensayos clínicos (12.853 pacientes) se observó un incremento absoluto del riesgo de hemorragia de 0,7% (IC95%, -0,1%-1,5%) y un incremento del riesgo de úlcera de 0,05%. En 40 ensayos clínicos con ácido acetilsalicílico (22.234 pacientes, duración media del tratamiento de un año), se observó un incremento del riesgo absoluto de hemorragia de 0,6% (IC95%, 0,2%-1,2%); el NNT se situó entre 100 y 1000. En un metaanálisis sobre el riesgo de HGI asociado a cada AINE se observó que el ibuprofeno es significativamente menos tóxico que los demás; los 11 AINE con los que fue comparado fueron entre 1,6 y 9,2 veces más tóxicos, en términos relativos.

EFFECTOS ADVERSOS - HIPERTENSIÓN: En una revisión sistemática de 38 ensayos controlados con placebo, los AINE aumentaron la presión arterial media en 5 mm Hg (1,2 a 8,7 mm Hg). Se dan datos de consumo en los Países Bajos:: casi un 10% de los habitantes tomaron por lo menos un AINE en un año en 1987; el uso total fue de 11 DDD/1.000 hab/día. En Australia el uso en 1994 fue de 35 DDD/1.000 hab/día; un 36% los tomaba para artrosis, 42% para dolores musculares o dorsalgia/lumbalgia y 4% para artritis reumatoide; un 35% de los usuarios tenían más de 65 años.

18. Leeb BF, et al. A metaanalysis of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis. J Rheumatol 2000;27:205-11.

El condroitín sulfato y el sulfato de glucosamina, ambos disponibles sin prescripción en EUA, son utilizados por muchos pacientes con artrosis. En este metaanálisis se examinó la eficacia del condroitín sulfato administrado por vía oral. El condroitín sulfato es un componente abundante del cartílago. Se examinaron 7 ensayos clínicos controlados con placebo (todos europeos), con un total de 703 pacientes con artrosis de la rodilla o de cadera. La mayoría de los estudios duraron de 3 a 6 meses. Las puntuaciones de dolor disminuyeron en alrededor de 20% con placebo, y en alrededor de 60% con condroitín sulfato. Análogamente, un índice de síntomas y discapacidad funcional disminuyó en alrededor de 20% con placebo y en alrededor de 50% con condroitín sulfato. Ambas diferencias fueron estadísticamente significativas. Las evaluaciones globales por médicos y por pacientes también favorecieron al condroitín sulfato de manera consistente. No se registraron efectos adversos importantes. Los autores recomiendan realizar estudios más largos antes de poder afirmar que el condroitín sulfato es inequívocamente eficaz y seguro.

19. McAlindon TE, LaValley MP, Gulin JP, Felson DT. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis. A systematic quality assessment and meta-analysis. JAMA 2000;283:1469-75.

La glucosamina y el condroitín son absorbidos tras su administración por vía oral, y parecen ser capaces de incrementar la síntesis de proteoglicanos en el cartílago articular. En este trabajo se describe un metaanálisis con evaluación sistemática de la calidad de los ensayos clínicos sobre el tratamiento de la artrosis de rodilla o de cadera, con glucosamina.

MÉTODOS: Se incluyeron los ensayos clínicos a doble ciego, controlados con placebo, de 4 semanas de duración o más, en los que se evaluarán la glucosamina o el condroitín. De 37 estudios identificados, 15 fueron incluidos en el análisis. Se aplicó una escala de evaluación de la calidad metodológica de cada ensayo.

RESULTADOS: Las puntuaciones de calidad metodológica se situaron entre 12,3% y 55,4% de la puntuación máxima posible, con una media de 35,5% (DE=12%). Sólo un ensayo describió adecuadamente el proceso de distribución aleatoria, y en dos se realizó un análisis por intención de tratar. La mayoría fueron promovidos o realizados por un fabricante. Las representaciones en embudo (*funnel plots*) mostraron una asimetría significativa ($p < 0,01$), compatible con sesgo de publicación. Tras excluir un ensayo con resultado extremo, las pruebas de heterogeneidad no fueron significativas. La magnitud agregada del efecto fue de 0,44 (IC95%, 0,24-0,64) para la glucosamina, y de 0,78 (IC95%, 0,60-0,95) para el condroitín, pero estas estimaciones resultaron de menor cuantía cuando se consideraron sólo los ensayos de calidad o con número más elevado de pacientes. Las magnitudes de los efectos sobre el dolor y sobre variables funcionales fueron relativamente consistentes.

CONCLUSIONES: Los ensayos sobre los preparados de glucosamina y de condroitín para el tratamiento sintomático de la artrosis muestran efecto moderado o grande, pero los problemas de mala calidad metodológica y el posible sesgo de publicación sugieren que la magnitud de estos efectos ha sido exagerada. No obstante, parece probable que estos preparados puedan tener alguna

eficacia.

COMENTARI: Aquestes dades són esperançadores, i caldria examinar la possible eficàcia d'aquests preparats en assaigs clínics ben dissenyats, amb un nombre suficient de pacients i amb seguiment a llarg termini; si es confirmen les impressions de seguretat, tot plegat seria una magnífica notícia. No obstant, la qualitat defectuosa dels assaigs i la forta possibilitat de biaix de publicació obliguen a considerar aquests productes amb circumspècció.

20. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, Makuch R, Eisen G, Agrawal NM, Stenson WF, Burr AM, Zhao WW, Kent JD, Lefkowitz JB, Verburg KM, Geis GS. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS Study: a randomized controlled trial. JAMA 2000;284:1247-55.

OBJETIVO: Determinar si el celecoxib se asocia a una menor incidencia de toxicidad gastrointestinal significativa u otros efectos indeseados, en comparación con los AINE convencionales.

MÉTODOS: Ensayo clínico (CLASS: *Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study*) a doble ciego y multicéntrico, que incluyó a 8.059 pacientes de 18 años o más con artrosis (mal llamada osteoartritis) o artritis reumatoide (AR), de los que 4.573 (57%) finalizaron 6 meses de tratamiento con (1) celecoxib a dosis de 400 mg cada 12 h (que equivalen a 2 y 4 veces las dosis máximas recomendadas en artritis reumatoide y artrosis, respectivamente) (n=3.987), (2) ibuprofeno, 800 mg cada 8 h (n=1.985), o (3) diclofenaco, 75 mg cada 12 h (n=1.996). Se permitió el uso de AAS como antiagregante. Se estableció como variable principal del estudio la incidencia de úlceras sintomáticas y complicaciones ulcerosas (hemorragia, perforación u obstrucción) durante los 6 meses de tratamiento (el tamaño de la muestra se calculó asumiendo diferencias entre grupos respecto a la tasa de complicaciones (de 0,3% en el grupo tratado con celecoxib y de 1,2% en el que recibió diclofenaco).

RESULTADOS: Para el total de pacientes, las tasas anuales de complicaciones, solas o combinadas con úlceras sintomáticas, fueron de 0,76% con celecoxib frente a 1,45% con diclofenaco o ibuprofeno (p=0,09), y de 2,08% con celecoxib frente a 3,54% con diclofenaco o ibuprofeno (p=0,02), respectivamente. Para pacientes que no tomaban AAS, las tasas fueron, respectivamente, 0,44% frente a 1,27% (p=0,04), y 1,40% frente a 2,91% (p=0,02). Para los pacientes que tomaban AAS, las tasas de complicaciones solas o las tasas combinadas con úlceras sintomáticas fueron de 2,01% frente a 2,12% (p=0,92) y de 4,70% frente a 6% (p=0,49), respectivamente. Las tasas de sangrado crónico, intolerancia gastrointestinal, hepatotoxicidad o toxicidad renal fueron similares. Finalmente, no se observaron diferencias en la incidencia de acontecimientos cardiovasculares entre los grupos, independientemente del uso de AAS.

CONCLUSIONES: Los autores concluyen que el celecoxib, a dosis superiores a las habituales, se asoció a una menor incidencia de úlceras sintomáticas o complicaciones, y que esta disminución de la toxicidad se observó de forma más clara entre los pacientes que no tomaban AAS.

COMENTARI: És difícil acceptar aquesta conclusió a partir d'aquests resultats d'anàlisi de subgrups. Només cal fixar-se en la manera com es va calcular la mida de la mostra: es va fer sobre la base de la diferència esperada en complicacions de l'úlcer, i després s'hi van afegir altres esdeveniments adversos perquè les diferències observades no tenien significació estadística (vegeu també el comentari després de la cita 29).

21. Simon LS, Weaver AL, Graham DY, Kivitz AJ, Lipsky PE, Hubbard RC, Isakson PC, Verburg KM, Yu SS, Zhao WW, Geis GS. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis. A randomized controlled trial. JAMA 1999;282:1921-8.

OBJETIVO: Evaluar si el celecoxib es eficaz como antiinflamatorio y analgésico con una toxicidad gastrointestinal reducida, comparado con AINE convencionales, en pacientes con artritis reumatoide (AR).

MÉTODOS: Ensayo clínico multicéntrico (75 centros en EUA y Canadá), controlado con placebo, a doble ciego y de 12 semanas de duración (con visitas de seguimiento a las 2, 6 y 12 semanas). Participaron 1.149 pacientes de 18 años o más con AR; 688 (60%) completaron el estudio. Los grupos fueron los siguientes: celecoxib, 100 mg dos veces al día (n=240); (2) celecoxib, 200 mg dos veces al día (n=235); (3) celecoxib, 400 mg dos veces al día (n=218); (4) naproxeno, 500 mg dos veces al día (n=225), y (5) placebo (n=231). Las variables principales fueron mejoría de los signos y síntomas de la AR con medidas estandarizadas de eficacia, y toxicidad gastrointestinal evaluada mediante endoscopia antes y después del tratamiento.

RESULTADOS: Todas las dosis de celecoxib y el naproxeno produjeron una mejoría significativa de los signos y síntomas de AR, comparados con el placebo. La actividad antiinflamatoria y analgésica máxima ya era evidente al cabo de 2 semanas, y fue sostenida durante 12 semanas. La incidencia de lesiones gastroduodenales diagnosticadas por endoscopia fue 4/99 (4%) en el grupo 5, 9/148 (6%) en el grupo 1; 6/145 (4%) en el grupo 2, 8/130 (6%) en el grupo 3, y 36/137 (26%) en el grupo 4. Esta última incidencia fue significativamente mayor que la registrada con placebo o con celecoxib ($p < 0,001$). Las incidencias globales de efectos adversos gastrointestinales fueron de 19% para placebo, 28% para el grupo 1, 25% para el 2, 26% para el 3, y 31% para el 4. Los autores concluyen que todas las dosis de celecoxib fueron eficaces en el tratamiento de la AR y que la frecuencia de lesiones gastrointestinales fue menor con celecoxib que con placebo. Los datos de eficacia resumidos en la figura 3 sugieren que la dosis de 200 mg dos veces al día de celecoxib sería la más eficaz. Las tablas 3 y 4 dan detalles sobre posibles efectos adversos. En la tabla 3 se observa que las tasas de retiradas por efectos adversos fueron de 5 (placebo), 5 (celecoxib-100x2), 7 (celecoxib-200x2), 6 (celecoxib-400x2) y 5 (naproxeno) pacientes; los números de retiradas por efectos adversos gastrointestinales fueron, respectivamente, de 1, 1, 3, 3 y 5; el número total de efectos adversos en cada grupo fue de 55 (placebo), 68 (celecoxib-100x2), 63 (celecoxib-200x2), 62 (celecoxib-400x2) y 65 (naproxeno); se registró edema periférico en 0, 1, 2, 2 y 2 pacientes; los valores medios de las presiones arteriales sistólica y diastólica no cambiaron en ningún grupo, ni tampoco la creatinina sérica. (Bé que publicat l'any 1999, aquest assaig clínic s'inclou en aquesta revisió perquè el 2000 es va publicar la crítica de Palmer que es resumeix tot seguit, que s'inclou en aquesta revisió com a exemple dels problemes metodològics i d'interpretació dels assaigs clínics amb AINE.

22. Palmer RH. Cyclooxygenase 2 selective agents and upper gastrointestinal disease. JAMA 2000;283:1961-2.

El ensayo clínico de Simon et al en el que se comparó celecoxib con naproxeno está sesgado, por varios motivos:

- 1) El celecoxib no fue comparado con las mejores alternativas disponibles en términos de seguridad (el objeto principal del estudio era evaluar la seguridad), que deberían haber sido ibuprofeno o bien nabumetona, y por el contrario se comparó con naproxeno.
- 2) El tratamiento con naproxeno fue comenzado con 500 mg dos veces al día, que es la dosis inicial máxima sugerida; esto es especialmente preocupante, porque alrededor de un 40% de los pacientes eran mayores de 60 años y, por lo tanto, presentaban un riesgo del triple de gastropatía inducida por AINE.
- 3) Una elevada proporción de los pacientes del grupo tratado con naproxeno respondió positivamente al cabo de 2 a 6 semanas; en estos pacientes se recomienda reducir la dosis, con lo que se habría reducido notablemente la incidencia de úlceras inducidas por naproxeno.
- 4) Contrariamente a la práctica habitual, alrededor de un tercio de los participantes fueron simultáneamente tratados con corticoides.

23. Swan SK, Rudy DW, Lasseter KC, Ryan CF, Buechel KL, Lambrecht LJ, Pinto MB, Dilzer SC, Sundblad KJ, Gumbs CP, Ebel DL, Quan H, Larson PJ, Schwartz JI, Musliner TA, Gertz BJ, Brater C, Yao S-L. Effect of cyclooxygenase-2 inhibition on renal function in elderly persons receiving a low-salt diet. Ann Intern Med 2000;133:1-9.

INTRODUCCIÓN: La mayor parte de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) inhiben la COX-1 y la COX-2. La inhibición de la COX-1 se asocia a úlcera gastroduodenal. La de la COX-2 se asocia a efecto antiinflamatorio. A pesar de que es posible que los inhibidores de la COX-2 se asocien a menos efectos indeseados, la disrupción del alelo de la COX-2 en ratones sugiere que la inhibición de la COX-2 también se puede asociar a efectos adversos.

OBJETIVO: Determinar el efecto de rofecoxib sobre la función renal en pacientes de edad avanzada.

MÉTODOS: Se realizaron dos ensayos clínicos, con pacientes de 60 a 80 años. El primero fue un ensayo cruzado, de dosis únicas, con tres períodos de tratamiento, en el que se administraron dosis únicas de rofecoxib (250 mg, que equivalen a 5 a 20 veces la dosis recomendada), indometacina (75 mg) y placebo, y en él participaron 15 pacientes. El segundo fue un ensayo paralelo, en el que se administraron dosis repetidas de 12,5 o 25 mg de rofecoxib, 50 mg tres veces al día de indometacina, o placebo. Los pacientes incluidos en ambos ensayos recibieron una dieta con bajo contenido en sodio. Se determinaron la tasa de filtración glomerular, la depuración de la creatinina y los niveles de sodio y potasio en orina y suero. **RESULTADOS:** En comparación con placebo, las dosis únicas de rofecoxib y de indometacina dieron lugar a disminuciones de la filtración glomerular del orden de 0,23

ml/seg ($p < 0,0001$) y de 0,18 ml/seg ($p = 0,003$), respectivamente. En el ensayo paralelo con dosis repetidas, se registró una disminución de la tasa de filtración glomerular de 0,14 ml/seg con 12,5 mg de rofecoxib ($p = 0,019$), de 0,13 ml/seg con 25 mg de rofecoxib ($p = 0,029$), y de 0,10 ml/seg con indometacina ($p = 0,086$). Las alteraciones de la depuración de creatinina y de los niveles de sodio y potasio en suero y orina fueron menos pronunciadas.

CONCLUSIONES: Los efectos de rofecoxib sobre la inhibición de la COX-2 y en consecuencia de la función renal son parecidos a los observados con AINE no selectivos, por lo que los autores concluyen que la COX-2 parece jugar un papel importante en la regulación de la función renal.

24. Hawkey CJ. Outcomes studies of drug induced ulcer complications: do we need them and how should they be done? BMJ 2000;321:291-3.

Se calcula que en el Reino Unido los efectos indeseados de los AINE son responsables de hasta 2.000 muertes al año. El uso prolongado de AINE puede provocar úlceras gastroduodenales. Los fármacos inhibidores selectivos de la COX-2 se asocian a un riesgo reducido de úlceras. Resultados preliminares recientes de estudios prospectivos con celecoxib y con rofecoxib muestran que el celecoxib reduce la incidencia de acontecimientos clínicos adversos sólo en los pacientes que no tomaban ácido acetilsalicílico (AAS) de manera concomitante, mientras que el rofecoxib se asoció a una reducción de la incidencia de úlceras en todos los participantes, y no sólo en un subgrupo. El rofecoxib se asoció a un incremento de la incidencia de acontecimientos cardiovasculares (que no coincide con las observaciones en otros estudios de fase IIb y fase III).

La mayoría de los estudios sobre toxicidad gastrointestinal por AINE se basan en hallazgos de la endoscopia en lugar de evaluar variables clínicas. Son necesarios estudios de gran tamaño, aunque existen problemas para analizar los resultados clínicos. La investigación en este campo exige mejorar aspectos conceptuales y reubicar los ámbitos de estudio a grupos de atención primaria. Los estudios para medir estas tasas de acontecimientos tienen varios inconvenientes. En primer lugar, deben incluir a un número elevado de pacientes (8.843 en 664 centros en el estudio MUCOSA, en el que se identificaron 42 acontecimientos calificados de definidos, de los que 33 eran úlceras). En segundo lugar, las variables examinadas son imprecisas. Por lo tanto, es importante preguntarse cómo se pueden mejorar sus métodos para que la información producida sea más fiable. La variable principal debería consistir en las complicaciones de la úlcera (tanto en el ensayo MUCOSA sobre misoprostol, como en el ensayo MELISSA sobre meloxicam, no se registraron diferencias entre los tratamientos en relación con variables blandas, como sangre oculta en heces o melena sin prueba endoscópica de úlcera, pero se necesitarían dos a tres veces más pacientes para demostrar diferencias respecto a los AINE clásicos en la incidencia de complicaciones de la úlcera. El autor especula sobre la manera cómo se podrían organizar grandes ensayos clínicos, aprovechando las características del NHS.

25. Anónimo. Conflict over Vioxx ADRs in US. Scrip 2000;2536/37:28.

Las notificaciones de posibles efectos adversos cardiovasculares de rofecoxib han desencadenado una "tormenta" en los medios de comunicación norteamericanos, y se han seguido de una bajada del precio de las acciones de Merck. La sugerencia de que podría tratarse de un efecto de clase (de los inhibidores selectivos de la COX-2) se siguió de una caída del precio de las acciones de Pharmacia, que comercializa el competidor celecoxib. La controversia sobre los efectos indeseados de rofecoxib fue iniciada por una noticia difundida por la agencia Reuters, en la que se insistía en la incidencia de infarto de miocardio (IAM) observada en un estudio, el ensayo clínico VIGOR. En éste se comparó rofecoxib con naproxeno en pacientes con artritis reumatoide, y, aunque no era una variable prevista como principal en el protocolo, se observó una incidencia significativamente más baja de IAM entre los pacientes tratados con naproxeno (0,1%) que entre los tratados con rofecoxib (0,5%). Los pacientes que tomaban ácido acetilsalicílico para profilaxis cardiovascular habían sido excluidos del ensayo. El ensayo VIGOR tenía por objeto evaluar la toxicidad gastrointestinal, y fue publicado en abril de 2000. Merck (fabricante de rofecoxib) atribuyó la diferencia a que el naproxeno inhibe la agregación plaquetaria, y el rofecoxib, como los demás inhibidores de la COX-2, no la inhibe. Merck ha anunciado que "ha permitido a los investigadores de otros estudios sobre rofecoxib administrar AAS a dosis bajas cuando sea médicamente apropiado". Mientras tanto Pharmacia (fabricante del competidor celecoxib) ha publicado una nota de prensa en la que indica que la información referente a celecoxib no revela problemas de seguridad cardiovascular, y que cualquier riesgo potencial asociado a rofecoxib podría ser específico de este último. Pharmacia también pone en duda el punto de vista de Merck según el cual el naproxeno es cardioprotector, y dice que no hay datos publicados que apoyen este concepto. Un portavoz de Pharmacia declaró a Scrip que en estudios en los que celecoxib ha sido comparado con naproxeno y placebo, la incidencia de IAM en los pacientes que no

tomaban AAS fue de 0,1% entre los tratados con celecoxib, comparado con cero entre los de los otros dos grupos, diferencia estadísticamente no significativa. Cuando se combina a todos los pacientes de los principales ensayos clínicos con celecoxib (los que tomaban AAS y los que no lo tomaban), la incidencia de IAM entre los tratados con celecoxib fue más alta, de 0,5%, pero Pharmacia advierte que esta incidencia fue más alta porque los usuarios de AAS tienen un mayor riesgo de IAM.

26. Anónimo. Vioxx data confirm its long-term safety. Scrip 2000;2544/45:25.

(Noticia aparecida tres semanas después de la anterior). Los resultados completos del ensayo de seguridad VIGOR indican que el rofecoxib (50 mg una vez al día, que equivalen a dos a cuatro veces la dosis recomendada y aprobada para el tratamiento crónico de la artrosis, que es de 12,5-25 mg al día) se asocia a un riesgo de efectos adversos gastrointestinales de 2,1% entre los pacientes tratados, comparado con 4,5% entre los tratados con el fármaco de comparación, que fue naproxeno (500 mg dos veces al día); la reducción en términos relativos fue de un 54%, ($p < 0,001$) en comparación con el riesgo asociado a los AINE clásicos. Participaron más de 8.000 pacientes con artritis reumatoide; las variables fueron úlcera, perforación, obstrucción y hemorragia, y el fármaco de comparación fue naproxeno (500 mg dos veces al día). **Efectos indeseados cardiovasculares:** Se registró una incidencia significativamente menor de cardiopatía isquémica entre los pacientes tratados con naproxeno (0,1%), comparados con los que recibieron rofecoxib (0,4%). Merck indica que aunque los pacientes que tomaban ácido acetilsalicílico a dosis bajas fueron excluidos del ensayo, un 4% de los participantes eran en realidad candidatos a tomarlo para prevención secundaria cardiovascular... y dice que entre el 96% de participantes "no candidatos a tomar AAS", no se registró una diferencia significativa en la tasa de cardiopatía isquémica: 0,1% entre los tratados con naproxeno, por 0,2% entre los tratados con rofecoxib (argumento a todas luces inaceptable).

27. Anónimo. Both COX-2 inhibitors twice as safe as NSAIs, but how different are they? Scrip 2000;2554:20.

Los resultados recientes de un ensayo comparativo (patrocinado por el laboratorio fabricante de celecoxib) entre este y rofecoxib en 800 pacientes con artrosis e hipertensión arterial, mostraron una mayor incidencia de edema periférico y un aumento de la presión arterial de 20 mm Hg con rofecoxib. Merck responde que "todos los AINE tienen algún efecto sobre el riñón".

28. Anónimo. MCA reminder or Vioxx ADRs. Scrip 2000;2576:5.

La MCA británica informa que ha recibido 1.120 notificaciones de sospechas de efectos adversos asociados a rofecoxib (Vioxx) hasta julio de 2000. Fue comercializado en junio de 1999, y a fines de mayo de 2000 se habían dispensado unas 557.100 prescripciones. La compañía (Merck) estima que esta cifra corresponde a unos 100.000 pacientes tratados. Las notificaciones de efectos adversos gastrointestinales correspondieron a casi la mitad de todas las notificaciones; un 84% de éstas fueron de náusea, dispepsia, diarrea o dolor abdominal. (Y a continuación se relata el cálculo típico industrial de incidencias tomando como numerador el número de notificaciones). También se comentan las 177 reacciones adversas cardiovasculares: 101 casos de edema, 31 de hipertensión y 19 de palpitations, más 15 de insuficiencia cardíaca o su empeoramiento, y 9 de infarto de miocardio (tres fallecieron).

29. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, Day R, Ferraz MB, Hawkey CJ, Hochberg MC, Kvien TK, Schnitzer TJ, for the VIGOR Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2000;343:1520-8.

Cada año un 2 a 4% de los pacientes tratados con AINE no selectivos presentan un acontecimiento gastrointestinal alto adverso. En este ensayo clínico se evaluó si el rofecoxib se asocia a una incidencia de estos acontecimientos menor que el naproxeno.

MÉTODOS: Se incluyó a 8.076 pacientes con artritis reumatoide de 50 años o más (o de 40 años o más, que recibieran tratamiento crónico con corticoides). Los tratamientos comparados fueron (1) 50 mg de rofecoxib al día, o bien (2) 500 mg de naproxeno dos veces al día. La variable principal fue una compuesta de acontecimiento adverso gastrointestinal alto: perforación u obstrucción, hemorragia gastrointestinal (HGI) y úlcera gastroduodenal sintomática.

RESULTADOS: La eficacia de rofecoxib y naproxeno fue parecida. Durante un seguimiento mediano de 9,0 meses, se registraron 2,1 acontecimientos GI confirmados por 100 años-paciente entre los

tratados con rofecoxib, comparado con 4,5 por 100 años-paciente entre los tratados con naproxeno. El riesgo relativo fue pues de 0,5 (IC95%, 0,3-0,6; $p < 0,001$). Las tasas respectivas de acontecimientos confirmados (perforación + obstrucción + HGI) fueron de 0,6 y 1,4 por 100 años-paciente, respectivamente, $RR=0,4$ (IC95%, 0,2-0,8; $p=0,005$). La incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM) fue menor entre los tratados con naproxeno (0,1%) que entre los tratados con rofecoxib (0,4%), con un RR de 0,2 (IC95%, 0,1-0,7). La mortalidad global y la mortalidad cardiovascular fueron similares en ambos grupos.

CONCLUSIONES: En pacientes con artritis reumatoide, el tratamiento con rofecoxib se asocia a una incidencia significativamente menor de acontecimientos gastrointestinales altos, en comparación con naproxeno. Los efectos adversos más comunes fueron los gastrointestinales menores (los que no formaban parte de la variable principal), como dispepsia, dolor abdominal, epigastralgias, náusea, etc.; se retiraron por esta causa 3,5% de los tratados con rofecoxib, comparado con 4,9% de los tratados con naproxeno. La incidencia de efectos adversos relacionados con la función renal fue según los autores "similar" en ambos grupos: 1,2% con rofecoxib por 0,9% con naproxeno.

COMENTARI: A la Discussió es diu que "el naproxèn inhibeix la producció de tromboxà en un 95% i inhibeix l'agregació plaquetària en un 88%; aquest efecte es manté durant tot l'interval de dosificació, i per tant els efectes de l'ús continuat de naproxèn poden ser semblants als de l'àcid acetilsalicílic" (el que no es diu és que no hi ha demostració epidemiològica d'un suposat efecte protector de la cardiopatia isquèmica, malgrat que ha estat buscada des de fa anys). Tot seguit els autors citen un sol assaig d'un sol AINE (de segona fila), i diuen: "el flurbiprofèn, un altre AINE potent inhibidor del tromboxà derivat de les plaquetes, va produir una reducció d'un 70% de la taxa de reinfort en comparació amb placebo en pacients en els quals un IAM havia estat tractat amb èxit amb trombolisi, angioplàstia o ambdues". Més endavant es diu que "l'anàlisi de 7.535 pacients inclosos en assaigs clínics a doble cec en els quals es va comparar rofecoxib amb placebo o amb altres AINE que no produeixen inhibició plaquetària màxima sostinguda (diclofenac, ibuprofèn i nabumetona), va revelar taxes similars d'IAM en tots els grups... Per tant, els nostres resultats són consistents amb la teoria segons la qual el naproxèn té un efecte protector coronari, i posen de relleu que el rofecoxib no té aquest efecte protector, degut a la seva selectivitat per la COX-2 a dosis terapèutiques i a dosis més altes". No es comenta que els pacients inclosos en aquests assaigs clínics eren majoritàriament joves, i que per tant seria difícil discernir en aquesta població si els "coxibs" incrementen el risc d'IAM. En un editorial publicat en el mateix número de JAMA on es va publicar l'assaig VIGOR (vegeu la cita 20), s'afirma que els inhibidors de la COX-2 "podrien incrementar el risc d'esdeveniments tromboembòlics cardiovasculars, a causa de la inhibició preferent de la síntesi de prostaciclina endotelial, sense la inhibició corresponent de la síntesi del tromboxà plaquetari". A més, en aquest editorial es diu que, tot i que la taxa de la variable combinada va ser inferior entre els tractats amb rofecoxib, "un examen acurat de les dades demostra que la taxa de complicacions de l'úlcer a soles, que era la variable principal estipulada en aquest assaig, no va mostrar diferència significativa (Lichtenstein DR, Wolfe MM. COX-2 selective NSAIDs: new and improved? JAMA 2000;284:1297-9). De fet, el 7 de febrer de 2001 el Comitè Assessor en Reumatologia de la FDA va examinar aquesta qüestió, a la llum dels resultats dels assaigs CLASS (vegeu la cita 20) i VIGOR (vegeu la cita 29). Als EUA la FDA ha d'aprovar les afirmacions que els fabricants fan en la promoció dels seus medicaments (a Espanya aquest control també està previst, però més en la teoria que en la pràctica). Pharmacia havia sol licitat a la FDA poder afirmar que "el celecoxib té avantatges de seguretat en comparació amb els AINE tradicionals". El Comitè no va acceptar la petició (Anònim. FDA panel finds no safety benefit for Celebrex. Scrip 2001;2616:19). En aquesta reunió es va constatar que en l'assaig VIGOR, fins i tot si es prenia la nova variable "reinventada" no prevista en el protocol, el celecoxib es va mostrar superior només a ibuprofèn; a més a més, els pacients del grup ibuprofèn que també rebien àcid acetilsalicílic (AAS) per a profilaxi cardiovascular (aproximadament un 20% del total) varen presentar taxes de complicacions de l'úlcer i de la variable composta més baixes que les dels tractats amb celecoxib o amb diclofenac. El Comitè va concloure que no hi ha proves d'una millor tolerància gastrointestinal de celecoxib en comparació amb altres AINE. També en l'assaig VIGOR, es va observar que en el conjunt de pacients, independentment de si prenen AAS o no, hi havia una taxa més alta de fibril·lació auricular entre els tractats amb celecoxib, comparats amb els altres dos grups. Entre els que a més prenen AAS, la taxa de dolor anginos va ser de 4,1% amb celecoxib, 3,4% amb diclofenac i 2,9% amb ibuprofèn; la taxa d'edema va ser més alta amb ibuprofèn (6,8%) que amb celecoxib (4,3%) o diclofenac (4,5%).

En conjunt, es pot concloure:

- 1) Els AINE selectius sobre la COX-2 podrien produir menys efectes adversos gastrointestinals que els AINE clàssics, però aquesta possible millor seguretat ha estat exagerada amb finalitat comercial (si la diferència de seguretat és real, cosa que està per confirmar, en termes absoluts

és molt limitada).

- 2) És possible que aquests fàrmacs (i d'això, estranyament, només n'hi ha dades per a celecoxib, però no per a rofecoxib) produeixin més efectes adversos cardiovasculars que els AINE clàssics: cardiopatia isquèmica, fibril·lació auricular, edemes conseqüents als efectes renals documentats a la cita 23, descompensació d'insuficiència cardíaca. Aquestes dades han estat suggerides tant pels resultats d'assaigs clínics com pels de sistemes de farmacovigilància.
- 3) Es fa típica (i avorrida) la repetició de la història: de tant en tant, es promou un nou AINE com a més segur, sense que això hagi estat demostrat. Aquesta vegada tot ha estat fet amb la coartada d'un nou mecanisme d'acció (nou, però mal comprès, per altra banda). Fins ara, el nou AINE "més segur" era generalment un pèl més car que els anteriors; en el cas dels coxibs el nou preu ha alimentat l'expectativa de beneficis, industrials i en conseqüència més pressió publicitària. Aquesta història ens recorda que la pressió publicitària no es correlaciona amb l'avantatge terapèutic, sinó amb l'interès comercial.
- 4) L'agressivitat comercial ha portat en aquest cas a fortes crítiques mútues entre Merck i Pharmacia, els fabricants dels dos primers coxibs. L'agressivitat exagerada es pot tornar en contra dels laboratoris que la practiquen, i també del prestigi dels seus productes.
- 5) Caldrà esperar a poder disposar de noves dades que permetin situar aquests fàrmacs en terapèutica de manera més precisa. No obstant, la repetició d'històries semblants cada vegada que es promou un nou AINE com si fos una veritable novetat, hauria de fer-nos reconsiderar quines són les veritables indicacions dels AINE en la pràctica clínica, i examinar si el seu ús tan extens està justificat.

30. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE, for the 056 Study Group. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. N Engl J Med 2000;342:1484-91.

No se sabe si para el tratamiento inicial de la enfermedad de Parkinson podría ser preferible la levodopa o bien un agonista de la dopamina.

MÉTODOS: En este ensayo clínico a doble ciego se compararon la seguridad y la eficacia del agonista de los receptores dopaminérgicos D₂ ropinirol con la seguridad y eficacia de la levodopa en un período de 5 años en 268 pacientes con enfermedad de Parkinson inicial. Si los síntomas no respondían suficientemente al tratamiento asignado, los pacientes podían recibir levodopa suplementaria, administrada de manera abierta (no ciega). La variable principal fue la aparición de discinesia.

RESULTADOS: 85 de los 179 pacientes del grupo tratado con ropinirol (47%) y 45 de los 89 tratados con levodopa (51%) completaron la totalidad de los 5 años de seguimiento. En el grupo tratado inicialmente con ropinirol, 29 de los 85 pacientes (34%) no recibieron suplementos de levodopa. El análisis del tiempo hasta la aparición de discinesia demostró una diferencia significativa a favor del ropinirol: la razón de probabilidades de permanecer libre de discinesia fue de 2,82 (IC95%, 1,78-4,44; p<0,001). Al cabo de 5 años, la incidencia acumulada de discinesia (excluidos tres pacientes que presentaban discinesia al inicio del ensayo), independientemente de la administración de suplementos de levodopa, fue de 20% (36 de 177 pacientes) en el grupo ropinirol, por 45% (40 de 88) en el tratado con levodopa. No se observaron diferencias significativas entre los dos grupos en el cambio promedio de las puntuaciones de actividades diarias entre los que terminaron el ensayo. Los efectos adversos fueron causa de retirada precoz para 48 de 179 pacientes tratados con ropinirol (27%) y en 29 de 89 tratados con levodopa (33%). Las dosis medias administradas al final del estudio fueron de 16,5 mg de ropinirol (más 427 mg de levodopa en los pacientes que la necesitaron), y de 753 mg de levodopa en el grupo inicialmente aleatorizado a levodopa. En cuanto a los efectos adversos, se registró una incidencia más alta asociada a ropinirol de somnolencia (27,4% frente a 19,1%), dispepsia (20,7% frente a 16,9%), alucinaciones (17,3% frente a 5,6%), vómitos (16,2% frente a 12,4%), temblor (16,2% frente a 12,4%), edema de extremidades inferiores (14% frente a 5,6%), ataxia (14% frente a 9%), ansiedad (11,7% frente a 9%); por el contrario, se registró una frecuencia más alta de depresión (14,5% frente a 22,5%), cefalea (14% frente a 18%), constipación (9,5% frente a 12,4%), discinesia (8,9% frente a 25,8%), distonía (6,7% frente a 12,4%) y sudoración (6,1% frente a 10,1%) con levodopa.

CONCLUSIONES: La enfermedad de Parkinson inicial puede ser tratada hasta durante 5 años con un riesgo reducido de discinesia si se inicia el tratamiento con ropinirol y se administran suplementos de levodopa según las necesidades.

COMENTARI: Encara que la variable principal va ser la discinèsia, cal tenir en compte les altres diferències en la incidència d'efectes adversos, a fi d'avaluar el problema amb una visió més global, i,

en alguns casos, per tal d'individualitzar l'opció terapèutica. Per altra banda, cal comparar aquestes dades amb les referents a efecte beneficiós d'ambdós tractaments en aquest mateix assaig.

31. Chosidow O. Scabies and pediculosis. Lancet 2000;355:819-26.

Sarna y pediculosis son dermatosis parasitarias universales y contagiosas. Ocurren en forma de "clústers" de infestaciones, por ejemplo sarna en personas con inmunodepresión o en pacientes o personal de hospitales y residencias de ancianos. La pediculosis afecta sobre todo a niños en edad escolar y a personas sin techo. Se asocia con frecuencia a otras enfermedades: la sarna con la infección por el virus I de la leucemia de células T y linfoma (HTLV-I) y el VIH; la pediculosis con la fiebre de las trincheras y el tifus exantemático.

PEDICULOSIS. Los piojos son insectos chupadores de sangre y parásitos específicos de la especie humana. El *Pediculus humanus var capitis* habita en el cuero cabelludo, el *P humanus var corporis* en la ropa, y el *Pthirus pubis* (ladilla) en el pubis y es de transmisión venérea. El *P capitis* tiene una longitud de 1-3 mm. La hembra vive 1-3 meses, pero muere en menos de 24 h cuando es separada del huésped; una hembra pone hasta 300 huevos, llamados liendres, en toda su vida. Las liendres producen piojos en 6-10 días, y éstos son adultos en 10 días más. En el mundo hay cientos de millones de personas infestadas. Los piojos infestan sobre todo a niños de 3 a 11 años y sus madres, sin predominio de clase social; son más frecuentes en niñas.

Tratamiento. La eficacia de peines (de plástico, aluminio, térmicos o electrónicos) no ha sido establecida en ensayos rigurosos. Se debe evitar rapar el cabello, porque es humillante. Se combinan piretrinas naturales o piretroides sintéticos (fenotrina) con un insecticida sinérgico (piperonil butóxido) o no (permetrina). Sus potencias sobre la membrana neuronal del parásito difieren entre ellos; son biodegradables y cosméticamente aceptables, y la mayoría de las reacciones adversas son locales y de intensidad ligera; al igual que el malation, pueden incendiarse, y se han descrito quemaduras. Son aplicados varias veces, durante 10 min (permetrina y fenotrina). El **MALATION** es un organofosforado inhibidor irreversible de la colinesterasa; es hidrolizado por carboxilesterasas plasmáticas con mucha mayor rapidez en mamíferos que en insectos, y es considerado seguro; debe dejarse 8-12 h; se fija al cabello y confiere protección residual. Aunque en EUA el fabricante lo retiró dos veces debido a su fracaso comercial (probablemente relacionado con el olor, inflamabilidad y necesidad de aplicación prolongada), la FDA ha aprobado un preparado de malation al 0,5% con isopropanol al 78%, en parte para afrontar la aparición de resistencias. El **LINDANO (HEXAFLUORURO DE GAMMABENCENO)** y el **DDT** también son neurotóxicos para el parásito; debido al desarrollo de resistencias y a las dudas sobre su seguridad, su empleo se considera cuestionable. El **CARBARIL** es potencialmente carcinogénico en roedores, y en el Reino Unido su prescripción está restringida. En el pasado se usó **CROTAMITÓN** tópico. El **QUEROSENO** puede ser efectivo, pero implica riesgo de quemadura. También se ha demostrado la eficacia de la loción de **IVERMECTINA** al 0,8%; un champú de ivermectina al 0,8% fue más eficaz que uno de **LINDANO** al 1% en un estudio en 208 pacientes. También se ha probado la ivermectina por vía oral (200 µg/kg, que se repiten al cabo de 10 días). Estos productos son evaluados en piojos cultivados experimentalmente en conejos New Zealand blancos que no han sido nunca expuestos a pediculicidas. Se realizan estudios in vitro sobre piojos y huevos viables recién extraídos de niños infestados; el malation mata todos los piojos tras 5 min de exposición, y más del 95% de los huevos no fueron viables tras una exposición de 10 min. Aunque piretrinas y piretroides también son pediculicidas y ovicidas, hay algunas diferencias entre ellos; así por ejemplo, la tasa de viabilidad de los huevos tras la exposición a una piretrina natural junto con un potenciador es significativamente superior a la obtenida con permetrina sola. Algunos investigadores opinan que ninguno de los insecticidas tópicos actualmente disponibles es ovicida en un 100%. En un **METANÁLISIS** publicado en 1995 se identificaron 28 ensayos, de los que sólo 7 fueron considerados no sesgados; los resultados indican que la permetrina al 1% y el malation son efectivos (el límite inferior del IC95% fue de 90%), que la actividad del carbarilo debe ser confirmada, y que lindano y piretrinas naturales son menos activos; este metanálisis fue criticado por posible sesgo de publicación, porque los investigadores no incluyeron datos no publicados ni tuvieron en cuenta las resistencias. No hay pediculicida que haya sido tan extensamente investigado como la permetrina. Son preferibles las lociones que suministran una concentración elevada de insecticida en una aplicación, pero es preciso evitar el contacto con las mucosas. El empleo de aerosoles está contraindicado, sobre todo si hay un asmático en el domicilio. Se deben evitar los champús, porque el tiempo de contacto es breve, la penetración del insecticida es menor cuando los piojos están sumergidos en agua, y las aplicaciones mal hechas podrían favorecer la aparición de resistencias.

En las recomendaciones francesas se afirma que los polvos insecticidas (**lindano**) sólo se deben usar para tratar materiales que no pueden ser lavados en máquina a 60°C. Los insecticidas son

aplicados varias veces sobre cabello seco, y deben ser reaplicados al cabo de 7 días; se puede evitar la segunda aplicación si el producto retiene suficiente actividad residual, pero esta pauta podría promover la aparición de resistencias. Se debe examinar a todos los demás miembros de la familia, pero no se ha demostrado formalmente que el tratamiento de toda la familia dé mejor resultado que el de los individuos infestados. "Se pueden" descontaminar otros objetos (cepillos, peines, almohadas, colchones y juguetes con pelo) con insecticida. Toda la ropa personal y de cama debe ser lavada a máquina. Tras el tratamiento y posterior lavado con champú neutro, se peina el cabello mojado con un peine fino para extraer las liendres. Aunque algunos productos (por ej., crema con ácido fórmico al 8%) pueden ayudar a extraer las liendres, no se ha demostrado su efecto beneficioso; sin embargo, se ha demostrado in vitro que desnaturaliza la estructura cilíndrica de la liendre; en cualquier caso, sigue siendo necesaria la extracción manual de las liendres.

Se debe evitar el uso profiláctico de insecticidas (lavado frecuente del cabello con un champú pediculicida durante el año escolar). En el Reino Unido se ha comercializado un repelente de piojos que contiene **piperonal** (?).

RESISTENCIAS: Antes de aceptar la resistencia adquirida a los insecticidas como causa de fracaso terapéutico, se deben considerar otras posibilidades (véase más adelante). Se realizó un estudio con el fin de confirmar la hipótesis de la resistencia, en el que se compararon lociones de malation y d-fenotrina en niños en edad escolar. Ambos preparados mostraron una actividad ovicida y pediculicida de 100% en el modelo experimental en conejo (piojos no expuestos previamente a ningún pediculicida). Los insecticidas fueron aplicados de manera estandarizada, con el fin de controlar otras causas de fracaso terapéutico. El malation se mostró significativamente más eficaz que la d-fenotrina, tanto en el ensayo como en las pruebas de actividad pediculicida. En la región de París, el uso sistemático de malation en escuelas primarias disminuyó la prevalencia de piojos en un 50%. Se han descrito resistencias en todo el mundo, sobre todo a piretrinas y piretroides. Estas resistencias parecen ser reales. Sin embargo, antes de considerar la posibilidad de resistencia se deben descartar incompreensión de las instrucciones de uso, falta de adhesión al tratamiento, instrucciones inapropiadas, error diagnóstico, rascado psicógeno, actividad ovicida incompleta, preparado inapropiado (por ej., champú), aplicación demasiado corta o con cantidad insuficiente, reinfestación y no extracción de huevos vivos. En la práctica, cuando un tratamiento bien aplicado fracasa, se debe cambiar de grupo farmacológico (por ej., de un piretroide a malation, o viceversa); si se sospecha resistencia de baja intensidad, se deben reaplicar 50 ml del producto al cabo de una semana. También se puede usar carbarilo. Se han propuesto otras alternativas (champús a base de vaselina o permetrina al 5% toda la noche con un gorro de ducha). No se ha demostrado la utilidad de las combinaciones de malation con piretrinas o piretroides. Se están evaluando nuevos insecticidas, como imidacloprida, fipronilo y monoterpénoides. No se debe usar el cotrimoxazol, debido al riesgo de reacciones de hipersensibilidad. La ivermectina puede ser útil, sobre todo en caso de resistencia a piretroides y a malation.

32. Fugh-Berman A. Herb-drug interactions. *Lancet* 2000;355:134-8.

El uso simultáneo de hierbas puede reproducir, exagerar u oponerse al efecto de medicamentos. Los siguientes son casos plausibles de interacciones entre hierbas y medicamentos:

- Hemorragia cuando se combina warfarina con *Ginkgo biloba*, ajo (*Allium sativum*), o las hierbas chinas *dong quai* (*Angelica sinensis*) o *danshen* (*Salvia miltiorrhiza*).
- Síndrome serotoninico de baja intensidad en pacientes que toman hierba de San Juan (hipérico, corazoncillo) (*Hypericum perforatum*) con antidepresivos ISRS.
- Disminución de la biodisponibilidad de digoxina, teofilina, ciclosporina y fenprocumona cuando estos fármacos se combinan con hierba de San Juan.
- Inducción de manía en pacientes deprimidos que toman antidepresivos y *Panax ginseng*.
- Exacerbación de sintomatología extrapiramidal con antipsicóticos y nuez de betel (*Areca catechu*).
- Incremento del riesgo de hipertensión cuando se combinan antidepresivos tricíclicos con yohimbina (*Pausinystalia yohimbe*).
- Potenciación de corticoides por vía oral y tópica por la regaliz (*Glycyrrhiza glabra*).
- Disminución de las concentraciones plasmáticas de prednisolona cuando se toma con el producto de hierbas chinas *xaio chai hu tang* (*sho-saiko-to*).
- Disminución de las concentraciones de fenitoína cuando se combina con el jarabe ayurvédico *shankhapushpi*.
- Las plantas que contienen antranoides (como el sen o *Cassia senna* y la cáscara o *Rhamnus purshiana*) y las fibras solubles (como el agar agar y el psilio) pueden disminuir la absorción de otros fármacos.

Muchas notificaciones de interacciones entre fármacos y hierbas están mal documentados, y no se

acompañan de un análisis de laboratorio de los productos incriminados.

33. Bedford H, Elliman D. Concerns about immunisation. BMJ 2000;320:240-3.

Las vacunas han salvado miles de vidas. Las que forman parte del calendario de vacunaciones son seguras. Su eficacia para erradicar enfermedades prevenibles puede conceder una importancia innecesaria a posibles reacciones adversas no confirmadas. Los escándalos de prensa sobre vacunas son frecuentes. Las preocupaciones de algunos padres deben ser tomadas en serio. Los profesionales sanitarios tienen la obligación de dar información correcta para permitir que los padres decidan plenamente informados sobre las vacunaciones de sus hijos. Las objeciones que pueden poner los padres a la vacunación, y sus correspondientes respuestas (R), son las siguientes:

- 1) La enfermedad prevenida no es grave. R: el sarampión puede matar a un niño sano.
- 2) La enfermedad es poco frecuente. R: enfermedades como el sarampión, la difteria y la polio son frecuentes en niños no inmunizados, y se diseminan fácilmente por el mundo.
- 3) La vacuna es ineficaz. R: antes de su introducción en el mercado, las vacunas son sometidas a ensayos rigurosos, con el fin de demostrar que son efectivas.
- 4) La vacuna no es segura. R: antes de su introducción, todas las vacunas son valoradas en su seguridad, y se prosigue la vigilancia cuando se usan.
- 5) Otros métodos de prevención de la enfermedad, como la homeopatía, son preferibles a las vacunas. R: La Facultad de Homeopatía (del Reino Unido) apoya el uso de vacunas ortodoxas; no hay pruebas de que las vacunas homeopáticas confieran protección a corto o a largo plazo.

EFICACIA DE LAS VACUNAS DE USO MÁS COMÚN: difteria, 87-96%; tétano >90%; tos ferina 35-96% (estudios recientes sugieren que las vacunas contra la tos ferina utilizadas actualmente en el Reino Unido se asocian a tasas de eficacia de más de 90%); *Haemophilus influenzae* de tipo b: 94-100%; polio oral: 90-100%; sarampión: 90-98% (la cepa de vacuna llamada Rubini no es eficaz); rubéola >95%; BCG 0-80%.

CONTRAINDICACIONES: para todas las vacunas, enfermedad febril aguda, y reacción grave a una dosis anterior o a un constituyente de la vacuna. Para la tos ferina: problema neurológico en evolución, en cuyo caso el niño debe estar bajo vigilancia de un pediatra, y la vacuna debe ser administrada cuando el problema neurológico se haya estabilizado. Todas las vacunas vivas: gestación e inmunosupresión. Para la BCG: BCG previa y prueba de tuberculina positiva.

CONTRAINDICACIONES FALSAS (MITOS): ya ha padecido la enfermedad (sólo se aplica a la BCG); historia personal o familiar de atopia; historia personal o familiar de epilepsia; síntomas menores de infección respiratoria alta en el momento de la vacunación; reacción significativa a otra vacuna.

34. Vandembroucke JP, Helmerhorst FM, Rosendaal FR. Competing interests and controversy about third generation oral contraceptives. BMJ readers should know whose words they read. BMJ 2000;320:381-2.

A finales de 1998 se publicaron tres grandes estudios no financiados por la industria farmacéutica, en los que se observó un riesgo más elevado de trombosis venosa profunda asociado a los contraceptivos que contienen un progestágeno llamado de tercera generación, a diferencia de los hallazgos de dos estudios financiados por la industria.

Hasta la actualidad, de nueve estudios sin patrocinio industrial, en uno no se encontraron diferencias, y en los otros ocho se encontraron valores de riesgo relativo de enfermedad tromboembólica de 1,5 a 4,0 (global, 2,4) (lo que indica que el riesgo de enfermedad tromboembólica asociado a los contraceptivos con progestágenos de tercera generación es de 1,5 a 4 veces mayor que con los que contienen progestágenos de segunda generación. En cuatro estudios patrocinados se encontraron riesgos de entre 0,8 y 1,5 (global de 1,1) (las citas bibliográficas se pueden encontrar en www.bmj.com). El estudio patrocinado por un laboratorio que había dado un RR de 1,5 fue reanalizado en varias ocasiones, en las que dio valores más bajos. En 1995 cuatro estudios hallaron el mismo riesgo. Por lo menos para uno de los laboratorios, el contraceptivo de tercera generación suponía más de la mitad de sus beneficios. Los laboratorios fabricantes proclamaron que casi con total certeza todo había sido consecuencia de sesgo y problemas metodológicos relativos a factores de confusión.

Desde 1995, tres compañías multinacionales han invertido enormes recursos de promoción para sembrar la confusión. Una avalancha de simposios especiales y de suplementos pagados convenció a los profanos de que había algo erróneo en los estudios en los que se encontraron los valores de riesgo más altos. Mucha gente fue convencida de que se trataba de un problema metodológico, y dado que pocos ginecólogos, médicos de familia y planificadores están familiarizados con los detalles

del método epidemiológico, el resultado fue que se creó confusión sobre este problema. Los laboratorios, además, han ejercido fuertes presiones legales sobre gobiernos. La OMS reunió a un comité de epidemiólogos de prestigio, que no habían participado en los debates, quienes rechazaron el punto de vista de la industria sobre sesgos y factores de confusión.

35. Williams CS, Woodcock KR. Do ethanol and metronidazole interact to produce a disulfiram-like reaction? *Ann Pharmacother* 2000;34:255-7.

El objetivo de este trabajo fue obtener y evaluar pruebas de la supuesta interacción de tipo disulfiram (efecto "antabús") entre metronidazol y etanol. Se realizó una búsqueda en MEDLINE (1964 a 1999).

RESULTADO: A pesar de la advertencia de los fabricantes de que el metronidazol puede interactuar con el etanol para producir una reacción similar a la desencadenada por el disulfiram, la revisión de las descripciones de casos publicadas entre 1969 y 1982 no convence de que esta reacción exista realmente. Se evaluaron seis notificaciones referentes a ocho pacientes. Cuatro de los ocho casos fueron graves (uno mortal), pero los autores de todas las notificaciones presumían que la interacción entre metronidazol y etanol es un hecho farmacológico establecido; ninguna notificación aportaba alguna información que permitiera establecer una relación de causalidad.

COMENTARI: Aquest treball no implica que no hi hagi cap risc d'interacció, però posa clarament en dubte una interacció que pot haver estat un mite, com moltes altres interaccions. Crida l'atenció l'escàs nombre de casos publicats; potser perquè la interacció es considera ben coneguda i establerta?

36. Henzen C, Suter A, Lerch E, Urbinelli R, Schorno XH, Briner VA. Suppression and recovery of adrenal response after short-term, high-dose glucocorticoid treatment. *Lancet* 2000;355:542-5.

Se estudiaron 75 pacientes que recibieron el equivalente de por lo menos 25 mg de prednisona al día durante entre 5 y 30 días. Tras la suspensión del tratamiento con corticoide, se administró 1 µg de corticotropina por vía intravenosa, y se determinaron las concentraciones estimuladas de cortisol en plasma 30 min después. En pacientes con una respuesta suprimida a 1 µg de corticotropina, la prueba fue repetida hasta que las concentraciones plasmáticas estimuladas de cortisol alcanzaron niveles normales. **RESULTADOS:** Se observó que la respuesta suprarrenal a 1 µg de corticotropina estaba suprimida en 34 pacientes y era normal en 41. Las ulteriores pruebas de estimulación con corticotropina demostraron una recuperación continuada de la función suprarrenal en los 14 días siguientes. En dos pacientes la respuesta suprarrenal se mantuvo suprimida durante varios meses. No se observó correlación entre las concentraciones plasmáticas de cortisol y la duración o la dosis del tratamiento con corticoides. **CONCLUSIONES:** La supresión de la respuesta suprarrenal es frecuente tras el tratamiento corto con glucocorticoides a dosis altas. La prueba con corticotropina a dosis baja es sensible y sencilla, y es útil para evaluar la respuesta suprarrenal tras este tratamiento.

37. Britten N, Stevenson FA, Barry CA, Barber N, Bradley CP. Misunderstandings in prescribing decisions in general practice: qualitative study. *BMJ* 2000;320:484-8.

El objetivo de este estudio cualitativo realizado en 20 centros de salud en West Midlands y sudeste de Inglaterra, con 20 médicos generales y 35 especialistas, fue identificar y describir malentendidos entre pacientes y médicos asociados a las decisiones de prescribir en atención primaria.

RESULTADOS: Se identificaron 14 tipos de malentendidos relativos a información del paciente desconocida para el médico, información del médico desconocida para el paciente, información conflictiva, desacuerdo en la atribución de efectos indeseados, incapacidad para comunicar sobre la decisión médica y factores de relación. Todos los malentendidos se asociaron a falta de participación del paciente en la consulta, en términos de expresión de sus expectativas y preferencias, o de expresión de respuestas a las decisiones y acciones del médico. Todos se asociaron a resultados adversos potenciales o reales, como falta de adhesión al tratamiento. Muchos se basaron en esperanzas y supuestos erróneos. En particular, los médicos parecieron no conscientes de la relevancia de las ideas del paciente sobre los medicamentos. **Los tipos de malentendidos** fueron los siguientes:

- 1) Información sobre el paciente desconocida para el médico: el paciente no menciona hechos relevantes de su historia clínica, como por ejemplo efectos adversos previos, porque supone erróneamente que el médico ya los conoce; el médico no conoce las percepciones del paciente sobre los medicamentos ni sus preocupaciones respecto a los síntomas o al tratamiento; el médico

percibe erróneamente lo que desea el paciente (por ej., que desea una prescripción cuando en realidad no la desea, o viceversa); el médico desconoce el uso de medicamentos alternativos o de libre dispensación; el médico desconoce que el paciente ha modificado la dosis o que el paciente no sabe exactamente qué dosis tomar.

- 2) Información que tiene el médico pero desconocida para el paciente: el paciente no entiende la acción del fármaco (por ej., piensa que un inhalador de corticoides previene la bronquitis); el paciente no conoce la dosificación correcta; el paciente desea información pero el médico no se da cuenta, o cree que no la necesita o no la entenderá (por ej., el paciente desea conocer riesgos y beneficios de una intervención sobre la nariz, pero en su lugar recibe dos prescripciones para un resfriado).
- 3) Se da información contradictoria, comparada con la que el paciente obtiene de otras fuentes.
- 4) Desacuerdo sobre la atribución de efectos adversos: malentendidos o desacuerdos sobre las causas de los efectos indeseados.
- 5) Incapacidad para comunicar la decisión médica: el paciente no entiende, recuerda o acepta el diagnóstico, o no entiende la decisión terapéutica (por ej., no entiende por qué el médico prescribe si todavía no tiene un diagnóstico).
- 6) Factores de relación: el paciente cree que la prescripción era necesaria simplemente porque se la dieron, en casos en los que el médico pensaba que la prescripción no era estrictamente necesaria; el médico prescribe y el paciente toma el medicamento, pero sólo para preservar la relación entre ambos. En el artículo se incluyen ejemplos concretos de cada una de estas posibilidades.

CONCLUSIONES: La escasa participación de los pacientes en la consulta y las consecuencias adversas de esta falta de participación son importantes. Los autores están desarrollando una intervención educativa basada en estos hallazgos.

38. Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, Jones SJ, Thomas SHL. QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. Lancet 2000;355:1048-52.

En pacientes psiquiátricos, la muerte súbita puede ser debida a arritmia de origen farmacológico, de la que el alargamiento del intervalo QT corregido por la frecuencia (QTc, QT corregido) en el ECG constituye un marcador con valor predictivo. Se calcularon la prevalencia puntual de alargamiento del QTc en pacientes psiquiátricos, y los efectos de diversos fármacos.

MÉTODOS: Se practicaron electrocardiogramas a 101 individuos sanos de control y 495 pacientes psiquiátricos en diversos ambientes (institucionalizados o no), que fueron analizados mediante una técnica digitalizada previamente validada. Mediante regresión logística, se compararon los pacientes con y sin alargamiento del QTc, dispersión del QTc y onda T anormal.

RESULTADOS: A partir de los datos del grupo sano de referencia, se definió que un QTc anormal es el que tiene más de 456 msec; esta característica se registró en un 8% (40/495) de los pacientes. La edad superior a 65 años (OR=3,0; IC95%, 1,1-8,3), el uso de antidepresivos tricíclicos (OR=4,4; IC95%, 1,6-12,1), el de tioridacina (OR=5,4; IC95%, 2,0-13,7) y el de droperidol (OR=6,7; IC95%, 1,8-24,8) fueron predictores de alargamiento del QTc. También lo fue la dosis del antipsicótico, de modo que las dosis altas se asociaron a un OR de 5,3 (IC95%, 1,2-24,4), y las dosis muy altas a un OR=8,2 (IC95%, 1,5-43,6). La dispersión anormal del QTc y las alteraciones de la onda T no se asociaron a tratamiento con antipsicóticos, pero sí a tratamiento con litio.

CONCLUSIONES: Los antipsicóticos dan lugar a alargamiento del QTc, de intensidad relacionada con la dosis. Los riesgos son sustancialmente más elevados para tioridacina y droperidol, y en consecuencia estos fármacos podrían asociarse a un incremento del riesgo de arritmia de origen farmacológico.

39. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, Sharp PC, Shumaker SA, Snyder TE, Furberg CD, Kowalchuk GJ, Stuckey TD, Rogers WJ, Givens DH, Waters D. Effect of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. N Engl J Med 2000;343:522-9.

Los resultados de este ensayo clínico en 309 mujeres con cardiopatía isquémica indican que ni los estrógenos solos, ni la combinación de estrógenos + progesterona afectan la progresión de la arteriosclerosis en mujeres con enfermedad coronaria establecida. Por tanto, estas pacientes no deberían tomar estrógenos con la expectativa de algún efecto beneficioso cardiovascular.

40. Hunt DL, Jaeschke R, McKibbin KA, for the Evidence-Based Medicine Working Group. User's guides to the medical literature: XXI. Using electronic health information resources

in evidence-based practice. JAMA 2000;283:1875-9.

La información en ciencias de la salud es muy extensa y sigue creciendo rápidamente. Esta expansión es positiva en la medida en que expresa un avance en la investigación para la mejora de la calidad de la asistencia médica. Dentro de la serie "Guías para el usuario de literatura médica" se revisan las principales bases de datos electrónicas disponibles que permiten el acceso a una información de calidad para una práctica clínica "basada en la evidencia". El primer paso consiste en identificar las dudas que genera el paciente, plantear la cuestión y gestionar de manera óptima los recursos de información disponibles. Destacan, entre otras, "Best Evidence", Cochrane Library, "Up to Date" o Medline. Se proporcionan además las direcciones en internet y el coste anual de:

- Best Evidence (www.acponline.org/catalog/electronic/bestevidence.htm),
- Cochrane Library (www.updateusa.com/cochrane.htm),
- Up to Date (www.uptodate.com),
- PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/gratuito),
- Scientific American Medicine (www.samed.com),
- Clinical Evidence (www.evidence.org/index-welcome.htm),
- Harrison's on line (www.harrisonsonline.com), eMedicine (www.emedicine.com, gratuito),
- Medical Matrix (www.medmatrix.org/reg/login.asp, gratuito),
- Medical World Search (www.mwsearch.com, gratuito),
- SchARR Netting the Evidence (www.shef.ac.uk/uni/academic/R-Z/scharr/ir/netting.html, gratuito),
- Journal listings (www.pslgroup.com/dg/medjournals/htm, gratuito),
- Clinical practice guidelines (www.guidelines.gov, www.cma.ca/cpgs, gratuito),
- MD Consult (www.mdconsult.com),
- EBMR Reviews (OVID) (www.ovid.com/products/cip/ebmr.cfm).

41. Menniti-Ippolito F, Raschetti R, Da Cas R, Giaquinto C, Cantarutti L, for the Italian Paediatric Pharmacovigilance Multicenter Group. Active monitoring of adverse drug reactions in children. Lancet 2000;355:1613-4.

Para crear un sistema de farmacovigilancia activa, se organizó una red de pediatras de atención primaria. Se dirigieron inicialmente a un 8% de los pediatras generales de la región; 29 aceptaron participar. Se calculó la incidencia de reacciones adversas notificadas, que fue de 15,1 por 1.000 niños, a partir de las cifras de prescripciones de los archivos e historias clínicas informatizados de una parte de ellos. Se dan cifras de incidencia (n/1.000 dosis diarias definidas, DDD) para los fármacos causantes más frecuentes de reacciones adversas, y los 10 primeros son los siguientes: (1) cefpodoxima, 71,4/1.000 DDD (cutáneas); (2) calcipotriol, 66,7 (cutáneas); (3) josamicina, 113,0 (gastrointestinales, GI); (4) cefaticina, 5,2 (GI); (5) claritromicina, 2,7 (cutáneas, GI, eosinofilia); (6) ceftibuteno, 2,5 (cutáneas, GI); (7) cefuroxima axetil, 2,4 (cutáneas, GI); (7) azitromicina, 1,8 (cutáneas, GI, neurológicas); (8) cotrimoxazol, 1,4 (cutáneas, neurológicas); (9) gluconato ferroso, 1,4 (GI), y (10) eritromicina, 1,2 (GI).

42. Arranz MJ, Munro J, Birkett J, Bolonna A, Mancama D, Sodhi M, Lesch KP, Meyer JFW, Sham P, Collier DA, Murray RM, Kerwin RW. Pharmacogenetic prediction of clozapine response. Lancet 2000;355:1615-6.

Los autores realizaron estudios de asociación de varios genes candidatos para encontrar la combinación de polimorfismos con el mejor valor predictivo de respuesta a la clozapina en pacientes esquizofrénicos. Una combinación de seis polimorfismos de genes relacionados con neurotransmisores y con receptores dio un poder predictivo de la respuesta a la clozapina de 76,7% ($p=0,0001$) y una sensibilidad de $95\% \pm 0,4\%$ de respuesta satisfactoria. Estos resultados constituirán la base de una prueba sencilla para potenciar la utilidad de la clozapina en psiquiatría.

43. Mengibar Torres FJ. Gasto farmacéutico en atención primaria reformada: implicación de las actividades formativas en el ahorro en farmacia. Gac Sanit (Barc) 2000;14:277-86.

El objetivo de este estudio fue determinar la influencia de diversos factores relativos a características personales de prescriptores sobre el gasto farmacéutico, en la DAP de Sabadell (Barcelona). Se examinaron sobre todo el grado de formación, actividades formativas realizadas en el lugar de trabajo, factores organizativos y características de la población atendida.

MÉTODOS: La DAP atiende a 255.000 personas; cuenta con 12 áreas básicas de salud (ABS), de las

que 8 funcionan como EAP (es decir, red reformada). Se estudiaron 68 médicos, de los 80 de la plantilla. Los indicadores estudiados (variables dependientes) fueron: gasto farmacéutico total anual, gasto farmacéutico por usuario y año, gasto farmacéutico por visita y año, precio medio de la receta, cociente recetas/usuario y cociente recetas/visita.

RESULTADOS: Las variables que se manifestaron predictoras de un mayor gasto farmacéutico fueron el envejecimiento de la población atendida, el número de visitas atendidas, la frecuentación, derivaciones a especialistas de APS, municipio urbano, trabajo alternado del prescriptor en APS y en hospital, antigüedad en la plaza y edad. Las variables que predicen un ahorro en el gasto de farmacia fueron las actividades formativas: por cada sesión formativa del EAP la media anual del gasto farmacéutico por usuario y por visita disminuye, respectivamente, en 50 y en 15 ptas. Cada hora que se dedica a formación supone un ahorro de 60.000 ptas al año. Por cada sesión formativa el precio por receta bajó en 52 ptas.

COMENTARI: No en calen. El que cal és facilitar que els gestors sanitaris coneguin aquest estudi.

44. Bates MN, Blakely TA. Role of cannabis in motor vehicle crashes. *Epidemiol Rev* 2000;21:222-32.

Se revisan los estudios (la mayoría de casos y controles) en los que se ha investigado la relación entre la presencia de cannabis en sangre u orina y accidentes de tráfico. Estos estudios analizan también la contribución del alcohol. En la tabla 1 se resumen los resultados de 11 estudios, realizados en Nueva Zelanda, Canadá, Australia y EUA, con un número de accidentes que va de 200 a 2.500, y se indica el porcentaje de conductores con alcohol o cannabis en sangre u orina. Los porcentajes para alcohol en diez estudios sobre la cuestión son 20%, 57%, 75%, 35%, 74%, 13%, 37%, 36%, 48% y 12%. Los porcentajes de conductores con positividad para THC o sus metabolitos son, respectivamente: 7%, 11%, 6%, 32%, 29%, 13%, 11%, 12%, 11%, 11% y 11%. Estos datos plantean dudas sobre la relación de causalidad, tanto para alcohol como para marihuana, pues no incluyen controles que no intervinieran en estos accidentes. Estas dudas se resuelven metodológicamente en las tablas siguientes, en las que se presentan los resultados de diversos estudios en los que se compararon los porcentajes de positividades a alcohol y a marihuana en conductores "culpables" con los de otros participantes en el accidente, calificados de "no culpables". Así, en la tabla 2 se indican valores de OR y sus límites de confianza al 95% para tres categorías de conductores que han sufrido accidentes no mortales: (a) sin drogas: 94 culpables y 179 no culpables, categoría de referencia, OR=1; (b) alcohol solo: 45 culpables y 16 no culpables, OR=5,4; IC95%, 2,8-10,5, y (c) marihuana sola, 9 culpables y 8 no culpables, OR=2,1; IC95% 0,7-6,6. En la tabla 3 se indican los mismos datos, para conductores que han sufrido accidentes mortales: (a) sin drogas, 55 culpables y 23 no culpables, OR=1 (categoría de referencia); (b) alcohol solo, 120 culpables y 10 no culpables, OR=5,0; IC95%, 2,1-12,2; (c) marihuana sola, 10 culpables y 9 no culpables, OR=0,5; IC95%, 0,2-1,5; (d) alcohol + marihuana, 123 culpables y 6 no culpables, OR=8,6; IC95% 3,1-26,9; también se calcula un valor de OR del riesgo de alcohol + marihuana, comparado con alcohol solo, que da OR=1,7 (IC95%, 0,5-5,9). En la tabla 4 se presentan valores similares de OR para conductores que fallecieron en accidente de tráfico: (a) sin drogas, 541 culpables y 258 no culpables, OR=1 (categoría de referencia); (b) alcohol solo, 587 culpables y 38 no culpables, OR=7,4 (IC95%, 5,1-10,7); (c) marihuana sola, 11 culpables y 8 no culpables, OR=0,7 (IC95%, 0,2-1,8), (d) alcohol + marihuana, OR=8,35 (IC95%, 2,1-72,1), y (e) alcohol + marihuana comparado con alcohol solo, OR=1,1 (IC95%, 0,3-10,1). En la tabla 5 se presenta el mismo tipo de análisis a partir de datos de otro estudio, y los valores de OR son de OR=6,0 (IC95%, 3,5-10) para alcohol, OR=0,6 (IC95%, 0,3-1,2) para marihuana sola, OR=5,6 (IC95%, 0,2-1,6) para alcohol + marihuana, y OR=0,9 (IC95%, 0,3-4,0) para alcohol + marihuana comparado con alcohol solo. En la tabla 6 se indican 15 valores de OR para diferentes valores de concentraciones de THC en plasma: ninguno es significativo y no se observa una tendencia del valor de OR a aumentar en relación directa con las concentraciones de THC; los únicos valores de OR significativos en esta tabla son los relacionados con alcohol solo [OR=6,84 (IC95%, 4,27-11,06)], y con alcohol + marihuana [OR=11,48 (IC95%, 4,64-36,66)]. En la tabla 7 se resumen los datos de tres estudios en los que se examinó el efecto de la combinación alcohol + marihuana en comparación con alcohol solo, para tres niveles de alcoholemia, y en ningún caso se observa que la presencia de marihuana o de sus metabolitos modifique el efecto del alcohol sobre el riesgo de accidentes de tráfico. **CONCLUSIONES:** (1) No hay pruebas de que el consumo de marihuana sola incremente el riesgo de culpabilidad por muertes en accidentes de tráfico o de lesiones que den lugar a ingreso en hospital, y es posible que reduzca estos riesgos; (2) las pruebas relativas al efecto combinado de la marihuana y el alcohol sobre el riesgo de muerte o lesión por accidente de tráfico, comparado con el riesgo asociado al alcohol solo, no indican nada claro, y (3) no se puede excluir la posibilidad de que

el uso de marihuana (con o sin alcohol) incrementa el riesgo de accidentes de tráfico que den lugar a lesiones menos graves. Los autores atribuyen la diferencia entre el efecto del alcohol y el efecto de la marihuana a que el alcohol afectaría los reflejos y la coordinación motora a la vez que da una falsa sensación de seguridad, mientras que la marihuana da sensación de afectación de los reflejos y la coordinación motora, y el conductor se comporta en consecuencia con mayor prudencia.

45. Lanas A, Bajador E, Serrano P, Fuentes J, Carreño S, Guardia J, Sanz M, Montoro M, Sáinz R. Nitrovasodilators, low-dose aspirin, other nonsteroidal antiinflammatory drugs, and the risk of upper gastrointestinal bleeding. N Engl J Med 2000;343:834-9.

INTRODUCCION: Se están investigando nuevos antiinflamatorios que liberan óxido nítrico. Éste incrementa el flujo de sangre a la mucosa gástrica e inhibe la adherencia de los leucocitos al endotelio de la microcirculación gastrointestinal. En ratas la administración por vía oral o parenteral de fármacos liberadores de óxido nítrico, entre ellos la nitroglicerina transdérmica, previene la lesión gástrica y acelera la cicatrización de las úlceras. Pero los mecanismos de las lesiones agudas no son necesariamente los mismos que los de las lesiones crónicas o las complicaciones graves. Además, en la hemorragia gastrointestinal (HGI) por AINE puede contribuir la inhibición plaquetaria que estos fármacos producen. En un estudio retrospectivo estos autores observaron que los nitratos pueden reducir el riesgo de HGI asociado al uso de ácido acetilsalicílico (AAS) a dosis bajas. En el presente estudio se evaluó el riesgo de HGI de lesiones pépticas asociado al uso de ácido acetilsalicílico (AAS) a dosis bajas, otros AINE, nitratos y combinaciones de estos fármacos.

MÉTODOS: Estudio de casos y controles en 4 hospitales (2 en Zaragoza, uno en Huesca y uno en Logroño), de noviembre de 1995 a febrero de 1998. Para la mayoría de los pacientes se seleccionaron dos controles, uno hospitalario (por razones no relacionadas con el uso de los fármacos en estudio) y uno extrahospitalario (seleccionado entre pacientes atendidos por los mismos médicos de APS), emparejados por edad y sexo (± 5 años). Se definió como tratamiento con AINE el uso de uno de estos fármacos en cualquier momento en los 7 días anteriores al ingreso; el tratamiento con AAS se definió como el uso continuado de hasta 300 mg al día para profilaxis cardiovascular (AAS de otro modo se consideró AINE).

RESULTADOS: Se incluyeron 1.122 casos consecutivos y 2.231 controles (1.109 hospitalarios y 1.122 extrahospitalarios). El riesgo de HGI se asoció a historia de HGI (23,5% de los casos y 4,1% de los controles), historia de úlcera (35,7% frente a 11,7%), y a la presencia de enfermedad reumática (23,9% frente a 17,3%), de enfermedad cardiovascular (13,0% frente a 9,9%) y de accidente vascular cerebral (14,1% frente a 8,9%). La causa de la HGI actual fue una úlcera duodenal en 43% de los casos, úlcera gástrica en 29,6%, lesión aguda de la mucosa gastroduodenal en 19,8% y esofagitis en 7,7%. El riesgo asociado al consumo de AINE fue OR=7,4 (IC95%, 4,5-12,0, $p < 0,001$, basado en 520 casos expuestos (46%) y 229 controles (10,3%). El AAS a dosis bajas (10,7% de los casos y 9,2% de los controles) se asoció a un riesgo de 2,4 (IC95%, 1,8-3,3, $p < 0,001$). Los nitratos se asociaron a una disminución del riesgo [5,3% de los casos y 6,1% de los controles, OR=0,6 (IC95%, 0,4-0,9, $p < 0,03$)] y los antisecretores (omeprazol, ranitidina o famotidina) también: OR=0,6 (IC95%, 0,4-0,8), basado en 12% de los casos y 9,2% de los controles, $p = 0,001$ [obsérvese que el valor de OR inferior a 1 se contradice aparentemente con el hecho que la proporción de casos usuarios de estos medicamentos fue superior a la de controles, lo que debería dar lugar a un OR superior a 1; o bien hay un error, o bien la introducción de los términos del modelo multivariado "corrige" una estimación hasta el punto de modificar su dirección aparente]. Entre los sujetos que tomaban AINE no salicílicos (317 casos y 187 controles), se hallaron los siguientes valores de OR: historia de HGI (11,7% de los casos frente a 3,2% de los controles), OR=3,7 (IC95%, 1,2-11,0); historia de úlcera (21,8% y 9,6%), OR=1,8 (IC95%, 0,9-3,6), $p = 0,09$; uso de AAS a cualquier dosis (23% y 9%), OR=3,1 (1,7-5,9); uso de nitratos (3,5% y 5,9%), OR=0,3 (IC95%, 0,1-0,9), $p = 0,04$; y uso de antisecretores (9,1% y 19,8%), OR=0,4 (IC95%, 0,2-0,7), $p = 0,001$. Entre los sujetos que tomaban AAS a dosis bajas (148 casos, 220 controles), los OR fueron los siguientes: historia de HGI (13,5% frente a 2,3%), OR=6,5 (IC95%, 2,0-21,2), $p = 0,001$; historia de úlcera (26,4% y 11,8%), OR=2,1 (IC95%, 1,0-4,1), $p = 0,03$; uso de AINE no salicílicos (21,6% y 30,5%), OR=0,5 (IC95%, 0,2-0,9), $p = 0,03$, y uso de antisecretores (12,8% y 17,7%), OR=0,4 (IC95%, 0,2-0,9), $p = 0,04$. Entre estos sujetos, 62,2% tomaban 200 mg al día, 12,9% 150 mg al día, y 8,8% 125 mg al día. La disminución del riesgo de HGI asociado a los nitratos se observó para los preparados de vía oral y también para los de administración por vía transdérmica. El efecto protector de los antisecretores fue observado para antihistamínicos H_2 (8,3% de casos y 6,1% de controles) como para inhibidores de la bomba de protones (3,8% y 3,3%); de los expuestos a éstos, un 92,3% tomaban omeprazol. El uso de antiácidos (2,8% de los casos y 1,8% de los controles) no se asoció a disminución del riesgo. Entre los usuarios de AAS (a cualquier dosis), los que llevaban un mes o menos (comparados con no usuarios de AAS ni de ningún otro AINE), el OR

fue de 8,9 (IC95%, 6,6-14,5); para >1 mes, OR=2,8 (IC95%1,6-4,0). Para AINE, hasta un mes OR=7,6 (IC95%, 5,8-9,2), y >1 mes, OR=2,4 (IC95%, 1,8-3,9). Para los AINE, los que tomaban la "dosis estándar" de cada uno presentaron un OR=6,9 (IC95%, 6,0-9,3); para los que tomaban una dosis superior a la estándar, OR=9,4 (IC95%, 6,3-14,2); para los usuarios de una dosis inferior a la estándar, OR=1,6 (IC95%, 1,1-2,1). (Financiado por Schering-Plough y Sociedad Aragonesa de Patología Digestiva).

46. Lassen AT, Pedersen FM, Bytzer P, de Muckadell OBS. Helicobacter pylori test-and-eradicate versus prompt endoscopy for management of dyspeptic patients: a randomised trial. Lancet 2000;356:455-60.

OBJETIVO: En pacientes con dispepsia, comparar la eficacia y seguridad de una estrategia consistente en la aplicación de un test diagnóstico y aplicación de tratamiento erradicador de H pylori, comparada con endoscopia, en pacientes con dispepsia.

MÉTODOS: Ensayo clínico en 500 pacientes que consultaron por dispepsia (por lo menos 2 semanas de dolor epigástrico, sin síntomas de alarma). Se midieron los síntomas, la calidad de vida, la satisfacción del paciente y la utilización de recursos durante un año de seguimiento.

RESULTADOS: Se asignaron 250 pacientes a cada grupo. La edad media fue de 45 años, y un 28% presentaban infección por Helicobacter pylori. El seguimiento de 1 año fue completado por 447 pacientes. No se hallaron diferencias entre grupos en relación a síntomas (media de días sin síntomas de dispepsia=0,63 [IQR 0,27-0,81] en el grupo asignado a test y erradicación, frente a 0,67 [IQR 0,36-0,86] en el asignado a endoscopia; la diferencia media fue de 0,04 [IC95% 0,01-0,10], p=0,12). Tampoco se hallaron diferencias en la valoración de la calidad de vida, visitas al médico ni ingresos hospitalarios. En el grupo test-erradicación, 27 (12%) enfermos se mostraron no satisfechos con el procedimiento frente a 8 (4%) en el grupo asignado a endoscopia (p=0,013). Después de 1 año, el uso de endoscopias en el grupo de pacientes asignados a test y erradicación era 0,40 veces el número en el grupo asignado inicialmente a endoscopia (IC95%, 0,31-0,51), el uso de tests diagnósticos aumentó a razón de 8,1 (IC95%, 5,7-13,1), el uso de tratamientos erradicadores aumentó a razón de 1,5 (IC95%, 0,9-2,7), y el uso de inhibidores de la bomba de protones fue 0,89 (IC95%, 0,59-1,33) veces el uso en el grupo asignado a endoscopia. Un 91% (43/47) de los pacientes con úlcera péptica podrían haber sido identificados por endoscopia o tratados mediante erradicación.

CONCLUSIÓN: Una estrategia de test diagnóstico y erradicación es tan eficiente y segura como la práctica de endoscopia en el manejo de enfermos con dispepsia en atención primaria, aunque hay menos pacientes que están satisfechos con esta opción.

47. Almond S. Acute presentation of adverse drug reactions. Adv Drug React Bull 2000;204:779-82.

Excelente revisión sobre efectos adversos que se presentan en forma de cuadros agudos, a menudo en servicios hospitalarios de Urgencias. Pueden presentarse en forma aguda tanto los efectos indeseados de tipo A como los de tipo B.

El **INFARTO DE MIOCARDIO** puede ser inducido por ej. por sumatriptán, nicotina, anfetamina o nifedipina.

Numerosos fármacos pueden producir ARRITMIAS: digitálicos, antiarrítmicos de clase I, fármacos capaces de inducir torsade de pointes (antibióticos, antipsicóticos y antihistamínicos).

La **INSUFICIENCIA CARDÍACA** de origen yatrogénico puede tener diversos mecanismos: (a) supresión miocárdica directa (por ej., antraciclina, ciclofosfamida, paclitaxel o ciclosporina), (b) por efecto inotrope negativo (bloqueadores de los canales de calcio, bloqueadores β-adrenérgicos, anestésicos generales, tacrólímico), o bien (c) por retención de líquidos (por ej., AINE, corticoides, bicarbonato sódico y antiácidos que contienen sodio).

La reacción aguda gastrointestinal más frecuente es la **HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL**; los AINE son responsables de alrededor de un 40% de los casos (en nuestro medio).

Más de 900 productos, entre ellos hierbas medicinales, han sido incriminados en la producción de **LESIONES HEPÁTICAS** (de 295 pacientes con insuficiencia hepática fulminante en una serie norteamericana, las reacciones idiosincrásicas constituyeron un 12% de todos los casos; se indican como causas frecuentes de HEPATOTOXICIDAD la isoniacida, valproato sódico, halotano, fenitoína, sulfamidas, amoxicilina+ácido clavulánico, propiltiouracilo, amiodarona y dapsona, y como causas raras la carbamacepina, ofloxacina, ketoconazol, lisinopril, labetalol, imipramina, flutamida e interferón alfa).

La **DIARREA** también es un posible efecto indeseado agudo, generalmente asociado al uso de antibióticos, sobre todo si hay infección por *Clostridium difficile* y colitis pseudomembranosa

(penicilinas, macrólidos, cefalosporinas, tetraciclinas, quinolonas y sulfamidas).

Las **REACCIONES DERMATOLÓGICAS** más graves son el SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON, la NECROLISIS EPIDÉRMICA TÓXICA (para ambos, sulfasalacina, carbamacepina, fenitoína, aminopenicilinas, cotrimoxazol, piroxicam y alopurinol), el SÍNDROME DE HIPERSENSIBILIDAD, las VASCULITIS, la ENFERMEDAD DEL SUERO y el ANGIOEDEMA.

La **NEFROTOXICIDAD** puede tener diversas manifestaciones agudas: insuficiencia renal aguda, síndrome nefrótico, cólico renal, hematuria, déficits tubulares selectivos y nefropatía obstructiva; sus mecanismos pueden ser básicamente cuatro: (1) disminución de la perfusión renal (diuréticos, AINE, IECA); (2) lesión tubular aguda (aminoglucosídicos, tetraciclina, carbamacepina); (3) nefritis intersticial aguda (penicilina, rifampicina, diuréticos tiacídicos); y (4) lesión de la membrana basal glomerular (sales de oro, penicilamina, IECA); la hematuria puede ser una manifestación de cualquiera de estas lesiones; la ciclofosfamida produce una cistitis hemorrágica prevenible con mesna; el ácido tiaprofénico también puede dar lugar a cistitis hemorrágica.

Los **SÍNDROMES NEUROLÓGICOS** pueden ser muy variados: CONVULSIONES (por mecanismo directo: anestésicos como halotano, lidocaína, doxapram, estimulantes adrenérgicos β_2 , antipsicóticos, antidepresivos, antipalúdicos, o bien por mecanismo indirecto, produciendo un trastorno metabólico: hipoglucemia por sulfonilureas, hipocalcemia por fenitoína, intoxicación acuosa por carbamacepina, hipoxia por depresores respiratorios e hiponatremia por ISRS), trastornos extrapiramidales (DISTONÍA AGUDA por antipsicóticos, antieméticos o antidepresivos; SÍNDROME NEUROLÉPTICO MALIGNO por antipsicóticos) disfunción neuromuscular e hipertermia maligna.

La mayor parte de los casos de **ANAFILAXIA** son producidos por medicamentos; en un estudio británico reciente se ha apreciado un incremento desde 5,6 casos de anafilaxia por cada 100.000 altas hospitalarias en 1991, a 11,1 por 100.000 en 1998-99; en un 62% de los casos que resultaron ingresados, la anafilaxia fue debida a medicamentos (numerosos fármacos, siendo los más frecuentes penicilinas, AINE, opiáceos, anestésicos y medios de contraste).

48. Winterstein AG, Sauer BC, Hepler CD. The incidence of preventable drug-related hospital admissions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2000;9(suppl 1):S147 (abstract n^o 398).

El objeto de este estudio fue estimar la incidencia de ingresos hospitalarios prevenibles y debidos a efectos indeseados de medicamentos.

MÉTODOS: Búsqueda en Medline: se incluyeron artículos en inglés y alemán que dieran información suficiente para calcular la incidencia; se excluyeron los artículos limitados a tratamientos o a patologías específicos.

RESULTADOS: Se identificaron 12 estudios con un tamaño de muestra mediano de 760 pacientes, publicados entre 1987 y 1999. La incidencia de ingresos debidos a efectos indeseados osciló de 2,4% a 21,1%, con una mediana de 6,5%. De estos casos, se consideraron prevenibles entre un 47% y un 86%, de modo que la incidencia de ingresos por efectos indeseados prevenibles se situó entre 1,4% y 15,1% (mediana 3,6%). (El estudio con la mayor incidencia sólo incluyó reingresos de pacientes de edad avanzada que tomaban más de 3 medicamentos; su exclusión cambió la mediana a 3,4).

CONCLUSIÓN: Los ingresos hospitalarios por efectos adversos prevenibles de los medicamentos son una de las principales causas de ingreso en hospital.

49. Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, Bégaud B, for the French Pharmacovigilance Centres. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. *BMJ* 2000;320:1036.

Estudio prospectivo transversal de una muestra representativa francesa en salas de medicina de hospitales públicos, realizado entre 2 de marzo y 20 de abril de 1998, durante 14 días, en hospitales docentes y no docentes. Los casos se definieron como pacientes ingresados debido a una reacción adversa.

En total, 3.137 pacientes fueron ingresados en las 62 salas de medicina estudiadas de los 33 hospitales incluidos en el estudio. En total, 100 pacientes (3,19%) fueron ingresados a causa de un efecto adverso (IC95%, 2,37%-4,01%). Estos pacientes eran de edad más avanzada que los ingresados por otras razones (60,5 frente a 52,9 años de edad, $p=0,0009$) y entre ellos había más mujeres (57/100, 57%, comparado con 1.457/3.137, 46%, $p=0,03$). La incidencia de ingresos a causa de reacción adversa aumentó con la edad, $p=0,005$. La causa más frecuente de ingreso fueron cuadros gastrointestinales (27%). Nueve ingresos se debieron a hemorragia gastrointestinal causada por AINE (incidencia de 0,29%, IC95%, 0,13%-0,55%), y 13 a hemorragia atribuida a anticoagulantes. De los 193 fármacos identificados como asociados al ingreso, los 18 estimulantes cardíacos y antiarrítmicos constituyeron el grupo causante más frecuente; por grupos farmacológicos, estos

fármacos fueron seguidos por quimioterápicos antineoplásicos (16/193, 8%), antitrombóticos (15/193, 8%) y antihipertensivos (15/193, 8%). Nueve pacientes fallecieron, y 67 se recuperaron totalmente. De los fallecidos, el efecto adverso fue directamente responsable de la muerte en 4 casos. El examen de estadísticas nacionales permitió calcular que cada año en Francia 134.159 ingresos (IC95%, 97.382 a 170.777) fueron causados por reacciones adversas, lo que dio lugar a 1.285.256 (IC95%, 920.486 a 1.641.263) días de ingreso en hospital.

50. Detournay B, Fagnani F, Pouyanne P, Haramburu F, Bégau B, Welsch M, Imbs JL. Coût des hospitalisations pour effet indésirable médicamenteux. *Thérapie* 2000;55:137-9.

Con el apoyo de la Agencia Francesa del Medicamento, la red de Centros Regionales de Farmacovigilancia estudió la incidencia de ingresos hospitalarios debidos a efectos indeseados, en colaboración con un grupo de economistas.

MÉTODOS: Se analizó una muestra representativa de los servicios de especialidades médicas reunida en 14 días consecutivos en 62 servicios seleccionados al azar en 11 hospitales universitarios y 22 no universitarios. Se estudiaron 3.137 pacientes (36,6% en hospitales universitarios), ingresados por término medio durante 9 días (y que habían tomado una media de 6 medicamentos).

RESULTADOS: Si se considera que los servicios incluidos tuvieron alrededor de 4.000.000 ingresos en 1996, se puede calcular que el número de ingresos hospitalarios por esta causa fue de 130.000 (IC95%, 100.916-156.620). Un 95% de los pacientes fueron sometidos a exámenes complementarios y un 29% a consulta especializada. Las estancias hospitalarias estudiadas fueron valoradas a partir de los costes de hospitalización por cada servicio y por día, obtenidos a partir de la contabilidad analítica de los hospitales, ajustados de modo que se tuvieran en cuenta las diferencias de costes entre hospitales docentes y no docentes. El resultado fue que el coste medio de un ingreso causado por un efecto adverso de un fármaco es de alrededor de 16.000 francos (400.000 ptas).

51. Breedveld FC. Therapeutic monoclonal antibodies. *Lancet* 2000;355:735-40.

Las posibilidades terapéuticas de los anticuerpos monoclonales (mAb) fueron rápidamente reconocidas después de que la técnica de hibridoma permitió su desarrollo a mediados de los años setenta. En la actualidad se pueden fabricar mAb quiméricos humanizados y mAb totalmente humanizados por recombinación genética. Alrededor de una cuarta parte de todos los productos biotecnológicos en desarrollo son mAb, y hay unos 30 que se están utilizando o son objeto de investigación. Ya hay mAb aprobados para inhibir la aloinmunidad (rechazo de transplantes) o la autoinmunidad (artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias intestinales), y para tratamiento antineoplásico, antiagregante plaquetario o antivírico.

Los efectos indeseados a corto plazo son tolerables y esperables, pero la seguridad a largo plazo debe ser todavía elucidada. También se deben estudiar la coste/efectividad y el efecto sobre la calidad de vida de los mAb en pacientes que en general están seriamente y crónicamente afectados. Las indicaciones terapéuticas de algunos mAb están establecidas, y los mAb constituyen quizá el primer ejemplo de cómo la "nueva biología" y el conocimiento de los mecanismos moleculares han beneficiado a algunos pacientes.

Los principales son los siguientes.

- MUROMONAB (Orthoclone OKT3 de Janssen-Cilag), para prevención de rechazo de transplante renal, a dosis de 5 mg al día por vía intravenosa.
- BASILIXIMAB (Simulect de Novartis), misma indicación, a dosis de 20 mg directamente antes y 4 días después del transplante, por vía intravenosa.
- DACLIZUMAB (Zenapax de Hoffman-La Roche), misma indicación, a dosis de 1 mg/kg antes y 2, 4, 6 y 8 semanas después del transplante, por vía intravenosa.
- INFLIXIMAB (Remicade, de Centocor), para artritis reumatoide y para enfermedad de Crohn, a dosis de 3-10 mg/kg cada 4-8 semanas, por vía intravenosa.
- RITUZIMAB o RITUXIMAB (Mabthera, de Genentech-Roche), para linfoma de bajo grado y folicular no Hodgkiniano, a dosis de 375 mg/m² en cuatro dosis semanales por vía intravenosa.
- TRASTUZUMAB (Herceptin, de Genentech), para cáncer de mama metastásico, a dosis de 4 mg/kg inicialmente, seguidos de 2 mg/kg cada semana, por vía intravenosa.
- ABCIXIMAB (ReoPro de Lilly), antiagregante plaquetario, a dosis de 0,25 mg/kg inicialmente, seguidos de 0,125 µg/kg por min por vía intravenosa.
- PALIVIZUMAB (Synagis, de Abbott), antivírico contra virus respiratorio sincitial, a dosis de 15 mg/kg por vía intravenosa.

Sus posibles EFECTOS ADVERSOS pueden responder a uno de estos tres mecanismos: (1) la naturaleza xenogénica del mAb, sobre todo cuando se administra sin inmunosupresión asociada;

(2) la supresión de las funciones fisiológicas específicamente alteradas por cada mAb, y (3) la activación de células y mediadores inflamatorios tras la fijación del mAb a su receptor. Se ha registrado sensibilización regularmente, pero las reacciones de hipersensibilidad que dieran lugar a enfermedad del suero clínicamente evidente han sido raras.

CONCLUSIONES: Los estudios clínicos iniciales con mAb identificaron varias áreas prometedoras. Actualmente se están realizando estudios en casi todas las disciplinas clínicas. Los mAb se acumulan en tumores, lo que también ha estimulado estudios sobre su posible empleo diagnóstico. Cuatro mAb han sido ya aprobados para la localización del cáncer: Igorvomab para el cáncer de ovario, tecnemab-K-1 para el melanoma y votumab y arcilumomab para el cáncer colorrectal. Sulemab es para el diagnóstico de infecciones.

52. Williams Jr JW, Mulrow CD, Chiquette E, Noël PH, Aguilar C, Cornell J. A systematic review of newer pharmacotherapies for depression in adults: evidence report summary. Ann Intern Med 2000;132:743-56.

La enfermedad depresiva es persistente y recurrente, y causa mucho sufrimiento a los pacientes y a sus familias. El objetivo de este metanálisis fue evaluar los efectos beneficiosos y adversos de los nuevos tratamientos farmacológicos de la depresión (incluidas las hierbas) en adultos y adolescentes.

MÉTODOS: Se identificaron los ensayos clínicos, metanálisis y opiniones de expertos en un registro especializado de ensayos clínicos, de 1980 a 1998. Se seleccionaron los ensayos clínicos en los que se evaluaran nuevos antidepresivos (como los ISRS, los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina, y el hipérico), en los que se describieran resultados clínicos. Dos personas resumieron los resultados de manera independiente y luego los sintetizaron de manera descriptiva; algunos datos fueron reunidos con un modelo de efectos al azar.

RESULTADOS: De 315 ensayos elegibles, la mayor parte evaluaban efectos de antidepresivos en adultos con depresión mayor, fueron realizados en pacientes ambulatorios y examinaron el efecto del tratamiento en la fase aguda. Los nuevos antidepresivos fueron más eficaces que el placebo en el tratamiento de la depresión mayor (beneficio relativo de 1,6; IC95%, 1,5-1,7) y de la distimia (beneficio relativo 1,7; IC95%, 1,3-2,3). Estos fármacos fueron efectivos en adultos de edad avanzada y en pacientes de atención primaria. No se observaron diferencias de eficacia entre los nuevos fármacos ni entre los nuevos y los viejos fármacos. El hipérico fue más eficaz que el placebo en la depresión ligera a moderada (RR=1,9; IC95%, 1,2-2,8), pero el sesgo de publicación podría haber exagerado el estimador de su efecto beneficioso. Los nuevos y viejos antidepresivos no difirieron entre ellos en las tasas globales de retiradas del tratamiento, pero los perfiles de efectos indeseados fueron significativamente diferentes. Los datos fueron insuficientes para determinar la eficacia de los nuevos antidepresivos en la depresión subsindrómica, la depresión asociada a otras enfermedades médicas o psiquiátricas, y la depresión en adolescentes.

CONCLUSIONES: Los nuevos antidepresivos son claramente eficaces en el tratamiento de cuadros depresivos en ambientes diferentes. Dado que su eficacia es similar, cuando se toman decisiones terapéuticas se deben considerar tanto los antiguos como los nuevos antidepresivos. Es urgentemente necesario disponer de mejor información sobre la eficacia de los nuevos antidepresivos en pacientes con depresión no mayor y en poblaciones especiales, como los adolescentes.

53. Greene WL, Concato J, Feinstein AR. Claims of equivalence in medical research: are they supported by the evidence? Ann Intern Med 2000;132:715-22.

La mayoría de los ensayos clínicos tiene por objeto demostrar superioridad, pero últimamente muchos artículos refieren equivalencia entre las entidades investigadas. Estas afirmaciones podrían no estar siempre apoyadas por los métodos utilizados y los resultados obtenidos. El objetivo de este trabajo fue valorar la justificación y las razones de las afirmaciones de equivalencia clínica y terapéutica en publicaciones médicas.

MÉTODOS: Se realizó una búsqueda en MEDLINE de artículos publicados entre 1992 y 1996. De 1.209 citas que contenían la palabra "equivalencia" en el título o en el resumen, o bien contenían el término MeSH "equivalencia terapéutica", se excluyeron 1.121 en los que se describía investigación no original, investigación pura de laboratorio u otra investigación no realizada sobre la especie humana, así como los estudios en los que la equivalencia no era la cuestión principal. Los restantes 88 artículos elegibles fueron evaluados en relación con cinco atributos metodológicos.

RESULTADOS: Sólo 45 de los 88 artículos (51%) estaban específicamente diseñados para estudiar equivalencia; los demás o bien intentaban mostrar superioridad o no especificaban si el objetivo de la investigación era mostrar superioridad o mostrar equivalencia. Cuantitativamente, las diferencias consideradas "equivalentes" iban de 0% a 21% para los incrementos directos, y de 0% a 76% para

las diferencias proporcionales. Se estableció y confirmó un límite de equivalencia con una prueba estadística apropiada sólo en un 23% de los artículos. En un 67%, se declaró equivalencia después de que una prueba diseñada para comprobar superioridad no la mostrara, y en un 10% la afirmación de equivalencia no fue evaluada con un método estadístico. El tamaño de la muestra necesario para confirmar los resultados había sido calculado por adelantado sólo en un 33% de los estudios. El tamaño de la muestra era de 20 pacientes por grupo o menos en un 25% de los estudios.

CONCLUSIONES: La mayoría de los estudios sobre equivalencia clínica no establecen los límites de esta equivalencia. A menudo se hacen afirmaciones de "diferencia" o "similitud" no basadas en un examen razonado de los resultados, sino en pruebas de significación estadística que a menudo se aplican mal o se acompañan de tamaños de muestra insuficientes. Estos defectos metodológicos pueden conducir a realizar afirmaciones falsas, inconsistencias y daño a los pacientes.

54. Djulbegovic B, Lacey M, Cantor A, Fields KK, Bennett CL, Adams JR, Kuderer NM, Lyman GH. The uncertainty principle and industry-sponsored research. Lancet 2000;356:635-8.

Se investigó la posibilidad de que la industria farmacéutica sólo patrocine los proyectos de investigación que tienen posibilidades de dar resultados "positivos", con lo que se violaría el principio de la incertidumbre, un principio científico y ético fundamental para la práctica del ensayo clínico. El principio de incertidumbre o *equipose* establece que el paciente debe ser incluido en un ensayo clínico sólo si existe incertidumbre sustancial sobre cuál de los tratamientos le beneficiará más. "Los resultados de este estudio sugieren que el sesgo de publicación que se produce en la investigación promocionada desde los laboratorios farmacéuticos puede ser consecuencia de violaciones del principio de incertidumbre. Los promotores de los ensayos clínicos deberían ser animados a publicar todos los resultados y a saber seleccionar los controles comparativos apropiados".

55. Bettcher DW, Yach D, Guindon E. Global trade and health: key linkages and future challenges. Bull World Health Organ 2000;78:521-34.

Alrededor de 90% del comercio mundial se realiza según los mecanismos de la OMC...

En la economía global del siglo XXI, el desarrollo económico estará cada vez más ligado al acceso transnacional a las redes de conocimiento y de información y al intercambio de información...

La globalización de los mercados mundiales implica una transnacionalización de los riesgos para la salud. Sólo los viajes ya implican este riesgo: la diseminación de la peste negra en el siglo XIV siguió las rutas del comercio internacional de aquella época, y la relación directa entre enfermedades transmisibles y viajes fue el catalizador de la constitución por 12 países de la Primera Conferencia Sanitaria en Europa en 1851.

Se ha dicho que las amenazas globales actuales a la salud pública superan a las de épocas anteriores en un orden de magnitud. La globalización del comercio y las finanzas incrementará la importancia de las reglas e instrumentos legales para garantizar la seguridad de los productos objeto de comercio (agrícolas y alimentos).

La diseminación del tabaco es el ejemplo mejor conocido de las repercusiones negativas de la liberalización del comercio y de las finanzas a escala global. El tabaco fue causa de 3 millones de muertes en 1990, y de 4 millones en 1998; se calcula que serán 8,4 millones en el 2020, de los que un 70% ocurrirán en los países en desarrollo; sólo en China morirán unas 800.000 personas en el 2000 a causa del tabaco.

Otros ejemplos son el tráfico de drogas, el dumping de productos farmacéuticos no seguros o caducados, el comercio de alimentos contaminados, y, más recientemente, la protección de patentes y la liberalización de los servicios de salud...

PROTECCIÓN DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL: El Acuerdo sobre Derechos de Propiedad Intelectual de la OMC, conocido como Acuerdo TRIPs (*Trade Related Intellectual Property*) regula la propiedad intelectual en derechos de autor de obras escritas, marcas, diseños industriales, patentes, diseños de circuitos integrados, protección de información confidencial y control de las prácticas anticompetitivas. Los defensores dicen que sin patentes no hay innovación. Pero también es cierto que lo importante no es la cantidad de innovación, sino su dirección; y la dirección de la innovación en productos farmacéuticos no es precisamente la cobertura del tratamiento de enfermedades padecidas por mucha gente... pobre (tratamiento de enfermedades "tropicales").

No hay consenso sobre si el Acuerdo TRIPs va a dar lugar a un incremento de los precios. En un estudio en Argentina se calculó que la introducción de patentes de producto produciría incrementos de precios de alrededor de 270%, una reducción del consumo de medicamentos de 45,5% y un incremento del gasto anual de 194 millones de US\$. Según los resultados de un análisis de la situación en Argentina, Brasil, Taiwan, India, México y Corea del Sur, las patentes de producto darán

lugar a una pérdida mínima de bienestar de entre 3.500 y 10.800 millones de US\$. Un estudio realizado en Malasia, en donde ya se ha implantado la patente de producto, encontró que los precios de los productos farmacéuticos eran entre 20 y 76% más altos que en India. El Ministerio indio de Comercio calcula que las patentes de producto producirán un incremento de precios de 5 a 10 veces. Hay otros argumentos que sostienen que las patentes no producirán un incremento de los precios (éstos son: la protección de patente no afecta a los productos ya comercializados; sólo 10 de los 270 medicamentos de la Lista de ME de la OMS estaban protegidos por patentes europeas en 1994; en muchos mercados hay prácticamente un solo comprador, lo que determina una situación "monopsonística"), pero, como se ve, no tienen en cuenta la tendencia a la privatización del sector salud.

El *General Agreement on Trade in Services* (GATS) (que es el marco normativo de la globalización y liberalización del comercio en el sector servicios, entre ellos la salud) estableció, por primera vez, un sistema multilateral global basado en normas para gobernar el comercio por valor de más de 1.200.000 millones de US\$ en servicios. En muchos aspectos estas normas son parecidas a las del GATT para el comercio de mercancías, pero su "dinámica liberalizadora" será probablemente más débil que la del GATT. El crecimiento del comercio de servicios de salud plantea complejas cuestiones de mala práctica, regulación, confidencialidad y protección de información, así como preocupaciones sobre el equilibrio entre eficiencia y equidad en la provisión de servicios.

56. Anónimo. New guidelines needed for patentability. Scrip 2000:2574:6.

Se ha sugerido que se deben proponer por lo menos tres nuevas limitaciones a la patentabilidad de productos terapéuticos.

La primera es si la secuenciación automatizada del genoma consiste en un "invento" o un "descubrimiento". Se duda de que se esté inventando realmente algo, porque el diseño de sistemas de secuenciación es extraordinariamente sencillo (*there is much ingenuity*).

La segunda se refiere al uso de fragmentos de ADN como herramientas para la investigación; deberían ser patentables si los beneficios resultantes de los mayores incentivos para el desarrollo de información genética son mayores que los costes de cerrar la información sobre el genoma a terceros; en este caso se afirma que se podrían aplicar las doctrinas tradicionales de no obviedad (es decir, rechazar la patente si el invento es relativamente fácil) y utilidad (rechazar si se desconoce su aplicación).

La tercera es la "más fundamental", y se refiere al juicio de lo que es un invento y lo que es una información no patentable: en genómica una secuencia genética es a la vez una información y una descripción de un producto físico y químico. El Prof Barton, de la Stanford University, afirma que "se ha vuelto esencial insistir en el principio fundamental de que la información por sí misma no puede ser patentada", y cita una sentencia del Tribunal Supremo de Estados Unidos (sobre una cuestión de derechos de autor) según la cual la "originalidad" es una exigencia constitucional, y "quien descubre un hecho no es su fabricante ni su originador".

57. Anónimo. TRIPS conflicts with human rights law, says UN body. Scrip 2000;2578:14.

Los "activistas de la salud" han mostrado su satisfacción por la reciente declaración de un organismo de derechos humanos de las Naciones Unidas según el cual los Acuerdos TRIPs, en su forma actual, están en conflicto con los derechos humanos. En una resolución aprobada por unanimidad en agosto de 2000, el Subcomité de la ONU sobre la Promoción y la Protección de los Derechos Humanos declaró que la aplicación de los acuerdos TRIPs "no refleja suficientemente la naturaleza fundamental y la indivisibilidad de todos los derechos humanos, incluido el derecho de cada persona a disfrutar de los efectos beneficiosos del progreso científico y de sus aplicaciones, el derecho a la salud, el derecho a la alimentación y el derecho a la autodeterminación."

En la Declaración se afirma que hay conflictos actuales o potenciales en relación con, entre otros bienes, los medicamentos patentados y las implicaciones sobre el derecho a la salud, la transferencia de tecnología a los países en desarrollo, las patentes de organismos modificados genéticamente, la biopiratería y el control de las comunidades indígenas sobre sus propios recursos genéticos y naturales, así como sobre sus valores culturales.

La resolución recuerda a los gobiernos que los derechos humanos tienen primacía sobre las políticas y acuerdos económicos, y solicita al Consejo de los Acuerdos TRIPs de la OMC que tenga en cuenta las actuales obligaciones de los estados según las leyes internacionales de protección de los derechos humanos, en ocasión de la actual revisión en curso de los Acuerdos TRIPs. También pide al Alto Comisionado de las NU para los Derechos Humanos que analice el impacto de los Acuerdos TRIPs, y afirma que la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual (WIPO), la OMS, el PNUD y

otros organismos de las NU deben proseguir y profundizar sus análisis del Acuerdo. Finalmente, anima a las organizaciones de la sociedad civil a promover cerca de sus respectivos gobiernos la necesidad de que los procesos económicos "integren plenamente y respeten las actuales obligaciones respecto a los derechos humanos", y llama al Secretario General a preparar un informe sobre la cuestión... El Dr Harvey Bale (recuerden este nombre), director general de la Federación Internacional de Asociaciones de la Industria Farmacéutica (IFPMA), declaró que la resolución es "rara" y da una visión distorsionada y no realista de lo que son realmente los derechos de propiedad intelectual.

58. Chirac P, von Schoen-Angerer T, Kasper T, Ford N. AIDS: patent rights versus patient's rights. Lancet 2000;356:502.

El vacío existente entre las expectativas de las personas con sida que viven en países desarrollados y las que viven en países en desarrollo convierte el problema del acceso a los medicamentos para el sida en una cuestión médica no meramente médica. Este vacío es también social, económico, moral y político. La cuestión del tratamiento del sida debe provocar una amplia reflexión sobre el equilibrio entre intereses públicos e intereses privados, entre los "derechos de las patentes" y los "derechos de los pacientes". El acceso a la asistencia sanitaria y al progreso médico como derecho humano es un desafío que el sida plantea a la humanidad. No es moralmente aceptable plantear ni siquiera el debate sobre si los antirretrovirales se deben proporcionar o no. Tan sólo nos deberíamos concentrar en cómo se pueden proporcionar lo más rápidamente posible a estos países.

59. Angell M. Is academic medicine for sale? N Engl J Med 2000;342:1516-8.

En 1984 el NEJM fue la primera revista médica que solicitó a los autores de trabajos que informaran de cualquier relación financiera con compañías fabricantes de productos citados en ellos. En aquel momento nadie pudo imaginar cuán ubicuas y multifacéticas son estas relaciones. Se cita un artículo publicado en este mismo número (Bodenheimer), cuyos autores reconocen relaciones tan extensas con compañías fabricantes de antidepresivos, que se habría necesitado demasiado espacio para describirlas de manera completa, por lo que se decidió resumirlas en el web del NEJM. "Nuestras normas sobre conflictos de intereses para autores de editoriales, establecidas en 1990, son más estrictas que las correspondientes a autores de artículos originales"... "Estas normas son análogas a la obligación de que los jueces se autorrecusen en los casos en que tengan relaciones financieras con alguno de los litigantes. Al igual que la declaración de un juez no sería garantía suficiente para la parte contraria en un juicio, creemos que una norma que obliga a declarar relaciones no es suficiente para los lectores que dependen de la opinión de editorialistas"...

"Las relaciones entre investigadores clínicos y la industria no sólo consisten en apoyo en forma de becas, sino también en muchas otras modalidades. Hay investigadores que son consultores de compañías cuyos productos están estudiando, forman parte de consejos asesores, tienen contratos relativos a derechos de patentes y royalties, aceptan ser incluidos como autores-fantasma de ciertos artículos, promueven fármacos y productos sanitarios en simposia patrocinados, y aceptan regalos caros y viajes a lugares lujosos."...

"Por ejemplo, las normas de la Universidad de Harvard prohíben a sus investigadores tener más de 20.000 US\$ en acciones de compañías cuyos productos estudian. Pero ahora la Escuela de Medicina de esta Universidad está relajando sus directrices sobre esta cuestión. Los que las revisan afirman que deben ser modificadas para evitar que miembros insignes de su claustro se marchen a otras escuelas. Se dice que el decano de programas académicos ha dicho "No estoy seguro de lo que ocurrirá con la propuesta, que tiene por objeto asegurar que nuestros profesores tengan oportunidades razonables"...

"Algunas instituciones académicas han establecido alianzas con laboratorios farmacéuticos para poner en marcha centros de investigación y programas de enseñanza en los que los estudiantes y profesores realizan esencialmente investigación industrial. Ambos lados ven grandes beneficios en estos acuerdos. Para los centros médicos con dificultades financieras, significa dinero en efectivo. Para los fabricantes significa acceso a talentos para la investigación y asociación con una marca prestigiosa"...

"Los profesores reciben ahora comidas gratuitas y otros favores sustanciales prácticamente cada día, y a menudo son invitados a cenas opulentas y a otros acontecimientos cuasi sociales para escuchar conferencias sobre temas diversos. Todo ello se hace con la aquiescencia de los hospitales docentes"...

"Se argumenta que cuantos más contactos haya entre la universidad y la industria, mejor para la medicina" ..."Creo que el argumento según el cual las relaciones extensas entre industria y

universidad contribuyen a la transferencia de tecnología es muy exagerado, sobre todo en lo que concierne a la investigación clínica. Puede que tenga algo de cierto para la investigación básica, pero para la mayor parte de la investigación clínica, incluidos los ensayos clínicos, la "tecnología" ya está esencialmente desarrollada. Los investigadores simplemente la prueban"...

"Viajar alrededor del mundo para aparecer en simposia financiados por la industria tiene mucho más que ver con el marketing que con la transferencia de tecnología"... "Se podría imaginar un sistema diferente para potenciar la transferencia de tecnología. Por ejemplo, los ingresos por consultorías podrían destinarse a un fondo finalista para apoyar la investigación o para otras misiones del centro"... "¿Por qué los investigadores clínicos no deberían tener relaciones con la industria? Una preocupación obvia es que estas relaciones pueden introducir sesgos en la investigación, tanto en su objeto y métodos como en la manera de publicarlas. Los investigadores podrían llegar a decidir el inicio de proyectos según su interés industrial, y no según su relevancia científica"... Tal como resume Bodenheimer, actualmente hay muchas pruebas de que los investigadores con relaciones con la industria farmacéutica tienen mayor tendencia a publicar resultados favorables a los productos de estas compañías que los investigadores sin este tipo de relaciones. Esto no demuestra que los investigadores son influidos por sus relaciones financieras con la industria. Es concebible que los laboratorios busquen a investigadores que buscan resultados positivos. Pero creo que el sesgo es la explicación más plausible, y en cualquier caso, está claro que cuanto más entusiastas son los investigadores, más garantías pueden tener de recibir apoyo de la industria. Muchos investigadores afirman que les indigna la sola idea de que sus relaciones con la industria puedan afectar su trabajo. Insisten en que, como científicos, pueden seguir siendo objetivos, independientemente de las posibles influencias. En breve, no pueden ser comprados.

Pero el problema no es si los investigadores pueden ser comprados, en el sentido de intercambio directo y tangible. El problema es que la relación estrecha y remunerativa con una compañía crea de manera natural una predisposición de los investigadores y la esperanza de que la largueza continuará" ...

"Cuando las fronteras entre la industria y la universidad se hacen tan borrosas como son en la actualidad, las finalidades lucrativas de la industria influyen sobre la misión de las facultades de medicina por mecanismos diversos.

En el campo de la educación, los estudiantes y profesores, bajo la tutela constante de representantes de los laboratorios, aprenden a fiarse de los medicamentos y productos sanitarios más de lo que probablemente debieran. Tal como afirman tan a menudo los críticos de la medicina, los médicos jóvenes aprenden que hay un medicamento para cada problema (y un visitador médico para explicarlo). También se acostumbran a recibir regalos y favores de una industria que usa estas cortesías para influir sobre su formación continuada.

Los centros médicos universitarios, al dejarse convertir en centros de investigación de la industria, contribuyen a magnificar la importancia de los medicamentos y productos sanitarios. Finalmente, existe el problema de los conflictos de compromisos: los profesores que trabajan mucho para la industria pueden distraerse de sus obligaciones relativas a la misión educativa de la facultad.

Todo esto no se dice para poner en duda la importancia de los avances espectaculares en terapéutica y diagnóstico posibilitados por los nuevos medicamentos y tecnologías. Ni para negar el valor de la cooperación entre la universidad y la industria. Pero esta cooperación debería desarrollarse a cierta distancia, de modo que ambos lados mantengan sus propios estándares y normas éticas."... "Los hospitales universitarios deberían prohibir la entrada de los visitadores médicos para promover sus productos y ofrecer regalos a los estudiantes y al personal. El personal debería buscarse sus recursos, y el hospital le debe pagar suficientemente para que así sea.

Frente al argumento según el cual estos regalos son demasiado insustanciales para constituir una "compra", la respuesta es que los laboratorios farmacéuticos no son instituciones de caridad. La intención de estos regalos es comprar la buena voluntad de médicos jóvenes con una larga vida prescriptiva por delante. Análogamente, las facultades de medicina deberían librarse de las colaboraciones en las que ofrecen sus preciosos recursos de talento y prestigio para realizar investigación que interesa principalmente a los laboratorios. Al fin y al cabo, se trata de una oferta faustiana. Es bueno recordar que los costes de los viajes, comidas, regalos, conferencias y simposia, así como los honorarios, pagos por consultorías y becas de investigación se añaden simplemente al precio de los medicamentos y productos sanitarios." ...

"En estos tiempos difíciles, la medicina académica depende más que nunca de la fiabilidad y la buena fe públicas. Si el público comienza a percibir que las instituciones médicas universitarias y los investigadores clínicos se benefician de manera inadecuada de relaciones dudosas con la industria -relaciones que crean conflictos de intereses y que contribuyen a incrementar el coste de los medicamentos-, se generará poca simpatía por sus dificultades. Las instituciones académicas y sus profesores deben tener cuidado de no ser acusados de que están en oferta.

60. Weatherall D. Academia and industry: increasingly uneasy bedfellows. Lancet 2000;355:1574.

El autor comenta el reconocimiento en febrero de 2000, por parte de la dirección del *N Eng J Med*, de que por lo menos 19 editoriales fueron escritos por autores con conflictos de intereses relativos al tratamiento de diversas enfermedades. Comenta también la revisión de la política de conflictos de intereses de la Facultad de Medicina de la Universidad de Harvard, comentada por Angell en su reciente editorial en el *NEJM*. También comenta la noticia reciente de la muerte de un voluntario en un ensayo clínico sobre terapia génica, que también ha planteado preocupaciones sobre la calidad de la investigación clínica realizada por la universidad, por encargo de la industria. A continuación comenta el fenómeno de los autores fantasma: algunos profesores aceptan ser colocados como autores de revisiones sobre la eficacia de determinados medicamentos, escritas por autores fantasma del laboratorio fabricante. También cita el caso de la investigadora de Toronto que fue amenazada si hacía públicas sus preocupaciones sobre la eficacia y la toxicidad de un fármaco que estaba investigando en un ensayo clínico... Y cita las recientes informaciones "particularmente deprimentes" sobre el enfrentamiento entre el equipo académico angloamericano que estudia el genoma humano y que pretende poner inmediatamente la información obtenida a disposición de la comunidad científica, y la compañía norteamericana que trabaja también en genoma y que pretende limitar la diseminación de esta información. "La nueva cultura está teniendo otros efectos sobre el escenario de la investigación biomédica". "Los gobiernos presionan a las universidades para que se vinculen a la industria, y las agencias financiadoras públicas se preocupan crecientemente de las posibilidades de explotación de la investigación que financian, característica que se está convirtiendo en parte importante de las peticiones de ayudas y de los informes de progreso... En muchos países la reducción del apoyo a la investigación clínica está dirigiendo a los investigadores hacia la industria como única fuente de financiación. Y los científicos dedican cada día más tiempo a sus compromisos industriales, lo que ha planteado preocupaciones relativas al secretismo y la rendición de cuentas en laboratorios universitarios. En pocas palabras, el ethos de la comunidad investigadora biomédica está cambiando".

Las universidades deben evaluar hasta qué punto su independencia intelectual y su papel en la educación y la investigación resultan comprometidos por su voluntad de ganar dinero con esta nueva fuente de ingresos. Análogamente, se debe recordar a los gobiernos la importancia de la integridad de las universidades y que no deben esperar que la industria cubra las deficiencias del estado en la financiación de las universidades y de su personal.

61. Angell M. The pharmaceutical industry - to whom is it accountable? N Engl J Med 2000;342: 1902-4.

El aumento del gasto farmacéutico suscita un interés creciente por la industria farmacéutica; se trata del componente del gasto en salud con mayor crecimiento, de alrededor de 15% anual. En Estados Unidos los medicamentos suponen alrededor de 8% del gasto en salud. Un norteamericano paga por término medio el doble por el mismo medicamento que un europeo o un canadiense. Los precios también presentan amplia variabilidad en Estados Unidos, en donde son máximos para las personas con mayor necesidad y menor capacidad para pagar. En comparación con otros usuarios de sistemas de atención a la salud en EUA (como los incluidos en grandes HMO -como los incluidos en grandes HMO (*Health Maintenance Organization*, mutuas privadas- o en el sistema de *Veterans Affairs* -militares- y mutuas privadas), los beneficiarios de Medicare sin seguros suplementarios pagan por término medio el doble por los 10 medicamentos más prescritos. Así por ejemplo, un mes de Zocor (simvastatina) cuesta 103,87 US\$ a un "beneficiario" de Medicare, comparado con 42,95US\$ para clientes favorecidos de mutuas.

La industria ha sido fuertemente criticada por los elevados precios de medicamentos esenciales en países pobres. También ha mostrado un notable desinterés por desarrollar fármacos para el tratamiento de enfermedades tropicales que afectan a millones de personas. Recientemente el *New York Times* se refería a la resistencia de los fabricantes a mantener la producción de medicamentos para el tratamiento de la tripanosomiasis en África. Un portavoz de uno de los laboratorios afirmó "La industria no ha sido nunca filantrópica. Siempre ha producido productos con el objeto de conseguir un beneficio sobre su inversión".

Argumentos favorables a la industria: La industria responde con varios argumentos: han desarrollado fármacos muy eficaces, que no sólo alargan la expectativa de vida y mejoran la calidad de vida, sino que también ahorran otros costes de hospitalización, sobre todo por enfermedades crónicas. Según este punto de vista, los precios elevados simplemente reflejan un valor elevado.

Sobre el hecho que los precios son más elevados en Estados Unidos que en otros países, responden que son para compensar los precios bajos impuestos en otros países con control de precios, y también para compensar los precios bajos pagados por grandes organizaciones norteamericanas que compran al por mayor. En resumen, la industria dice que es líder en el desarrollo innovador de fármacos en el mundo porque funciona en un mercado libre en el que los beneficios pueden compensar los grandes riesgos. Y añade que todas las personas tienen derecho a la cobertura farmacéutica, pero no a costa de los controles de precios u otras interferencias gubernamentales que frenarían la innovación. (Por este motivo la industria se opone a incluir los medicamentos en Medicare, a no ser que se haga a través de una organización privada).

¿Son válidos estos argumentos? No hay duda de que en los últimos 20 años se han introducido nuevos medicamentos que han modificado la práctica médica y la vida de millones de personas (?). No está tan claro si han ahorrado costes. Pero los demás argumentos son exagerados o falsos.

Sobre el riesgo industrial: Para una compañía pequeña que depende de pocos productos, el negocio es de mucho riesgo; pero no lo es para las grandes compañías. Los costes del desarrollo de fármacos son elevados: las 10 primeras compañías mundiales gastan por término medio un 20% de sus beneficios en investigación y desarrollo (muchos críticos dicen que los costes de comercialización y promoción son a menudo equivocadamente incluidos en este capítulo). Vale la pena comparar los costes de I+D de las grandes compañías con sus beneficios: se dice que las 10 primeras compañías tienen unos beneficios que suponen por término medio un 30% de sus ingresos. En los últimos años, el conjunto de la industria farmacéutica ha sido la industria con mayores márgenes de beneficios de Estados Unidos (Tanouye E: Drug dependency: US has developed an expensive habit: now, how to pay for it? Wall Street Journal. November 16, 1998:1). Según esta cita (How the industries stack up. Fortune. April 17, 2000), en 1999 la industria sacó un promedio de 18,6% de beneficios sobre los ingresos. La banca comercial fue 2ª, con 15,8%, y otras industrias se situaban entre 0,5 y 12,1%. Una industria cuyos beneficios superan a sus propios costes de I+D no puede considerarse de mucho riesgo.

Sobre el mercado libre: La industria farmacéutica goza de extraordinarias protecciones y subsidios gubernamentales. Gran parte de la investigación básica que puede conducir al desarrollo de un nuevo fármaco es financiada por los NIH. También gozan de importantes ventajas fiscales: no sólo pueden deducir los costes de I+D, sino también sus gastos masivos de promoción. La tasa de impuestos media de la industria norteamericana entre 1993 y 1996 fue de 17,3% de los ingresos; en el mismo período, para la industria farmacéutica esta tasa fue de 16,2%. Además, gozan de la protección por patente durante 17 años.

¿Es innovadora la industria farmacéutica? Sólo en parte: la mayor parte de lo que se comercializa son fármacos y también.

Presupuestos de promoción: Son superiores a los de I+D, aunque es difícil dar cifras exactas, en parte porque los gastos administrativos y de comercialización se suelen presentar no diferenciados, y en parte porque una parte del presupuesto de I+D es para investigación de mercado. Según su informe anual, en 1999 Pfizer gastó un 39,2% de sus ingresos en comercialización y administración; se dice que Pharmacia Upjohn gastó más o menos lo mismo. La industria dice que estas actividades tienen una función educativa, y que médicos y público conocen los nuevos medicamentos gracias a ellas. Pero fiarse de las compañías farmacéuticas para acceder a evaluaciones no sesgadas de sus productos equivaldría más o menos a fiarse de las compañías cerveceras para que eduquen sobre el alcoholismo. El conflicto de intereses es obvio.

Sobre el liderazgo mundial de la industria farmacéutica norteamericana: Los Estados Unidos realizan un 36% de la investigación farmacéutica mundial, Europa 37% y Japón 19%; llegan productos innovadores de muchos países, incluidos los que controlan precios.

Propuestas:

- 1) El Congreso debería modificar su legislación para permitir a la FDA que solicite algunos estudios previos a la comercialización que comparen el nuevo medicamento con los mejores disponibles y no con placebos, y para que la decisión de registro dependa de los resultados de estos estudios. En algunos casos el nuevo fármaco debería ser comparado también con placebo. Esto ayudaría a frenar la proporción creciente de fármacos y también.
- 2) Se necesita un consejo asesor independiente nacional que estudie con detalle las prácticas de la industria y que haga recomendaciones. Aunque sus recomendaciones no serían vinculantes, estimularían e informarían un debate público que daría lugar a reformas.
- 3) Se debe estudiar si es deseable alguna forma de control de precios.
- 4) El Consejo Asesor también podría considerar la posibilidad de que la industria use parte de sus beneficios para finalidades sociales.
- 5) Las compañías también deberían permitir excepciones a la protección por patente que en la actualidad impiden a los países en desarrollo fabricar medicamentos genéricos.

62. Garattini S, Bertele V. Policing the European pharmaceutical market's priorities. Eur J Clin Pharmacol 2000;56:441-3.

Artículo muy crítico sobre el resultado de los primeros años de trabajo de la Agencia Europea del Medicamento (EMA). Se comentan el problema de los medicamentos para enfermedades raras, la posibilidad de que la EMA pueda adquirir los derechos de fármacos cuyo desarrollo no interesa a la industria, de que promueva investigación propia en interés de la salud pública, etc.

Entre los 126 productos (98 sustancias) que han recibido una opinión positiva de la EMA hasta finales de 1999, alrededor de la mitad (66 productos y 48 sustancias) pueden considerarse copias o fármacos ya también.

La EMA no hace evaluaciones comparativas entre tratamientos, de modo que es difícil hacerse una idea de las ventajas o desventajas comparativas de cada producto sólo mediante el examen de las fichas técnicas. Se debería exigir a la EMA que identifique las posibles ventajas de un nuevo producto sobre los ya existentes, incluyendo el coste (a pesar de que las políticas de precios y, en algunos países, la propia fijación del precio son atribuciones de los estados miembros).

El artículo 12 de la regulación referente al Procedimiento Centralizado dice que "El rechazo de una solicitud de autorización de comercialización debe constituir una prohibición de comercialización en cualquier estado miembro de la Comunidad". No obstante, esta norma relativa al procedimiento centralizado es de hecho suprimida por el otro procedimiento alternativo de evaluación habitual, que es el reconocimiento mutuo.

Las conclusiones del artículo no se titulan "Conclusiones", sino "Cubrir sólo las necesidades de algunos", y queda claro que estos "algunos" son la industria y aliados, y termina con el siguiente párrafo: "Estas consideraciones nos llevan a plantear una última sugerencia. Si las acciones de la EMA deben ser guiadas sólo por los intereses de la salud pública, su papel y la percepción que de él tenga el público resultaría facilitado por una "localización institucional" más apropiada. Sería más adecuado que la referencia política de la EMA sea la DG-V, que se ocupa de la salud pública. Esto ayudaría a asegurar la independencia intelectual de la EMA frente a la posible influencia de las compañías farmacéuticas (a través de la DG III) y de los consumidores (a través de la DG XXIV), cuyos intereses pueden estar en conflicto con los de la salud pública.

63. Christie B. Doctor puts herring on prescription. BMJ 2000;320:1361.

Un médico escocés de Stromness, en las Islas Orkney, en Escocia, prescribe latas de arenque marinado a sus pacientes. El arenque es suministrado a través de un proyecto financiado por el NHS, que busca convertir un producto local en un tratamiento corriente. También está provocando sorpresas entre los usuarios. A pesar de que hay pruebas de que una dieta rica en aceite de pescado previene la cardiopatía isquémica, el principal mensaje que el Dr Andrew Trevett intenta difundir con esta iniciativa es que los pacientes no deben pensar sólo en los fármacos para reducir su riesgo de cardiopatía isquémica. "En realidad la idea consiste en intentar inducir cambios de estilo de vida. Esperamos demostrar a la gente que hay cosas que pueden hacer por y para ellos mismos", dijo. El arenque es suministrado por una compañía local, y es conservado en la nevera del centro de salud y entregado a los pacientes con problemas cardíacos. Se les recomienda que coman dos porciones por semana y también se les recomienda que dejen de fumar y hagan más ejercicio. El Dr Trevett declaró que el proyecto va a durar seis meses, y a continuación se hará una evaluación para saber si los pacientes a los que se ha prescrito el arenque han modificado positivamente sus hábitos de vida. A los que no les gusta el arenque se les dice que las sardinas, el atún, la caballa y el salmón salvaje son igualmente efectivos. "Hasta ahora la reacción ha sido muy positiva; la mayoría de la gente cree que es un poco una charlatanería, pero parece que les gusta".

64. O'Donnell M. Evidence-based illiteracy: time to rescue "the literature". Lancet 2000;355:489-91.

Esta entidad tan evocada, "la literatura", ha sido corrompida por un lenguaje creado por gente que escribe no para ser leída, sino para ser citada. Vivimos en un mundo en el que los datos se equiparan al conocimiento. La medicina podría haber evolucionado desde la certidumbre mística a la incertidumbre científica, pero muchos de sus practicantes se comportan todavía como si Galileo no hubiera existido. Embebidos del modo de pensamiento inductivo de Francis Bacon, prefieren actuar como aspiradores, que chupan grandes cantidades de datos. Al mismo tiempo, hemos creado un regimiento monstruoso de revistas médicas con el fin de contentar a la gente que desea ver su nombre impreso, no porque tenga algo que decirnos, sino por razones más solemnes. Un nuevo

artículo significa otra línea en el currículum vitae, un paso más para un empleo o para una ayuda a la investigación. En 1976, se perdió una de las mayores oportunidades de la medicina del siglo XX, cuando un médico de Dublín, JB Healy, escribió en *Lancet*, como lo había hecho otro irlandés 250 años antes: "Me parece que durante un período experimental de un año, deberíamos declarar una moratoria sobre la inclusión de los nombres de los autores y los nombres de los hospitales en los artículos de revistas médicas. Si la diseminación de la información es la razón por la que se envían artículos para publicación, no habrá disminución del número de los enviados...Pero si se envían muchos menos artículos a las revistas para su publicación, nos habremos desenmascarado a nosotros mismos."

"El diluvio de irrelevancia y el lenguaje que ha provocado es un fenómeno del siglo XX. Las cosas que realmente nos interesan -los secretos del corazón, lo que significa ser un individuo, las profundidades y las alturas de la experiencia humana- son todas accesibles, si lo son, a través de la literatura y las artes creativas. La ciencia no tiene nada que hacer con ellas."

65. Martin C. Pharmaceutical haute couture: educating patients about health-care choices. *Lancet* 2000;355:1281-2.

Crónica de una exposición de arte en Londres, denominada Pharmacopoeia. Se trata del resultado de una colaboración de tres años entre Susie Freeman, una creadora de moda de Londres, y la Dra Liz Lee, médico general en Bristol. Su trabajo se centra en enfermedades médicas frecuentes, con el objeto de estimular el pensamiento sobre las realidades de las opciones terapéuticas disponibles. Las principales piezas son *Come Dancing* y *The Waiting List*.

Come Dancing es un vestido de baile espectacular, de color azul oscuro (hay foto), decorado con 550 pastillas de contraceptivos orales cosidas en finos bolsillitos; el cinturón es un DIU Lippes Loop. Este trabajo fue el resultado de conversaciones con usuarias de contraceptivos, durante las cuales la Dra Lee se dio cuenta de que, a pesar de no tener una imagen visual de un DIU, muchas mujeres eran incapaces de describir su uso de manera racional. Por el contrario, las que elegían un contraceptivo oral tenían poca probabilidad de darse cuenta de la cantidad de pastillas que debían tomar durante muchos años. Se mostraba un DIU junto con el número de pastillas necesarias para producir un efecto contraceptivo equivalente (en tiempo).

The Waiting List se presenta como una instalación textil, consistente en una pieza de tela, de más de 10 m de longitud. Representa las complicadas pautas de toma de medicamentos de pacientes con artrosis durante el período de lista de espera para una intervención de prótesis total de cadera en el NHS. Su dolor se trata sintomáticamente, y los antiinflamatorios y analgésicos usados son causa de efectos indeseados, como indigestión y constipación, lo que plantea la necesidad de dar medicación adicional. El dolor constante causa insomnio y depresión con frecuencia, de modo que a menudo se añaden hipnóticos y antidepresivos al cóctel diario de polifarmacia, que llega a ser de hasta 15 comprimidos en un día. La pieza consiste en un largo tejido de color negro, desplegado sobre una escalera; en delgados bolsillos del tejido hay más de 6.000 comprimidos y cápsulas, que representan los tomados por un paciente durante un período de dos años de espera. Inicialmente sólo hay unos pocos comprimidos de color magenta representativos de monoterapia con ibuprofeno, pero su número va en aumento gradual a medida que se avanza en la pieza de tejido, lo que representa la necesidad de un número creciente de medicamentos a medida que transcurre el tiempo. La pieza se presenta contrastada con una prótesis articular de cadera exquisitamente diseñada, que es la alternativa a años de dolor y de polifarmacia. Se comentan otras piezas del mismo estilo.