

## ACTUALITZACIÓ EN FARMACOLOGIA

Joan-Ramon Laporte<sup>a</sup>, Roser Llop<sup>a</sup>, Montserrat Bosch<sup>a</sup>, Mabel Valsecia<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Fundació Institut Català de Farmacologia, Universitat Autònoma de Barcelona. Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

<sup>b</sup>Cátedra de Farmacología. Universidad del Nordeste. Corrientes, Argentina.

L'actualització en farmacologia clínica i terapèutica obliga a fer un seguiment sistemàtic no sols de les publicacions especialitzades en investigació farmacològica clínica i en informació sobre medicaments, sinó també de les principals revistes mèdiques generals i algunes d'especialitzades.

Un dels objectius de la farmacologia clínica és la promoció del bon ús dels medicaments. A tal fi, és evident que cal actualitzar els coneixements de manera continuada. Per desenvolupar adequadament les activitats assistencials, docents i d'investigació, així com per a una correcta activitat de regulació, cal disposar d'informació fiable i actualitzada sobre nous descobriments i avenços en terapèutica, sobre els nous medicaments que es comercialitzen, i sobre els criteris i decisions de les autoritats reguladores. Així mateix, cal estar familiaritzat/da amb els desenvolupaments metodològics en tècniques de laboratori, en desenvolupament de nous fàrmacs, en tècniques de documentació, en l'epidemiologia i la història natural de les malalties i símptomes, en assaig clínic, farmacoepidemiologia i farmacoeconomia, en docència i formació continuada, i en polítiques farmacèutiques, així com en les característiques del mercat farmacèutic i de la indústria farmacèutica.

En la societat actual, caracteritzada pels mercats globals, la preponderància de les lleis comercials capitalistes sobre els drets humans, el poder fabulós de les companyies multinacionals, el desmantellament de l'estat de benestar, i l'aplicació constant de nous avenços tecnològics que permeten la disseminació instantània de grans quantitats d'informació, el repte d'identificar les veritables novetats enmig de l'allau de missatges cada cop més monopolitzats en la seva producció, direcció, pertinència i rellevància, requereix una formació metodològica especialitzada per tal d'assegurar la posada al dia constant dels coneixements.

A la Fundació ICF treballem per col·laborar amb els professionals de salut i ajudar-los a guiar l'aplicació dels coneixements a la pràctica, mitjançant el desenvolupament de sistemes d'informació sobre medicaments i terapèutica d'orientació independent de la indústria farmacèutica i de l'administració pública. L'any passat teníem la satisfacció de presentar la cinquena edició de l'Índex Farmacològic, una eina "de butxaca", per als problemes i situacions més freqüents. Enguany volem fer referència a SIETES, un sistema telemàtic d'informació i de seguiment de les prioritats d'investigació i informació en les revistes mèdiques internacionals de més prestigi.

*SIETES* (Sistema d'Informació Essencial en Terapèutica i Salut) és un sistema d'informació en llengua castellana sobre novetats en farmacologia clínica i terapèutica, mètodes i criteris per a la selecció de medicaments, informació sobre medicaments, informació sobre l'epidemiologia i la història natural de la malaltia, mètodes en farmacologia clínica (farmacocinètica, desenvolupament de fàrmacs, assaigs clínics, farmacovigilància, estudis d'utilització de medicaments, mètodes en farmacoepidemiologia, ensenyament de la farmacologia i formació continuada), indústria farmacèutica, mercat, dades quantitatives de consum i polítiques farmacèutiques. Es dirigeix sobretot a la comunitat hispanoparlant, i es realitza mercès al suport del Programa de Medicaments Essencials de l'OMS.

Un component important de l'atenció mèdica és la prescripció de medicaments. *SIETES* prioritza les informacions que puguin contribuir a guiar a l'usuari en la selecció de les estratègies terapèutiques més adequades per a cada situació.

**Selecció dels articles inclosos.-** Es revisen sistemàticament totes les revistes i butlletins d'informació que es reben regularment a la Fundació ICF que són unes 80. A més, s'inclouen citacions d'articles d'interès publicats en altres revistes, i identificats a través de repertoris bibliogràfics (*Journal Watch, Evidence-Based Medicine*). Se seleccionen els articles que poden ser d'interès, i s'introdueixen en una base de dades. Per a cada referència, se seleccionen paraules clau mitjançant

la inspecció de l'article, i en ocasions s'inclou un resum o una breu explicació del seu contingut, de vegades amb un comentari final entre parèntesi, referent a la qualitat metodològica, la pertinença, les implicacions o altres aspectes d'interès. Dels poc més de 5.000 articles del 2001, gairebé un 30% contenen resum o comentari.

**Contingut.-** S'inclouen més de 5.000 articles a l'any, en tots els casos abans que transcorrin dos mesos des de la data de la seva publicació. El mes de febrer de 2002, *SIETES* conté unes 60.000 referències, de les quals gairebé 15.000 contenen comentari o resum. *SIETES* conté també un diccionari amb més de 7.000 paraules clau, dissenyat per facilitar les cerques bibliogràfiques.

Tot seguit s'indiquen les revistes citades amb més freqüència a la base de dades:

	Nombre de referències	% sobre el total a la base de dades
<i>The Lancet</i>	10.656	19,0%
<i>British Medical Journal</i>	7.882	14,0%
<i>N Engl J Med</i>	4.889	8,7%
<i>JAMA</i>	2.923	5,2%
<i>Scrip</i>	1.836	3,3%
<i>Med Clín (Barc)</i>	1.571	2,8%
<i>Ann Intern Med</i>	2.035	3,6%
<i>Drugs</i>	1.981	3,5%
<i>DICP/Ann Pharmacother</i>	1.260	2,2%
<i>Br J Clin Pharmac</i>	1.202	2,1%

*SIETES* no és un sistema d'informació exhaustiva, sinó seleccionada. Per a certes cerques, és convenient complementar-les amb altres sistemes d'informació.

*SIETES* s'adreça a docents, reguladors, investigadors, societats científiques, organitzacions governamentals, internacionals i no governamentals de cooperació, i metges i farmacèutics que desenvolupen o participen en activitats assistencials, de selecció de medicaments o de gestió del circuit dels medicaments, tant en hospitals com en atenció primària de salut. S'hi pot accedir a través de la web de la Fundació Institut Català de Farmacologia ([www.icf.uab.es](http://www.icf.uab.es)) o directament a través de [www.sietes.org](http://www.sietes.org).

S'hi poden fer tres tipus de cerques bibliogràfiques:

**Cerca indexada:** Es pot buscar qualsevol paraula continguda en qualsevol apartat d'una referència bibliogràfica. Es recomana l'ús de diccionaris de suport de paraules clau, autors i publicacions.

**Cerca avançada:** Permet seleccionar referències bibliogràfiques a partir de la informació continguda als diccionaris de suport d'autors, paraules clau, revistes i any de publicació. Per relacionar criteris de cerca, es poden combinar amb operadors lògics (*and*, *or*, *not*).

**Cerca exacta:** Pot localitzar una referència bibliogràfica concreta a partir del número d'identificació única de *SIETES*. També es pot localitzar aquesta referència mitjançant el nom de la revista, el volum, l'any de publicació i la primera pàgina.

En tots els casos es pot optar per seleccionar només les referències amb resum. En qualsevol tipus de cerca, es recomana l'ús dels diccionaris de suport.

Ús de les paraules clau **NOTABLE** i **EXCEL·LENT**.- Els articles considerats d'especial interès, per ser innovadors en la seva temàtica, mètodes o resultats, per tenir àmplia repercussió en mitjans de comunicació i en mitjans professionals o per tractar de qüestions difícils de trobar en cerques bibliogràfiques, poden incloure les paraules clau **NOTABLE** o **EXCEL·LENT**. L'ús d'aquestes paraules clau pot ajudar a restringir cerques que produeixen un nombre excessiu de referències.

## REVISIÓ DE LES NOVETATS DEL 2001

Ningú que l'hagués viscut no oblidarà l'11 de setembre del 2001. Aquell dia milers de ciutadans de Catalunya estaven llegint les portades dels diaris, amb titulars com per exemple "Les revistes mèdiques denuncien que la indústria desvirtua els assaigs clínics. Aquests titulars –que, naturalment, només van durar un dia– van ser motivats per un article editorial redactat conjuntament pels directors de les principals revistes mèdiques mundials. L'article és contundent en la manera de presentar els problemes i en les accions que els directors anuncien que prendran. És, potser, l'article que pot tenir més impacte en la publicació futura de recerca clínica. És el que reproduïm enguany en primer lloc.

**Davidoff F, DeAngelis C, Drazen JM, Hoey J, Hojgaard L, Horton R, Kotzin S, Nichols MG, Nylenna M, Overbeke AJPM, Sox HC, Van Der Weyden MB, Wilkes MS. Sponsorship, authorship, and accountability. Lancet 2001;358:854-856.**

**Davidoff F, DeAngelis C, Drazen JM, Hoey J, Hojgaard L, Horton R, Kotzin S, Nichols MG, Nylenna M, Overbeke AJPM, Sox HC, Van Der Weyden MB, Wilkes MS. Sponsorship, authorship, and accountability. N Engl J Med 2001;345:825-827.**

**Davidoff F, DeAngelis C, Drazen JM, Hoey J, Hojgaard L, Horton R, Kotzin S, Nichols MG, Nylenna M, Overbeke AJPM, Sox HC, Van Der Weyden MB, Wilkes MS. Sponsorship, authorship, and accountability. Ann Intern Med 2000;135:463-466.**

Como directores de revistas médicas, reconocemos que la publicación de resultados de investigación clínica en revistas respetables constituye la base de la mayor parte de las decisiones terapéuticas. La percepción pública de los datos publicados sobre eficacia y seguridad descansa en la suposición de que los resultados de ensayos clínicos han sido reunidos y son presentados de manera objetiva y desapasionada. Esta percepción es vital para la práctica científica de la medicina, porque determina las decisiones terapéuticas tomadas por los médicos e influye sobre las políticas públicas y privadas de atención a la salud.

Estamos preocupados porque el ambiente intelectual en el que actualmente se concibe, se recluta a los participantes, se analizan y se publican (o no) los resultados de la investigación clínica puede amenazar esta objetividad, que es fundamental.

Los ensayos clínicos son herramientas poderosas; como todas las herramientas poderosas, deben ser utilizados con cuidado. Permiten a los investigadores probar hipótesis biológicas en pacientes vivos, y tienen la posibilidad de modificar los patrones de tratamiento. El impacto económico secundario de estos cambios puede ser importante. Los ensayos clínicos bien realizados, publicados en revistas prestigiosas, pueden ser utilizados para comercializar fármacos y productos sanitarios, lo que puede dar lugar a importantes beneficios para el patrocinador. Pero las herramientas poderosas deben ser utilizadas con cuidado.

Los pacientes participan en los ensayos clínicos sobre todo por razones altruistas, es decir, que no se benefician directamente de los avances terapéuticos. A la luz de esta verdad, opinamos que el uso de los ensayos clínicos sobre todo para la comercialización, es una burla a la investigación clínica y un abuso de una herramienta poderosa.

Hasta hace poco, los principales protagonistas del diseño, reclutamiento e interpretación de los resultados de los ensayos clínicos eran investigadores clínicos académicos, independientes. La institución de trabajo de estos investigadores, el centro médico universitario, había estado en el núcleo de esta situación, y muchas instituciones han desarrollado infraestructuras complejas dedicadas al diseño y realización de ensayos clínicos. La empresa universitaria ha sido un componente crítico de los

procesos que han conducido a la introducción de muchos nuevos tratamientos en la práctica y ha contribuido a la calidad, rigor intelectual e impacto de tales ensayos. Pero a medida que las presiones económicas han aumentado, esta característica se va convirtiendo en algo del pasado. Muchos ensayos clínicos son realizados con el fin de facilitar la aprobación de un producto o un fármaco, más que para evaluar una hipótesis científica especial-mente innovadora.

A medida que los ensayos se han ido sofisticando y que se hace cada vez más difícil aportar mejoras al tratamiento de una enfermedad determinada, ha aumentado mucho el tamaño de los ensayos y en consecuencia el coste del desarrollo de un nuevo fármaco. Se calcula que el coste medio de desarrollar un nuevo fármaco y comercializarlo en Estados Unidos es de unos 500 millones de US\$. La industria farmacéutica ha reconocido la necesidad de limitar los costes y ha descubierto que los grupos de investigación privados no universitarios, es decir, las *contract research organizations* (CRO) pueden hacer el trabajo por menor precio y con menos manías que los investigadores académicos. En los últimos años las CRO han recibido la parte del león de los beneficios de la investigación clínica. Por ejemplo, en el 2000 en Estados Unidos las CRO recibieron un 60% de los fondos de investigación procedentes de la industria farmacéutica, comparado con sólo un 40% para los investigadores académicos. A medida que las CRO y las universidades han competido para incluir pacientes en ensayos clínicos, los patrocinadores han podido determinar los términos de su participación en el ensayo, en términos que no siempre favorecen los intereses de los investigadores universitarios, los participantes en el ensayo o el avance científico en general.

Los investigadores pueden participar poco o nada en el diseño del ensayo, no tener acceso a los datos conjuntos, y participar poco o nada en su interpretación. Estos términos son draconianos, pero muchos los han aceptado, porque saben que si no lo hacen el patrocinador encontrará a otro que lo haga. Además, desafortunadamente, incluso en el caso de que un investigador haya contribuido de manera sustancial al diseño y la interpretación del ensayo, los resultados del ensayo finalizado pueden ser enterrados en lugar de ser publicados, si los resultados son desfavorables a los intereses del promotor. Estas cuestiones no son teóricas. Recientemente han ocurrido numerosos ejemplos de problemas de este tipo, y sospechamos que muchos no llegan a ser conocidos.

Como directores de publicaciones médicas, nos oponemos firmemente a los acuerdos contractuales que niegan el derecho de los investigadores a examinar los datos de manera independiente o a presentar un artículo para publicación sin tener que obtener primero el consentimiento del patrocinador. Estos acuerdos no sólo erosionan la estructura de la curiosidad intelectual que tanto ha potenciado la investigación clínica de alta calidad, sino que además convierten a las revistas médicas en cómplices de posibles malentendidos, porque el artículo publicado podría no reflejar hasta qué punto los autores carecieron de posibilidades de controlar el desarrollo de un estudio que lleva sus nombres. Movidos por esta preocupación, recientemente hemos revisado y reforzado la sección sobre la ética de publicación en el documento *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication*, que fue preparado por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE), que es muy utilizado por revistas como base de su política editorial.

[Al final de este artículo se reproduce la versión revisada de esta sección del documento; el texto completo de "Uniform Requirements" está siendo revisado, y la nueva versión se publicará a principios de 2002].

A partir de ahora, entre otros requerimientos, se pedirá a los autores que detallen su papel y el del promotor en la realización del estudio. Muchos directores solicitaremos al autor responsable que firme una declaración en la que indique que acepta toda la responsabilidad por la realización del ensayo, tuvo acceso a los datos y participó en la decisión de publicarlos. Creemos que un patrocinador debería tener derecho a revisar un artículo durante un período determinado (por ej., 30 o 60 días) antes de su publicación con el fin de que pueda solicitar protecciones adicionales de patentes, si fuera necesario. Cuando el promotor emplea a alguno de los autores, las contribuciones y perspectivas de estos autores deben ser reflejadas en la versión final del artículo, al igual que las de los demás autores, pero el patrocinador no debe imponer ningún impedimento, ni directo ni indirecto, a la publicación de todos los

resultados del estudio, incluidos los que se consideren perjudiciales para el producto. Aunque solemos asociar este comportamiento con los patrocinadores que son compañías farmacéuticas, la investigación patrocinada por gobiernos u otras agencias también puede ser víctima de esta forma de censura, sobre todo si los resultados de estos estudios parecen contradecir políticas actuales.

Autoría significa a la vez rendición de cuentas e independencia. Un artículo presentado para publicación es propiedad intelectual de sus autores, no del patrocinador del estudio. No revisaremos ni publicaremos artículos basados en estudios que han sido realizados en condiciones que permiten al patrocinador ser el único que controla los datos o que retrase su publicación. Animamos a los investigadores a que utilicen los requerimientos revisados del ICMJE sobre la ética de la publicación para guiar sus negociaciones relativas a los contratos de investigación. Estos contratos deben permitir que los investigadores puedan opinar sobre aspectos sustanciales del diseño del ensayo, que puedan acceder a sus resultados, que tengan responsabilidad en el análisis e interpretación de los resultados y que tengan derecho a publicar; éstas son las características de la independencia académica y, en último término, de la libertad académica. Si se refuerza la adhesión a estos requerimientos revisados, como editores podremos garantizar a nuestros lectores que los autores de un artículo han jugado un papel relevante y completamente independiente en el estudio que lleva sus nombres. Los autores podrán entonces hacerse responsables de los resultados publicados, al igual que nosotros.

### Nueva sección revisada del documento del ICMJE sobre conflictos de intereses en publicaciones médicas

**CONFLICTO DE INTERESES:** La credibilidad del proceso de revisión por pares (peer review) y de los artículos publicados depende en parte de lo bien que se traten los conflictos de intereses en las fases de redacción, revisión por pares y toma de decisiones editoriales. Existe conflicto de interés cuando un autor (o la institución del autor), revisor o editor tiene relaciones financieras o personales con otras personas u organizaciones que influyen de manera no apropiada (sesgan) sus acciones. Los posibles sesgos derivados de estas relaciones pueden ser desde negligibles hasta de gran magnitud; por lo tanto, la existencia de estas relaciones no representa necesariamente un verdadero conflicto de intereses. (Las relaciones que no sesgan el juicio se conocen a veces como compromisos duales, intereses en competición o lealtades en competición). La posibilidad de conflicto de intereses puede darse independientemente de lo que crea la persona afectada sobre hasta qué punto su juicio científico puede resultar afectado. Las relaciones financieras (como empleo, consultorías, propiedad de acciones, honorarios, testimonios de expertos pagados) constituyen los conflictos de intereses más fáciles de identificar, y los que tienen mayor probabilidad de afectar la credibilidad de la revista, de los autores o de la misma ciencia. No obstante, pueden ocurrir conflictos por otras razones, como relaciones personales o familiares, competición académica y pasión intelectual. Todos los participantes en el proceso de revisión de artículos y su publicación deben declarar todas las relaciones que pudieran ser consideradas como causas posibles de conflicto de intereses. La declaración de estas relaciones es sobre todo importante en relación con los artículos editoriales y de revisión, porque en ellos el sesgo puede ser más difícil de identificar que en los trabajos originales. Los editores podrían utilizar la información declarada sobre conflictos de intereses e intereses financieros para la toma de decisiones editoriales. Los editores deben publicar esta información si creen que es importante para los lectores al juzgar el artículo.

**POSIBLES CONFLICTOS DE INTERESES RELACIONADOS CON LOS COMPROMISOS DE CADA AUTOR:** Cuando los autores presentan un artículo o una carta, son responsables de declarar todas las relaciones financieras y personales entre ellos y otras personas que pudieran sesgar su trabajo. Con el fin de evitar la ambigüedad, los autores deben declarar explícitamente si hay o no conflictos de intereses. Los autores deben hacerlo en el artículo en una página de notificación de conflictos de intereses que debe seguir a la del título, y dar detalles adicionales, si son necesarios, en la carta de presentación acompañante. Los investigadores deben declarar sus posibles conflictos de intereses a los participantes en el estudio [*S'adonen de les implicacions d'aquesta frase? L'aplicaran d'alguna manera?*], y deben declarar en el artículo si lo han hecho o no. Los editores también necesitan decidir cuándo publicar la información declarada por los autores sobre sus conflictos de intereses.

**POSIBLES CONFLICTOS DE INTERESES RELACIONADOS CON EL APOYO AL PROYECTO:** Es cada día más frecuente que los estudios en biomedicina reciban financiación de firmas comerciales, fundaciones privadas y gobiernos. Las condiciones de estas financiaciones podrían sesgar y desacreditar la investigación. Los científicos tienen la obligación ética de presentar resultados de investigación creíbles para su publicación. Como personas directamente responsables de su trabajo, los investigadores deberían por lo tanto evitar llegar a acuerdos que puedan interferir con su acceso a los resultados o con su capacidad para analizarlos de manera independiente, para preparar artículos y para publicarlos. Los autores deben describir el papel jugado por el patrocinador(es) del estudio, si lo hay, en el diseño del estudio; en la recogida, análisis e interpretación de los resultados; en la redacción del artículo; y en la decisión de presentarlo a publicación. Si el patrocinador no participó en alguno de estos pasos, los autores deben decirlo. Los sesgos que se pueden introducir cuando los patrocinadores intervienen directamente en la investigación son análogos a los sesgos metodológicos de otros tipos; por lo tanto algunas revistas prefieren incluir información sobre la participación del patrocinador en la sección de métodos del artículo publicado. Si un estudio es financiado por una agencia con intereses de propiedad o financieros en el resultado, los editores pueden pedir a los autores que firmen una declaración como por ejemplo "Tuve pleno acceso a todos los datos del estudio y asumo toda la responsabilidad sobre la integridad de los resultados y la precisión del análisis de datos". Los editores deberían ser animados a revisar copias del protocolo y/o los contratos de cada proyecto antes de aceptar el artículo correspondiente para publicación.

**CONFLICTOS DE INTERESES RELACIONADOS CON COMPROMISOS DE EDITORES, PERSONAL DE LA REVISTA Y REVISORES:** Los editores deben evitar seleccionar a revisores externos con conflictos de intereses obvios, como por ej., los que trabajan en el mismo departamento o institución que alguno de los autores. A menudo los autores indican a los editores los nombres de personas que no desean que revisen el artículo a causa de conflictos de intereses, generalmente profesionales. Siempre que sea posible, se debe pedir a los autores que expliquen o justifiquen sus preocupaciones en este sentido; esta información es importante para que los editores puedan decidir si seguirlos o no. Los revisores deben declarar a los editores cualquier conflicto de intereses que pudiera sesgar sus opiniones sobre el artículo, y deben renunciar a la revisión si lo consideran apropiado. Al igual que para los autores, el silencio por su parte relativo a posibles conflictos de intereses puede significar bien que estos conflictos existen pero no son declarados, o bien que no existen. Por lo tanto, también se debe pedir a los revisores que indiquen explícitamente si tienen o no conflictos de intereses. Los revisores no pueden usar su conocimiento del trabajo, antes de su publicación, en su propio interés. Los editores que toman las decisiones finales sobre los artículos no deben tener intereses personales, profesionales ni financieros sobre cualquiera de las cuestiones que puedan juzgar. Los demás miembros del equipo editorial, si participan en la toma de decisiones, deben describir a los editores sus conflictos financieros actuales (que puedan estar relacionados con la toma de decisiones editoriales) y renunciar a la toma de decisiones en caso de conflicto. El personal editorial no puede usar la información procedente de artículos para su beneficio personal. Los editores deben evitar presentar a su propia revista artículos de investigación original a los que hayan contribuido como autores. Si lo hacen, deben apartarse del proceso editorial y delegar las decisiones editoriales sobre estos artículos en otros miembros del personal editorial. Los editores deben publicar declaraciones periódicas de posibles conflictos de intereses relacionados con los compromisos del personal de la revista.

## CARDIOLOGIA, RISC CARDIOVASCULAR

**Collaborative Group of the Primary Prevention Project (PPP). Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. Lancet 2001;357:89-95.**

Además del tratamiento específico de cada factor de riesgo cardiovascular, las intervenciones que interfieren con los mecanismos generales de la arteriosclerosis podrían reducir la incidencia de acontecimientos cardiovasculares.

**OBJETIVO:** Evaluar la eficacia del tratamiento antiagregante y antioxidante en la prevención primaria de pacientes con al menos un factor de riesgo en atención primaria.

**MÉTODOS:** Ensayo clínico abierto, de diseño factorial sobre el efecto de 100 mg al día de ácido acetilsalicílico (AAS) y 300 mg al día de vitamina E en la prevención de acontecimientos cardiovasculares en pacientes con al menos un factor de riesgo de los siguientes: hipertensión, obesidad, hipercolesterolemia, diabetes, edad avanzada, o historia familiar de IAM.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 4.495 pacientes (2.583 mujeres; edad media de 64,4 años). Tras un seguimiento medio de 3,6 años, el ensayo se interrumpió prematuramente al surgir nuevos resultados de otros ensayos que mostraban la eficacia del AAS en prevención primaria y coincidían con los datos del análisis intermedio. El AAS redujo la frecuencia de todas las variables y de forma significativa la mortalidad cardiovascular [de 1,4% a 0,8%, RR=0,56, (IC95% 0,31-0,99)], y los acontecimientos cardiovasculares totales [8,2 a 6,3 RR=0,77 (IC95% 0,62-0,95)]. Las hemorragias severas fueron más frecuentes en el grupo del AAS (1,1 frente a 0,3,  $p < 0,0008$ ). La vitamina E no mostró efectos significativos sobre ninguna variable.

**CONCLUSIONES:** En hombres y mujeres con riesgo cardiovascular, el tratamiento adicional con AAS a dosis bajas proporciona un efecto preventivo con una toxicidad aceptable. Los datos de eficacia de la vitamina E no son concluyentes por sí mismos aunque los resultados del estudio coinciden con resultados negativos previos de otros estudios en prevención secundaria.

**Roncaglioni MC. Risultati principali del PPP. Ricerca e Pratica 2001;17:6-20.**

En esta publicación se presentan los principales resultados del "*Progetto di Prevenzione Primaria*" (PPP) relativos a sus dos objetivos principales: evaluar la factibilidad de realizar un ensayo clínico a gran escala a partir de las condiciones habituales de trabajo de los médicos de atención primaria en Italia; y por otro lado evaluar la eficacia preventiva de ácido acetilsalicílico (AAS) a dosis de 100 mg al día, y vitamina E en pacientes con riesgo cardiovascular. Se incluyeron 4.495 pacientes con por lo menos un factor de riesgo pero que no hubieran presentado ningún acontecimiento cerebral vascular. Un total de 330 médicos realizaron el seguimiento de los pacientes durante 3 a 4 años. 4.150 pacientes (92,3%) fueron seguidos hasta el final del estudio.

**RESULTADOS:** El estudio fue interrumpido antes de su finalización por razones éticas, debido a que el análisis intermedio mostró una eficacia superior de AAS para reducir la incidencia de acontecimientos mayores (muerte, AVC, IAM) y menores (angina, accidente isquémico transitorio, arteriopatía periférica, y necesidad de revascularización). La vitamina E mostró eficacia en la prevención de la arteriopatía periférica.

Por otro lado, según los autores del proyecto, el hecho de haber llevado a cabo un ensayo de estas características en el ámbito de la atención primaria debe ser considerado en sí mismo un resultado muy importante

**Staessen JA, Wang J-G, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. Lancet 2001;358:1305-1315.**

**ANTECEDENTES:** No se ha establecido si los antihipertensivos ofrecen protección cardiovascular, aparte de la disminución de la presión arterial. Los autores se propusieron investigar si las propiedades farmacológicas de los diferentes grupos de antihipertensivos o el grado de reducción de la presión arterial sistólica (PAS) tienen relación con la morbimortalidad cardiovascular en pacientes hipertensos o de alto riesgo.

**MÉTODOS:** En un metanálisis se extrajeron los resultados de resumen estadístico de artículos publicados, y se calcularon los valores globales (sumados) de OR del tratamiento experimental

comparado con el de referencia. Se correlacionaron los valores de OR de los ensayos con las diferencias entre grupos en los valores de PAS.

**RESULTADOS:** Se analizaron 9 ensayos clínicos en los que se compararon tratamientos en 62.605 pacientes hipertensos. Comparados con los fármacos antiguos (diuréticos o bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos), los bloqueadores de los canales de calcio (BCCa) y los IECA ofrecieron un grado de protección cardiovascular similar. No obstante, los BCCa redujeron más el riesgo de ictus (13,5%, IC95%, 1,3%-24,2%,  $p=0,03$ ) y menos el riesgo de infarto de miocardio (19,2%, IC95%, 3,5-37,3%,  $p=0,01$ ). Se registró heterogeneidad significativa entre los ensayos, debido al elevado riesgo de acontecimientos cardiovasculares asociado a doxazosina en un ensayo, y al elevado riesgo de ictus entre los tratados con captopril en otro. No obstante, en estos dos ensayos la PAS difirió entre los grupos en 2-3 mm Hg. Se registraron diferencias similares de la PAS en un ensayo en el que se comparó diltiacem con fármacos antiguos, y en tres ensayos de IECA comparados con placebo en pacientes de riesgo elevado. La metarregresión con datos de 27 ensayos y un total de 136.124 pacientes mostró que los valores de OR podían explicarse por las diferencias de PAS alcanzadas.

**INTERPRETACIÓN:** "Los resultados ponen de relieve la importancia de disminuir la presión arterial. Todos los antihipertensivos tienen eficacia y seguridad a largo plazo parecidas. Los BCCa podrían ser especialmente efectivos para la prevención del ictus. No se observó que los IECA ni los bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos afecten el pronóstico cardiovascular de manera no relacionada con la magnitud de su efecto antihipertensivo".

En relación con esta afirmación sobre "eficacia y seguridad a largo plazo", en la tabla 1 se puede apreciar que las duraciones del seguimiento en cada uno de los ensayos fueron de 8,4 años (UKPDS; abierto; atenolol frente a captopril), 5 años (STOP-2; abierto; hidroclorotiacida/amilorida o bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos comparados con IECA o dihidropiridinas), 6,1 años (CAPPP; abierto; diurético o bloqueador  $\beta$ -adrenérgico comparado con captopril), 4,5 años (NORDIL; abierto; tiacida o bloqueador  $\beta$ -adrenérgico comparado con diltiacem), 3,5 años (INSIGHT; doble ciego; hidroclorotiacida/amilorida comparada con nifedipina GITS), 3,3 años (ALLHAT; doble ciego; clortalidona comparada con doxazosina), 3,0 años (MIDAS; doble ciego; hidroclorotiacida comparada con isradipina), 4,3 años (NICS; doble ciego; triclormetiácida comparada con nicardipina SR) y 2,0 años (VHAS; abierto; clortalidona comparada con verapamilo SR). Se observa asimismo heterogeneidad en la edad media de los participantes, que fue, respectivamente, de 56, 76, 53, 60, 65, 67, 59, 70 y 53 años, en las proporciones de diabéticos, que fueron, respectivamente, 100%, 11%, 5%, 7%, 21%, 36%, ?, ? y 4%, y en los valores de PAS al inicio, que fueron 160, 194, 161, 173, 167, 145, 150, 172 y 169 mm Hg, respectivamente).

**Sanmuganathan PS, Ghahramani P, Jackson PR, Wallis EJ, Ramsay LE. Aspirin for primary prevention of coronary heart disease: safety and absolute benefit related to coronary risk derived from meta-analysis of randomised trials. Heart 2001;85:265-271.**

Revisión sistemática de ensayos clínicos y metanálisis identificados a través de Medline sobre la efectividad del ácido acetilsalicílico (AAS) en la prevención primaria de la cardiopatía isquémica. Mediante la técnica metanalítica con los cuatro ensayos clínicos incluidos y un total de 48.540 pacientes, se observó que la incidencia de acontecimientos cardiovasculares e infarto agudo de miocardio era superior en el grupo placebo (reducción del riesgo de IAM con AAS de un 0,5% anual). Los grupos no se diferenciaron en la incidencia de AVC ni en la mortalidad por cualquier causa. En cambio, la tasa de hemorragia fue superior para AAS (aumento de un 0,04% anual de hemorragia mayor no cerebral, y de un 0,18% en la de hemorragia menor). Para pacientes con un riesgo coronario anual superior o igual a 1,5%, el tratamiento con AAS se consideró eficaz y seguro, y se consideró que los beneficios compensaban los riesgos.

**CONCLUSIONES:** Los autores concluyen que en pacientes con riesgo coronario elevado, el AAS a dosis de entre 75 y 80 mg al día reduce la incidencia de acontecimientos isquémicos.

**Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Guchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, Vyas SN, FitzGerald GA. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. N Engl J Med 2001;345:1809-1817.**

**OBJETIVOS:** Evaluar las posibles interacciones entre AAS y otros antiinflamatorios utilizados en el tratamiento de la artritis.

**MÉTODOS:** Durante un total de 6 días se administró una serie de combinaciones de los siguientes fármacos: AAS 81 mg al día, ibuprofeno 400 mg, paracetamol 1.000 mg al día, rofecoxib 25 mg cada mañana, AAS con recubrimiento entérico, ibuprofeno 400 mg tres veces al día, y diclofenaco 75 mg dos veces al día. Los 6 fármacos se combinaron en grupos de dos y fueron administrados en un orden y su inverso (por ejemplo, AAS-ibuprofeno, y ibuprofeno-AAS) con una separación de 2 h entre las tomas.

**RESULTADOS:** Los niveles de tromboxano B2 sérico (como índice de la actividad de la ciclooxigenasa-1 en las plaquetas), y la agregación plaquetaria fueron inhibidas al máximo 24 h después de la administración de AAS durante el sexto día, en el grupo de sujetos que tomaron AAS antes de cualquiera de los otros fármacos, y también en los que tomaron rofecoxib o paracetamol antes del AAS. En cambio, la inhibición de la formación del tromboxano B2 y la agregación de las plaquetas fueron bloqueadas al administrar una dosis única de ibuprofeno antes del AAS, o dosis múltiples de ibuprofeno. La administración simultánea de rofecoxib, paracetamol o diclofenaco no alteró la farmacodinamia del AAS.

**CONCLUSIONES:** Los autores concluyen que la administración simultánea de ibuprofeno, pero no la de rofecoxib, paracetamol o diclofenaco, antagoniza la inhibición de la agregación de las plaquetas irreversible inducida por AAS. El tratamiento con ibuprofeno en pacientes con un aumento del riesgo cardiovascular podría comprometer los efectos cardioprotectores del AAS.

**EUROASPIRE I and II Group. Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. Lancet 2001;357:995-1001.**

**OBJETIVOS:** Comparar la proporción de pacientes entre los incluidos en los estudios de prevención cardiovascular EUROASPIRE I y II, que modificaron los hábitos de vida, los factores de riesgo y los objetivos de tratamiento según las recomendaciones conjuntas de las sociedades científicas europeas sobre la prevención de la cardiopatía isquémica.

**MÉTODOS:** Se seleccionaron pacientes menores de 70 años que habían sido sometidos a algún procedimiento de revascularización o que habían sido ingresados por IAM o angina, y se les entrevistó por lo menos 6 meses después. Participaron pacientes de la República Checa, Finlandia, Francia, Alemania, Hungría, Italia, Países Bajos, Eslovenia y España.

**RESULTADOS:** Se entrevistaron 3.569 y 3.379 pacientes en cada uno de los dos estudios, respectivamente EUROASPIRE I y II. La prevalencia de tabaquismo casi no se modificó (19,4% frente a 20,8%) en los dos análisis. La prevalencia de obesidad aumentó de forma significativa de 25,3% a 32,8%. La prevalencia de hipertensión arterial (>140/90 mm Hg) fue virtualmente la misma en los dos períodos (55,4% frente a 53,9%), mientras que la prevalencia de hipercolesterolemia disminuyó de 86,2% a 58,8%. El ácido acetilsalicílico y otros antiagregantes plaquetarios fueron tan usados en el segundo período como en el primero (83,9%), mientras que el uso de bloqueadores  $\alpha$ -adrenérgicos, IECA, e hipolipemiantes aumentó.

**CONCLUSIONES:** Las tendencias de estilos de vida "no saludables" entre pacientes europeos con cardiopatía isquémica son motivo de preocupación, como también lo es la falta de mejoras en el control de la hipertensión, y el hecho de que la mayor parte de pacientes coronarios no reducen sus cifras de colesterol por debajo de 5 mmol/l, de acuerdo con las recomendaciones. En este sentido, se puede considerar que existe un fracaso global respecto a la prevención secundaria en pacientes con cardiopatía isquémica. Los participantes españoles fueron el Hospital de Sant Pau, el Hospital Clínic y la

Corporació Parc Taulí (sólo de Cataluña). En comparación con el valor promedio de la totalidad de los participantes en el estudio (incluidos los catalanes) los pacientes catalanes presentaron una proporción menor de individuos con hipercolesterolemia y una proporción algo mayor de diabéticos, así como una menor proporción de fumadores en el EUROASPIRE I.

**PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet 2001;358,1033-1041.**

**ANTECEDENTES:** La presión arterial es un determinante del riesgo de ictus, tanto en individuos hipertensos como en no hipertensos con enfermedad vascular cerebral. No obstante, existe incertidumbre sobre la eficacia y seguridad de los tratamientos antihipertensivos en muchos de estos pacientes. El *Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study* (PROGRESS) fue diseñado para determinar los efectos del tratamiento antihipertensivo en pacientes hipertensos y no hipertensos con historia de ictus o de crisis isquémica transitoria (TIA).

**MÉTODOS:** 6.105 individuos de 172 centros en Asia, Australia y Europa fueron aleatorizados a tratamiento activo (n=3.051) o placebo (n=3.054). El tratamiento activo consistió en una pauta flexible basada en perindopril (4 mg al día), con la posible adición del diurético indapamida, a criterio del médico. La variable principal fue la incidencia total de ictus (mortal y no mortal), y el análisis fue por intención de tratar.

**RESULTADOS:** En 4 años de seguimiento, el tratamiento activo redujo la presión arterial en 9/4 mm Hg. 307 individuos aleatorizados a tratamiento activo (10%) sufrieron un ictus, comparado con 420 (14%) aleatorizados a placebo, RRR=28% (IC95%, 17%-38%, p<0,0001). El tratamiento activo también redujo el riesgo de cualquier acontecimiento cardiovascular mayor en un 26% (IC95%, 16%-34%). Se registraron reducciones similares en el riesgo de ictus en los pacientes hipertensos y no hipertensos. El tratamiento combinado de perindopril + indapamida redujo la presión arterial en 12/5 mm Hg y el riesgo de ictus en un 43% (30%-54%). El tratamiento con perindopril sólo redujo la presión arterial en 5/3 mm Hg y no dio lugar a reducción detectable del riesgo de ictus.

**INTERPRETACIÓN:** Esta pauta de tratamiento antihipertensivo (?) redujo el riesgo de ictus en pacientes hipertensos y no hipertensos con una historia de ictus o TIA. El tratamiento combinado con perindopril + indapamida dio lugar a reducciones mayores de las cifras de presión arterial y del riesgo de ictus, comparado con el tratamiento con perindopril solo.

**Kaplan NM. What is goal blood pressure for the treatment of hypertension? Arch Intern Med 2001;161:1480-1482 (editorial).**

Existen dudas sobre cuál debe ser el objetivo del tratamiento antihipertensivo respecto a las cifras de presión arterial que ofrecen una mayor protección a los pacientes. Estudios recientes muestran un aumento del riesgo de acontecimientos cardiovasculares en pacientes de edad avanzada con hipertensión sistólica aislada en los que la presión diastólica disminuyó por debajo de los 65 mmHg con el tratamiento. Mientras que cifras de 140/90 mmHg parecen apropiadas para grupos de riesgo bajo, en pacientes de alto riesgo, incluidos los que padecen diabetes e insuficiencia renal, parece más indicado un tratamiento más intensivo con el que se obtengan cifras de 130/80 mmHg.

**Staessen JA, Wang J. Blood-pressure lowering for the secondary prevention of stroke. Lancet 2001;358:1026-1027 (editorial).**

En 1997, un metanálisis de los ensayos clínicos sobre tratamiento antihipertensivo con variables duras en pacientes con antecedente de ictus demostró que entre los supervivientes de un ictus con hipertensión el tratamiento antihipertensivo disminuye la recurrencia de ictus mortal y no mortal en un 28% (IC95%, 15%-39%). El principal objetivo del ensayo PROGRESS, cuyo protocolo fue publicado

hace 5 años, era definir de manera precisa los efectos de una pauta antihipertensiva con un IECA en pacientes con antecedente de ictus o de crisis isquémica transitoria (TIA).

En el PROGRESS se ha visto que en comparación con placebo, el perindopril (4 mg al día) con o sin indapamida (2-2,5 mg al día) reducía la presión sistólica en 9 mm Hg y la diastólica en 4 mm Hg, y la incidencia de ictus en un 28%, y la de complicaciones cardiovasculares mayores en un 26%. Estas reducciones relativas del riesgo fueron parecidas en pacientes hipertensos y no hipertensos, con antecedente de ictus isquémico o hemorrágico, en poblaciones occidentales u orientales, y en pacientes incluidos de manera precoz o tardía en relación con el acontecimiento vascular cerebral. Estos efectos beneficiosos fueron observados en comparación con tratamiento médico y quirúrgico estándar, que incluía otros antihipertensivos en la mitad de los participantes y antiagregantes plaquetarios en la mayoría de los pacientes con antecedente de ictus isquémico. Dado el elevado número de pacientes con antecedente de ictus y la magnitud del efecto beneficioso, las implicaciones clínicas son importantes.

Los resultados del ensayo PROGRESS no indican hasta qué cifra hay que reducir la presión arterial para obtener el efecto protector. Mientras se esperan directrices de consenso de comités de expertos, una estrategia razonable puede ser comenzar o intensificar el tratamiento antihipertensivo en pacientes de edad mediana o avanzada que han padecido un acontecimiento vascular cerebral en el período de 2 semanas a 5 años antes, cuyo estado general es estable y sin contraindicaciones. La presión arterial a alcanzar debería ser menos de 130/85 mm Hg. En la mayoría de los pacientes será necesario tratamiento con más de un fármaco para reducir la presión arterial a cifras satisfactorias. Ésta debe ser reducida de manera gradual, en meses, para evitar los efectos indeseados y la disrupción de la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral.

Inesperadamente, en un análisis de subgrupos previsto en el protocolo del ensayo PROGRESS, se observó una notable heterogeneidad de la magnitud del efecto del tratamiento entre los pacientes que recibieron perindopril + indapamida, y los que recibieron solamente perindopril. El tratamiento combinado redujo la presión arterial en 12/5 mm Hg y el riesgo de ictus en un 43%, y los efectos fueron similares en pacientes hipertensos y no hipertensos. El tratamiento con perindopril solo disminuyó la presión arterial en 5/3 mm Hg, y no redujo la tasa de recurrencia de ictus (el IC95% fue de -19% a +23%). No se conoce la causa de esta diferencia, pero los resultados de metanálisis de otros ensayos clínicos sobre esta cuestión sugieren que no se puede descartar que esta heterogeneidad se haya registrado por azar.

En el ensayo PROGRESS, antes de la aleatorización el médico debía elegir entre tratamiento con un solo fármaco o tratamiento con dos; los pacientes que recibieron dos fármacos fueron más jóvenes, predominantemente de sexo masculino y con cifras más altas de presión arterial al inicio, tenían más antecedente de cardiopatía isquémica y fueron reclutados de manera más precoz tras el acontecimiento vascular cerebral. El ajuste estadístico por estas diferencias no redujo la heterogeneidad.

En el *Post-Stroke Antihypertensive Treatment Study*, la indapamida (2,5 mg al día) redujo la presión arterial en 5/2 mm Hg y, al igual que en otros ensayos clínicos en los que se han comparado diuréticos tiazídicos con placebo, redujo la tasa de ictus mortal y no mortal en un 29%.

En el ensayo CAPP, la tasa de ictus mortal y no mortal fue 1,25 veces (IC95%, 1,01-1,25) más frecuente entre los pacientes aleatorizados a captopril, comparados con los aleatorizados a tratamiento convencional con diuréticos o con bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos, o ambos.

Dado el elevado número de pacientes que, a la luz de los resultados del ensayo PROGRESS podrían ser elegibles para recibir tratamiento antihipertensivo, se debería investigar más si los fármacos de grupos más caros que los diuréticos, y en particular los IECA, deben ser considerados de primera elección como antihipertensivos para la prevención secundaria del ictus.

## RISC CARDIOVASCULAR I ESTATINES

**Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, Gotto AM, for the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study Investigators. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. N Engl J Med 2001;344:1959-1965.**

Subanálisis del ensayo AFCAPS/TEXCAPS, en el que se evaluó la eficacia de lovastatina en prevención primaria, en una muestra de 5.742 pacientes (de un total de 6.605). Se plantea que las estatinas podrían prevenir acontecimientos coronarios en personas con niveles elevados de proteína C reactiva.

**RESULTADOS:** Las tasas de acontecimientos coronarios aumentaron de manera significativa con el aumento de las concentraciones de proteína C. El tratamiento con lovastatina redujo los niveles de proteína C en un 14,8% ( $p < 0,001$ ), un efecto no explicado por los efectos de la lovastatina sobre el perfil lipídico. Tal como se esperaba, la lovastatina redujo la tasa de acontecimientos coronarios en los pacientes que presentaban una razón colesterol total/colesterol HDL superior a la media, independientemente del nivel de proteína C (NNT para prevenir un acontecimiento, 47;  $p = 0,005$ ). La lovastatina también redujo la tasa de acontecimientos coronarios en pacientes con razones colesterol total/colesterol HDL inferiores a la media, pero una proteína C superior a la media (NNT=43;  $p = 0,02$ ). Por el contrario, la lovastatina no fue eficaz en pacientes con una razón colesterol total/colesterol HDL y niveles de proteína C inferiores a la media (NNT=983;  $p = 0,87$ ).

**CONCLUSIONES:** Las estatinas podrían ser eficaces en la prevención primaria de acontecimientos coronarios en personas con niveles de lípidos relativamente bajos, pero con niveles de proteína C elevados.

**Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM, for the PRINCE Investigators. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels. The pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. JAMA 2001;286:64-70.**

**OBJETIVO:** Evaluar la hipótesis de que pravastatina posee efecto antiinflamatorio, que se expresaría por la reducción de las cifras de proteína C reactiva (PCR).

**MÉTODOS:** Ensayo clínico en 1.702 pacientes sin historia de acontecimientos cardiovasculares (cohorte de prevención primaria), y ensayo abierto con 1.182 pacientes con cardiopatía conocida (cohorte de prevención secundaria).

**RESULTADOS Y CONCLUSIONES:** En el grupo sin cardiopatía de base, la pravastatina a dosis de 40 mg al día redujo las concentraciones de PCR en un 16,9% ( $p < 0,001$ ) al cabo de 24 semanas. Esta diferencia significativa ya se observó a las 12 semanas y se mantuvo tras ajustar por los diferentes factores de confusión. No se observó una asociación significativa entre las cifras basales de PCR y las de colesterol LDL al inicio, durante o al finalizar el estudio. Los resultados fueron similares en la cohorte con cardiopatía de base.

**Jackson PR, Wallis EJ, Haq IU, Ramsay LE. Statins for primary prevention: at what coronary risk is safety assured? Br J Clin Pharmacol 2001;52:439-446.**

**OBJETIVOS:** Analizar los resultados de los ensayos clínicos con estatinas en prevención primaria para explorar la relación beneficio/riesgo en pacientes dislipémicos con riesgo coronario bajo.

**MÉTODOS:** Se identificaron los principales ensayos clínicos con estatinas en esta población y se incluyeron los resultados sobre mortalidad global; de forma paralela se identificaron los factores de riesgo coronario basal de la población estudiada. Para cada ensayo, se comparó la reducción de la

mortalidad global asociada al tratamiento con estatinas, con el riesgo basal de la población reclutada mediante un método estadístico "robusto".

**RESULTADOS:** La línea de regresión que describió la correlación entre el beneficio, en términos de reducción de la mortalidad, y el riesgo de la población mostró que el uso de estatinas podría estar asociado a un aumento de la mortalidad de un 1% a los 10 años. Este resultado sería lo suficientemente importante para "neutralizar" los efectos beneficiosos de las estatinas sobre la mortalidad coronaria en pacientes con un riesgo de acontecimientos coronarios inferior a un 13% a los 10 años.

**CONCLUSIONES:** Los autores concluyen que no se ha demostrado que las estatinas sean seguras, en términos absolutos, en pacientes dislipémicos pero con bajo riesgo coronario. En estos pacientes, se debería calcular el riesgo absoluto antes de iniciar tratamiento con estos fármacos.

**Mohr JP, Thompson JLP, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, Kistler JP, Albers GW, Pettigrew LC, Adams HP, Jackson CM, Pullicino P, for the Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study Group. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. N Engl J Med 2001;345:1444-1451.**

**OBJETIVOS:** Evaluar si la warfarina es superior a ácido acetilsalicílico (AAS) en la prevención del ictus recurrente en pacientes que han sufrido un AVC isquémico de origen no cardioembólico.

**MÉTODOS:** Ensayo clínico multicéntrico, a doble ciego, comparativo entre warfarina a dosis suficientes para mantener una INR entre 1,4 y 2,8, y AAS a dosis de 325 mg al día. La variable principal fue AVC isquémico recurrente y muerte por cualquier causa durante los primeros dos años de tratamiento.

**RESULTADOS:** Los dos grupos fueron similares respecto a sus características clínicas basales. No se encontraron diferencias entre grupos para todas las variables evaluadas. Ciento noventa y seis (17,8%) y 176 (16%) pacientes de los grupos asignados a warfarina y AAS, respectivamente, presentaron un AVC recurrente ( $p=0,25$ ; riesgo comparativo de 1,13; IC95% 0,92-1,38). Las tasas de hemorragia mayor fueron globalmente bajas (2,22 por 100 pacientes/año en el grupo tratado con warfarina, frente a 1,49 en el grupo tratado con AAS).

**CONCLUSIONES:** A los 2 años, no se encontraron diferencias significativas entre warfarina y AAS en la prevención de AVC isquémico recurrente o muerte, ni en la tasa de hemorragias mayores. Los autores concluyen que ambas alternativas terapéuticas pueden considerarse válidas en esta indicación.

**Mann JFE, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S, for the HOPE Investigators. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. Ann Intern Med 2001;134:629-636.**

**antecedentes:** A menudo los médicos son reticentes a usar IECA en pacientes con insuficiencia renal (IR). El objetivo de este trabajo fue determinar si la IR leve aumenta el riesgo cardiovascular y si el ramiprilo reduce este riesgo.

**MÉTODOS:** Se realizó un análisis "post hoc" a partir de los resultados del ensayo HOPE. Se evaluaron la mortalidad cardiovascular y las tasas de infarto de miocardio (IAM) e ictus.

**RESULTADOS:** La incidencia acumulada de la variable principal fue más alta en pacientes con IR (22,2% frente a 15,1%;  $p<0,001$ ) y aumentó con las concentraciones plasmáticas de creatinina. Los pacientes con IR mostraron un riesgo superior de mortalidad cardiovascular (11,4% frente a 6,6%) y mortalidad global (17,8% frente a 10,6%) ( $p<0,001$  para ambas comparaciones). El efecto de la IR sobre la variable principal (HR ajustado=1,40 IC95%, 1,16-1,69) fue independiente del riesgo cardiovascular conocido y del tratamiento. El ramiprilo redujo la incidencia de la variable principal en pacientes con y sin IR (HR=0,80 y 0,79;  $p>0,2$  para la diferencia).

**CONCLUSIONES:** Los autores concluyen que en pacientes con historia de diabetes o enfermedad vascular junto a un factor de riesgo cardiovascular adicional, la presencia de IR leve aumenta de forma significativa el riesgo de un acontecimiento cardiovascular. El ramiprilo reduce este riesgo sin aumentar la incidencia de efectos indeseados.

**Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I, for the Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 2001;345:851-860.**

Se trata de un ensayo clínico para evaluar la eficacia de irbesartán frente a amlodipina y placebo en la progresión de la enfermedad renal en pacientes con diabetes tipo 2. Los resultados muestran que irbesartán se asoció a un menor riesgo de aumento de las concentraciones de creatinina y de aparición de la variable combinada (aumento del doble de la concentración plasmática de creatinina+desarrollo de nefropatía terminal, o muerte por cualquier causa). No hubo diferencias significativas entre irbesartán y los otros grupos en la progresión a nefropatía terminal ( $p=0,07$ ). Tampoco se observaron diferencias en la mortalidad por cualquier causa o en la variable combinada cardiovascular. Los autores sugieren que la eficacia de irbesartán en estos pacientes es independiente de la reducción de la presión arterial.

**Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving H-H, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S, for the RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001;345: 861-869.**

Se trata de un ensayo clínico para evaluar la eficacia de losartán frente a placebo (todos los pacientes recibían tratamiento antihipertensivo convencional) en la progresión de la enfermedad renal en pacientes con diabetes de tipo 2. Los resultados muestran que losartán se asoció a un menor riesgo de aumento de las concentraciones de creatinina (reducción del riesgo de un 25%,  $p=0,006$ ) y de presentación de la variable combinada (aumento del doble de la concentración plasmática de creatinina+desarrollo de nefropatía terminal, o muerte por cualquier causa) (reducción del riesgo de un 16%,  $p=0,02$ ). No hubo diferencias significativas entre losartán y placebo en la mortalidad global ni en la variable combinada cardiovascular, aunque la tasa de ingresos por insuficiencia cardíaca fue inferior en el grupo tratado con losartán (reducción del riesgo de un 32%,  $p=0,005$ ). Las cifras de proteinuria se redujeron en un 35% con losartán frente a placebo ( $p<0,001$ ). El fármaco fue bien tolerado.

## TRACTAMENT DE LA INSUFICIÈNCIA CARDÍACA

**Cohn JN, Tognoni G, for the Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. N Engl J Med 2001;345:1667-1675.**

**OBJETIVO:** Evaluar la eficacia a largo plazo de añadir un antagonista de la angiotensina (valsartán) al tratamiento de referencia en la insuficiencia cardíaca (ICC).

**MÉTODOS:** Ensayo clínico con 5.010 pacientes con ICC de grados II, III, o IV de la NYHA, que fueron aleatorizados a 160 mg dos veces al día de valsartán, o placebo. Las variables principales fueron mortalidad y la combinación de mortalidad y morbilidad, definida como la incidencia de paro cardíaco con reanimación efectiva, hospitalización por ICC, o necesidad de fármacos inotrópicos durante más de 2 horas.

**RESULTADOS:** La mortalidad global fue similar en los dos grupos. Sin embargo, la incidencia de la variable combinada fue un 13,2% inferior con valsartán que con placebo (RR= 0,87, IC97,5% 0,77-0,97,  $p=0,009$ ), básicamente debido a una menor tasa de ingresos por empeoramiento de la ICC con valsartán (18,2% frente a 13,8%,  $p<0,001$ ). El tratamiento con valsartán también mejoró de manera significativa el grado de ICC, según la clasificación de la NYHA, la fracción de eyección, los signos y síntomas de ICC y la calidad de vida, en comparación con placebo ( $p<0,01$ ). En un análisis post-hoc de la variable combinada en subgrupos, definidos según el tratamiento de base con IECA o bloqueadores

$\beta$ -adrenérgicos, el valsartán mostró un efecto favorable en pacientes que sólo recibían uno de los dos o no recibían ninguno, mientras que mostró un efecto adverso en pacientes que recibían los dos.

**CONCLUSIONES:** Los resultados sugieren que valsartán reduce de forma significativa la variable combinada de mortalidad y morbilidad, y mejora los signos y síntomas clínicos en pacientes con ICC, cuando se añade al tratamiento de base. Sin embargo, se observó un efecto adverso sobre la morbimortalidad en el subgrupo tratado con valsartán, IECA y bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos. Estos resultados plantean dudas sobre la seguridad potencial de esta combinación terapéutica.

**Brophy JM, Joseph L, Rouleau JL.  $\beta$ -blockers in congestive heart failure. Ann Intern Med 2001;134: 550-560.**

**OBJETIVOS:** Cuantificar el efecto de los bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos sobre la mortalidad y la morbilidad en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC).

**MÉTODOS:** Se incluyeron 22 ensayos clínicos controlados con placebo en 10.135 pacientes con ICC entre los años 1966 y 2000.

**RESULTADOS:** Se registró un total de 642 muertes entre los 4.862 pacientes asignados a placebo, y 444 muertes en el grupo asignado a bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos. En estos grupos, 754 y 540 pacientes respectivamente requirieron ingreso. La probabilidad de que el tratamiento redujera la mortalidad y los ingresos por ICC fue casi de un 100%. El mejor estimador de estas ventajas fue que durante el primer año, de cada 100 pacientes tratados se salvaban 3,8 vidas y se producían 4 ingresos menos. Los resultados fueron similares para los diferentes tipos de bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos, según su selectividad.

**CONCLUSIONES:** Los autores concluyen que el tratamiento con bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos se asocia a reducciones significativas de la mortalidad y la morbilidad en pacientes con ICC estable. La relevancia clínica de estos resultados hace que deban ser recomendados para su uso sistemático en estos pacientes.

**Packer M, Coats AJS, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL, for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. N Engl J Med 2001;344:1651-1658.**

**OBJETIVO:** Establecer la eficacia de los bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos sobre la tasa de hospitalización y la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca (ICC) grave.

**MÉTODOS:** Se incluyeron 2.289 pacientes con síntomas de ICC en reposo, euvolémicos, y con una fracción de eyección inferior al 25%. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir placebo (n=1.133) o carvedilol (n=1.156) durante un período de 10,4 meses durante el que se mantuvo el tratamiento habitual. Se excluyeron los pacientes clínicamente inestables, aquellos que presentaban retención de líquidos o los que estaban tratados con vasodilatadores por vía intravenosa o fármacos inotrofos positivos.

**RESULTADOS:** Hubo 190 muertes en el grupo placebo y 130 en el grupo tratado con carvedilol. Esta diferencia refleja una reducción del riesgo de muerte de un 35% con carvedilol (IC95% 19%-48%, p=0,0014, ajustado por el análisis intermedio). Después de 10 meses, 507 pacientes murieron en el grupo placebo comparado con 425 en el grupo carvedilol (reducción del riesgo combinado de ingreso y muerte de un 24% en el grupo tratado con carvedilol). Estos resultados se mantuvieron en todos los subgrupos analizados. Hubo menos pacientes en el grupo carvedilol que tuvieron que ser retirados por efectos indeseados u otros motivos (p=0,02).

CONCLUSIONES: Los efectos beneficiosos observados previamente con carvedilol, en pacientes con ICC leve-moderada se muestran también en pacientes con ICC grave.

**The CAPRICORN Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. Lancet 2001;357:1385-1390.**

OBJETIVO: Los efectos beneficiosos de los bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos sobre el pronóstico a largo plazo en pacientes con IAM ya habían sido establecidos antes de que se empezaran a utilizar trombolíticos y IECA. Sin embargo, en general, los pacientes incluidos en estos estudios tenían un perfil de riesgo bajo: pocos tenían insuficiencia cardíaca y en ninguno se había determinado la función ventricular izquierda. El objetivo de este ensayo fue evaluar la eficacia a largo plazo de carvedilol sobre la morbimortalidad en pacientes con disfunción ventricular izquierda tras un IAM.

MÉTODOS: Ensayo clínico multicéntrico, a doble ciego, controlado con placebo, en 1.959 pacientes con IAM y una fracción de eyección inferior o igual a 40%. Los pacientes incluidos fueron aleatorizados a recibir 6,25 mg al día de carvedilol (n=975) o placebo (n=984). Las dosis se incrementaron progresivamente hasta 25 mg dos veces al día durante 4-6 semanas, y se siguió a los pacientes hasta la aparición de uno de los acontecimientos de las variables en estudio. La variable principal fue una variable combinada de muerte por cualquier causa e ingreso hospitalario por causa cardiovascular.

RESULTADOS: Aunque no hubo diferencias entre grupos respecto a la variable principal [340 (35%) frente a 367 (37%), HR=0,92 (IC95% 0,80-1,07)], la mortalidad por cualquier causa fue inferior en el grupo asignado a carvedilol [116 (12%) frente a 151 (15%), HR=0,77 (IC95%0,60-0,98), p=0,03]. La mortalidad cardiovascular, la incidencia de IAM no mortal, la mortalidad por cualquier causa y el IAM no mortal también fueron menos frecuentes en el grupo asignado a carvedilol.

CONCLUSIONES: En los pacientes que han sufrido un IAM y presentan disfunción ventricular, el carvedilol redujo la tasa de mortalidad global y la incidencia de IAM no mortal. Estos efectos podrían añadirse a los de los tratamientos de referencia, incluidos los IECA.

**Cleophas TJ, Zwinderman AH. Beta-blockers and heart failure: meta-analysis of mortality trials. Int J Clin Pharmacol Ther 2001;39:383-388.**

Se trata de un metanálisis de cuatro ensayos clínicos sobre la eficacia de los bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos para reducir la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca (ICC).

RESULTADOS: Los resultados globales mostraron una reducción de la mortalidad por cualquier causa de un 35% ( $p < 0,0001$ ). El riesgo de muerte súbita, como reflejo de la presencia de arritmias mortales, también se redujo de forma significativa (37%,  $p < 0,0001$ ). Sin embargo, se observó una reducción de sólo un 13% respecto a las muertes por progresión de la propia ICC. Por último, el riesgo de efectos indeseados graves que motivaron la retirada del tratamiento no fue significativamente superior al observado con placebo.

CONCLUSIONES: Los resultados sugieren que los bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos no reducen la mortalidad por progresión de la enfermedad. El principal efecto beneficioso de estos fármacos es la reducción de la incidencia de arritmias mortales.

## PREVENCIÓ SECUNDÀRIA DE L'ICTUS

**Vastag B. Warfarin=aspirin for stroke. JAMA 2001;285:2966.**

Dado que un 60% de los pacientes que sufren un ictus isquémico presentan una recurrencia durante los dos años siguientes, los médicos acostumbran a prescribir un anticoagulante o un antiagregante,

básicamente warfarina o ácido acetilsalicílico (AAS). Los resultados de un estudio presentado recientemente en el Congreso de la Academia Americana de Neurología indican que los dos tipos de fármacos tienen una eficacia similar sobre la tasa de recurrencias. Sin embargo, la warfarina es más cara y más difícil de prescribir, por lo que el cumplimiento es más difícil. El ensayo WARSS (*Warfarin Aspirin Recurrent Stroke Study*) incluyó a 2.206 pacientes, que fueron sometidos a seguimiento durante 2 años. Durante los primeros 30 días tras un primer AVC, los pacientes fueron aleatorizados a recibir ácido acetilsalicílico (325 mg al día) o warfarina (a dosis suficientes para mantener un INR entre 1,4 y 2,8). Los pacientes con ictus trombótico fueron excluidos del estudio porque los anticoagulantes aumentan el riesgo de hemorragia. Los resultados mostraron que ambos fármacos reducían el riesgo de recurrencia de forma similar, y ambos presentaron las mismas tasas de complicaciones, de menos de un 2%.

**Wändell PE. Anticoagulant treatment of patients in Swedish primary health care. Safety aspects. Eur J Clin Pharmacol 2001;57:61-64.**

**OBJETIVOS:** Establecer la calidad del tratamiento con anticoagulantes en atención primaria (APS), en relación con aspectos de seguridad del tratamiento.

**MÉTODOS:** Análisis de los pacientes tratados en 16 centros de salud de la zona norte de Estocolmo durante 1999. Se incluyeron 957 pacientes y se evaluaron la tasa de sangrado y los acontecimientos tromboembólicos, así como los porcentajes de valores dentro del intervalo de seguridad recomendado.

**RESULTADOS:** Se produjeron 48 sangrados en 44 pacientes (6,8 por 100 años-paciente). De éstos, 10 fueron hemorragias mayores (1,4 por 100 años-paciente), y de éstas, 3 fueron mortales (0,4 por cien años-paciente). Se produjeron 6 acontecimientos tromboembólicos (0,8 por 100 años-paciente). Los acontecimientos hemorrágicos fueron más frecuentes a partir de cifras de INR de 2,8 (RR=3,30, IC95%1,9-5,71). De los tiempos de protrombina (TP) registrados, un 65% se hallaban dentro del intervalo terapéutico (15%-25%), y de los valores de INR, un 60% se hallaban entre los valores recomendados (2,1-3). No se observaron diferencias en la tasa de sangrado o en el número de episodios tromboembólicos entre períodos de medida con TP e INR.

**CONCLUSIONES:** Los autores concluyen que la tasa de complicaciones fue baja y el tratamiento con anticoagulantes en APS podría considerarse tan seguro como en el hospital.

## **TRACTAMENT HOSPITALARI DE L'INFART DE MIOCARDI I ALTRES SÍNDROMES CORONÀRIES**

**The Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. Lancet 2001;358:605-613.**

Se realizó un ensayo clínico abierto (no ciego) para comparar la eficacia y seguridad de la tenecteplasa más enoxaparina o abciximab, con la de tenecteplasa más heparina no fraccionada a dosis ajustada según peso, en pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM).

**MÉTODOS:** 6.095 pacientes con IAM de menos de 6 h de evolución fueron aleatorizados a una de las tres pautas siguientes: (1) dosis plena de tenecteplasa y ENOXAPARINA durante un máximo de 7 días (n=2.40); (2) media dosis de tenecteplasa con heparina no fraccionada (HNF) a dosis ajustadas según peso, más infusión de ABCIXIMAB (n=2.017), o bien (3) dosis plena de tenecteplasa con HEPARINA NO FRACCIONADA a dosis ajustada según el peso durante 48 h (n=2.038). Las variables principales fueron la compuesta de mortalidad a 30 días + reinfarcto en hospital + isquemia refractaria en hospital (la de eficacia), y la anterior más hemorragia intracraneal u otra complicación hemorrágica mayor durante la estancia hospitalaria. El análisis fue por intención de tratar.

**RESULTADOS:** Se registraron números significativamente menores de acontecimientos de la primera variable principal en los grupos (1) (ENOXAPARINA) y (2) (ABCIXIMAB) que en el (3) (HEPARINA NO FRACCIONADA): 233/2.037 (11,4%) comparado con 315/2.038 (15,4%) (RR=0,74; IC95%, 0,63-0,87, p=0,0002) para enoxaparina, y 223/2.017 (11,1%) comparado con 315/2.038 (15,4%) (RR=0,72; IC95%, 0,61-0,84; p<0,0001) para abciximab. Se observaron las mismas tendencias (significativas) para la variable de eficacia+seguridad: 280/2.037 (13,7%) comparado con 347/2.036 (17,0%) (RR=0,81; IC95%, 0,70-0,93; p=0,0037) para enoxaparina, y 287/2.016 (14,2%) comparado con 347/2.036 (17,0%) (RR=0,84; IC95%, 0,72-0,96) para abciximab.

**INTERPRETACIÓN:** Las pautas de tenecteplasa + enoxaparina o bien tenecteplasa + abciximab estudiadas en este ensayo redujeron la frecuencia de complicaciones isquémicas de un IAM. Dada su facilidad de administración, la pauta de tenecteplasa + enoxaparina parece constituir una alternativa atractiva de reperfusión que merece ser más estudiada.

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

**OBJETIVO:** Evaluar la eficacia y seguridad de clopidogrel administrado con ácido acetilsalicílico (AAS) en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

**MÉTODO:** Se asignaron aleatoriamente 12.562 pacientes durante las primeras 24 h de presentación del episodio a recibir clopidogrel (300 mg, seguidos de 75 mg cada 24 h, n=6.259), o placebo (n=6.303), además de AAS durante 3 a 12 meses.

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

**CONCLUSIONES:** El antiagregante clopidogrel disminuye la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. Sin embargo, el riesgo de sangrado es superior.

**Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, Neumann F-J, Roberston DH, DeLucca PT, DiBattiste PM, Gibson M, Braunwald E, for the TACTICS - Thrombolysis in myocardial Infarction 18 Investigators. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. BMJ 2001;322:1879-1887.**

Existe controversia sobre la eficacia de una estrategia precoz e invasiva frente a una estrategia conservadora en pacientes con síndromes coronarios agudos. Los resultados de este ensayo clínico con tirofiban (TACTICS-TIMI 18) en 2.220 pacientes con angina inestable e infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST indican que el uso de una estrategia invasiva reduce la incidencia de acontecimientos cardíacos mayores (variable combinada de muerte+infarto no mortal+reingreso). Estos resultados apoyan una política de ampliación del uso precoz de antiagregantes IIb/IIIa en estos pacientes.

## DIABETIS, NEFROPATIA I ALTRES FACTORS DE RISC CARDIOVASCULAR I RENAL

**Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf B, Pogue J, Bosch J, Wolffenbuttel BHR, Zinman B, for the HOPE Study Investigators. Ramipril and the development of diabetes. JAMA 2001;286:1882-1885.**

**OBJETIVO Y MÉTODO:** Se trata de un estudio de seguimiento del ensayo HOPE con 5.720 pacientes mayores de 55 años sin diabetes conocida, pero con enfermedad vascular, seguidos durante un período de 4,5 años, para evaluar la eficacia de ramipril en la prevención de la diabetes. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir ramipril hasta 10 mg al día, o placebo. Se estableció el diagnóstico de diabetes durante el período de estudio en ambos grupos.

**RESULTADOS:** 102 pacientes (3,6%) desarrollaron diabetes en el grupo de ramipril, frente a 155 (5,4%) en el grupo placebo (RR=0,66; IC95% 0,51-0,85, p<0,001). Se obtuvieron resultados similares aplicando diferentes criterios diagnósticos de diabetes y en los diferentes subgrupos evaluados.

**CONCLUSIONES:** Los resultados sugieren que ramipril se asocia a una tasa menor de nuevos diagnósticos de diabetes en pacientes de alto riesgo. Los autores sugieren que, dado el potencial impacto que pueden tener estos resultados desde un punto de vista clínico y de salud pública, requieren una confirmación prospectiva.

**The ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. Ann Intern Med 2001;134:370-379.**

Los resultados de este metanálisis de ensayos clínicos indican que en pacientes normotensos con diabetes de tipo I y microalbuminuria los IECA reducen de forma significativa la progresión de la microalbuminuria y parecen incluso inducir una regresión. Los efectos beneficiosos fueron menos manifiestos en los pacientes con grados inferiores de microalbuminuria, pero no se identificaron otros factores predictivos de respuesta terapéutica. Las modificaciones de presión arterial no permiten explicar totalmente el efecto antiproteinúrico de los IECA.

**Opie LH. Renoprotection by angiotensin-receptor blockers and ACE inhibitors in hypertension. Lancet 2001;358:1829-1831 (editorial).**

Tradicionalmente, las principales variables de los ensayos sobre el tratamiento de la hipertensión arterial han sido cardiovasculares: ictus, infarto de miocardio (IAM) e insuficiencia cardíaca (ICC), y su morbimortalidad asociada. Excepto para algunas diferencias menores, el tratamiento con los diferentes grupos de fármacos antihipertensivos da lugar a resultados similares, a condición de que el grado de reducción de la presión arterial (PA) sea parecido. No obstante, los efectos de los diferentes antihipertensivos sobre variables nefrológicas han sido generalmente ignorados. Esta tendencia se ha modificado con la publicación de los resultados de tres ensayos, con un total de unos 4.000 pacientes, con variables renales duras, como las concentraciones séricas de creatinina y la tasa de enfermedad renal terminal (end-stage renal disease, ESRD). ENSAYO IDNT (*Irbesartan Diabetes Nephropathy Trial*): realizado en 1.715 pacientes con diabetes de tipo 2, y en el que la hipertensión fue criterio de inclusión, junto a proteinuria y elevación de la creatinina. Se compararon irbesartán (n=579) con amlodipina (n=567) y placebo (n=569), y la duración media fue de 2,6 años. La variable principal fue una elevación de creatinina al doble de su valor normal, ESRD o muerte. El resultado fue que un 33% de los pacientes presentaron la variable principal con irbesartán, 41% con amlodipina y 39% con placebo.

ENSAYO RENAAL (*Reduction of End-points in Non-insulin dependent diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan*): el criterio de inclusión fue diabetes de tipo 2, proteinuria o elevación de la creatinina en plasma. Casi todos los pacientes (n=1.513) eran hipertensos. Se compararon losartán (n=751) y placebo (n=762). La duración media fue de 3,4 años. La variable principal fue un nivel de creatinina del doble del normal o más, ESRD y muerte. El resultado fue que un 43,5% de pacientes alcanzaron la variable principal con losartán, por un 47,1% con placebo.

ENSAYO AASK (*African-American Study in Kidney disease*): se comparó (n=1.094) ramiprilo (n=436) con amlodipina (n=217) en hipertensos afroamericanos con afectación renal (los criterios de inclusión fueron afroamericano con hipertensión, disminución de la tasa de filtrado glomerular y que diera su consentimiento para la obtención de una muestra para biopsia renal). La duración media fue de unos 3 años, pero fue detenido de manera precoz porque el análisis intermedio mostró una disminución más lenta de la tasa de filtración glomerular (que era la variable principal) y una tasa inferior de variables clínicas con ramiprilo, comparado con amlodipina.

Los resultados de estos tres ensayos tienen importantes implicaciones clínicas. En primer lugar, apoyan la creencia de que la inhibición de la renina-angiotensina es renoprotectora y tiene efectos retardadores de la enfermedad que son independientes de la reducción de la presión arterial, sobre todo (pero no sólo) en pacientes con diabetes de tipo 2 que son hipertensos y tienen enfermedad renal. En segundo lugar, confirman que se pueden alcanzar valores bajos de presión arterial (PA), prácticamente normales y cercanos a los de las recomendaciones, en pacientes con nefropatía diabética. En tercer lugar, los resultados relativos a losartán e irbesartán muestran que la protección de la ESRD en diabéticos de tipo 2 con nefropatía es posible también con antagonistas de la angiotensina II (ARA-2). En cuarto lugar, y no menos importante, estos estudios son los primeros sobre pacientes hipertensos tratados con ARA-2, y serán pronto seguidos por la publicación de otros con variables cardíacas.

Por qué la amlodipina fue peor renoprotector que un IECA en el AASK e inferior a irbesartán en el IDNT? Observaciones fisiológicas bien establecidas explican estas diferencias. Primero, al producir vasodilatación de las arterias aferentes renales, las dihidropiridinas incrementan la presión intraglomerular y por este mecanismo producen proteinuria. Hay pruebas de que una mayor proteinuria refleja una afectación renal creciente. Segundo, las dihidropiridinas generalmente incrementan la actividad simpática, que en caso de nefropatía ya es alta; por el contrario, los IECA, al promover la dilatación de las arteriolas renales aferentes y eferentes, reducirían la presión intraglomerular y en consecuencia la proteinuria; también disminuyen la actividad simpática. Estas propiedades de las dihidropiridinas podrían no ser aplicables a verapamilo y diltiacem, los cuales reducen, en lugar de incrementar, las concentraciones plasmáticas de catecolaminas, no tienen tanto efecto vasodilatador sobre las aferentes, y se han mostrado efectivos en ensayos de pequeño tamaño. En los pacientes hipertensos no diabéticos con proteinuria o insuficiencia renal, a pesar de los resultados del AASK, las opciones están menos claras.

En un reciente metanálisis de 11 ensayos se observó que las pautas con un IECA son más eficaces que el placebo o el fármaco de comparación para disminuir la proteinuria y promover la supervivencia libre de nefropatía; sin embargo, hay que tener en cuenta que la PA estaba mejor controlada en el grupo tratado con IECA, y se sabe que cuanto mejor controlada está, menor proteinuria.

Es necesario comparar directamente los IECA con los ARA-2, quizá con diferentes variables principales. En los ensayos RENAAL e IDNT las tasas de mortalidad no mostraron diferencias, y aunque no estuvieran diseñados para evaluar la mortalidad, hay que tener en cuenta que ni tan solo se observó una tendencia favorable. Es posible que los ensayos sobre ICC den mayor información sobre estas cuestiones.

**Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I, for the Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 2001;345:851-860.**

Se trata de un ensayo clínico para evaluar la eficacia de irbesartán frente a amlodipina y placebo en la progresión de la enfermedad renal en pacientes con diabetes tipo 2. Los resultados muestran que irbesartán se asoció a un menor riesgo de aumento de las concentraciones de creatinina y de aparición de la variable combinada (aumento del doble de la concentración plasmática de creatinina+desarrollo de nefropatía terminal, o muerte por cualquier causa). No hubo diferencias significativas entre irbesartán y los otros grupos en la progresión a nefropatía terminal (p=0,07). Tampoco se observaron diferencias en

la mortalidad por cualquier causa o en la variable combinada cardiovascular. Los autores sugieren que la eficacia de irbesartán en estos pacientes es independiente de la reducción de la presión arterial.

**Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving H-H, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S, for the RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001;345:861-869.**

Se trata de un ensayo clínico para evaluar la eficacia de losartán frente a placebo (todos los pacientes recibían tratamiento antihipertensivo convencional) en la progresión de la enfermedad renal en pacientes con diabetes tipo 2. Los resultados muestran que losartán se asoció a un menor riesgo de aumento de las concentraciones de creatinina (reducción del riesgo de un 25%,  $p=0,006$ ) y de presentación de la variable combinada (aumento del doble de la concentración plasmática de creatinina+desarrollo de nefropatía terminal, o muerte por cualquier causa) (reducción del riesgo de un 16%,  $p=0,02$ ). No hubo diferencias significativas entre losartán y placebo en la mortalidad por cualquier causa o en la variable combinada cardiovascular, aunque la tasa de ingresos por insuficiencia cardíaca fue inferior en el grupo de losartán (reducción del riesgo de un 32%,  $p=0,005$ ). Las cifras de proteinuria se redujeron en un 35% con losartán frente a placebo ( $p<0,001$ ). El fármaco fue bien tolerado.

**Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, Beck G, Bourgoignie J, Briggs JP, Charleston J, Cheek D, Cleveland W, Douglas JG, Douglas M, Dowie D, Faulkner M, Gabriel A, Gassman J, Greene T, Hall Y, Hebert L, Hiremath L, Jamerson K, Johnson CJ, Kopple J, Kusek J, Lash J, Lea J, Lewis JB, Lipkowitz M, Massry S, Middleton J, Miller III ER, Norris K, O'Connor D, Ojo A, Phillips RA, Pogue V, Rahman M, Randall OS, Rostand S, Schulman G, Smith W, Thronley-Brown D, Tisher CC, Toto RD, Wright JT, Xu S, for the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Study Group. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis. A randomized controlled trial. JAMA 2001;285:2719-2728.**

**OBJETIVO:** Comparar la eficacia de ramiprilo, amlodipina, y metoprolol sobre la progresión de la nefrosclerosis hipertensiva.

**MÉTODOS:** Se trata del análisis intermedio del ensayo AASK con 1.094 pacientes hipertensos de raza afroamericana entre 18 y 70 años, y con enfermedad renal hipertensiva (tasa de filtración glomerular de 20-65 ml/min por 1,73 m<sup>2</sup>). En este artículo se presentan los resultados de la comparación entre amlodipina y ramiprilo. La variable principal fue la tasa de cambio del filtrado glomerular; la variable secundaria fue una variable compuesta por un índice de variables clínicas de una reducción del filtrado glomerular de más de un 50%, enfermedad renal terminal, o muerte.

**RESULTADOS:** Entre los participantes con una proteinuria de unos 300 mg al día, el grupo asignado a ramiprilo presentó una tasa de filtrado glomerular un 36% más lenta a los 3 años ( $p=0,006$ ), y una reducción de un 48% de las variables clínicas frente al grupo asignado a amlodipina (IC95%, 20%-66%). No hubo diferencias significativas respecto a la media de reducción del filtrado glomerular durante los 3 años, en el total de la cohorte ( $p=0,38$ ). Sin embargo, tras ajustar por diversas características basales, la comparación entre amlodipina y ramiprilo mostró una reducción de un 38% de las variables clínicas (IC95% 13%.56%), un menor deterioro del filtrado glomerular ( $p=0,002$ ), y una menor proteinuria ( $p<0,001$ ) en los pacientes tratados con el IECA. Este análisis ha conducido a la interrupción del ensayo entre los pacientes tratados con amlodipina, de modo que se prosigue con ramiprilo y metoprolol.

**Jafar TH, Schmid CH, Landa M, Giatras I, Toto R, Remuzzi G, Maschio G, Brenner BM, Kamper A, Zucchelli P, Becker G, Himmelmann A, Bannister K, Landais P, Shahinfar S, de Jong PE, de Zeeuw D, Lau J, Levey AS, for the ACE Inhibition in Progressive Renal Disease Study Group. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. Ann Intern Med 2001;135:73-87.**

**OBJETIVO Y MÉTODOS:** Evaluar la eficacia de los IECA en el tratamiento de la nefropatía no diabética. Metanálisis de 11 ensayos clínicos comparativos entre pautas antihipertensivas con o sin IECA. Se analizaron los datos de un total de 1.860 pacientes.

**RESULTADOS Y CONCLUSIONES:** La duración media del seguimiento fue de 2,2 años. Los pacientes incluidos en el grupo asignado a IECA presentaron una mayor disminución de la presión arterial sistólica y diastólica, y una mayor excreción urinaria de proteínas. Tras ajustar según características clínicas de los pacientes al inicio, y durante el seguimiento, el riesgo relativo de enfermedad renal terminal en el grupo IECA fue de 0,69 (IC95%, 0,51-0,94), y de 0,70 (IC95%, 0,55-0,88) para la variable combinada de insuficiencia renal terminal o una creatinina plasmática del doble que al inicio. El grupo que mostró un efecto beneficioso más intenso del tratamiento con IECA fue el que presentaba una mayor excreción urinaria de proteínas. Los autores concluyen que el tratamiento antihipertensivo con IECA es más eficaz que los tratamientos antihipertensivos sin IECA para frenar la progresión de la enfermedad renal no diabética. Los efectos beneficiosos de estos fármacos son mediados por factores adicionales a una reducción de la presión arterial y son superiores en pacientes con proteinuria. Los IECA estarían indicados en pacientes con nefropatía no diabética y proteinuria, y posiblemente también en pacientes sin proteinuria.

## DIABETIS

**Skyler JS, Cefalu WT, Kourides IA, Landshulz WH, Balagtas CC, Cheng S-L, Gelfand RA, for The Inhaled Insulin Phase II Study Group. Efficacy of inhaled human insulin in type 1 diabetes mellitus: a randomised proof-of-concept study. Lancet 2001;357:331-335.**

Los resultados de este ensayo en 73 pacientes con diabetes de tipo I sugieren que la insulina puede administrarse antes de las comidas por vía inhalatoria. Ésta sería una vía de administración alternativa a la subcutánea, pues resultaría menos invasiva que las inyecciones convencionales.

**Gale EAM. Two cheers for inhaled insulin. Lancet 2001;357:324-325 (editorial).**

La insulina inhalada no es una idea nueva. El primer trabajo sobre ella se publicó en 1924. También se han investigado otras vías de administración, como la transdérmica, la oral, la nasal, la intestinal y la rectal. Estos estudios y otros han demostrado repetidamente que se pueden administrar dosis efectivas de insulina sin inyección, pero que sólo una fracción pequeña y errática alcanza la circulación.

La inhalación se está mostrando como la vía más prometedora para la administración no invasiva de péptidos y proteínas, porque la superficie de los alveolos es de unos 100 m<sup>2</sup>, la mitad de una pista de tenis. Las proteínas más pequeñas son absorbidas con mayor rapidez, y aunque el mecanismo de su absorción es un misterio, se sabe que la insulina (peso molecular de 5.700, tamaño de 2,2 nm) se absorbe bien. La concentración máxima se alcanza con la misma rapidez que con el análogo de acción rápida inyectado por vía subcutánea, y su efecto dura más. La variabilidad interindividual no es mayor que con la insulina inyectada.

Algunas de las insulinas inhaladas actualmente en desarrollo contienen sales biliares, que potencian su absorción. No obstante, el preparado desarrollado por Pfizer consiste en insulina seca dispersada por un aerosol en partículas suficientemente pequeñas para llegar a los alveolos. La ausencia de un potenciador de la absorción reduce el riesgo de reacciones adversas, pero también puede reducir la biodisponibilidad. El hábito de fumar aumenta la absorción de la insulina y de otros péptidos. Los datos actualmente disponibles indican que la inhalación da lugar a la absorción de una fracción pequeña, pero reproducible y rápida de la dosis administrada. Los resultados del ensayo de Skyler et al no constituyen una prueba de que se pueda tratar la diabetes con insulina inhalada sin necesidad de inyecciones; no obstante, pueden permitir reducir las inyecciones a una al día.

Las insulinas de acción prolongada son necesarias para el tratamiento de la diabetes de tipo I, y todavía tienen que administrarse en inyección. No se puede afirmar que la insulina inhalada sea tan eficaz como la convencional; el tamaño reducido de la muestra del estudio de Skyler et al no permite descartar diferencias significativas entre los grupos; por otra parte, la duración del estudio fue corta. Además, la

inhalación no es (y según el autor no será) un modo eficiente de administración: los pacientes tratados con la insulina inhalada necesitaron una media de 12,2 mg de insulina al día, equivalentes a unas 350 UI, en comparación con una dosis previa media de 18 UI de insulina soluble.

Por otra parte, la política de publicaciones de Pfizer deja entender que apunta más a promover el uso de insulina inhalada en pacientes con diabetes de tipo II. Pfizer es conocida (como otras compañías) por colocar a un miembro de su departamento de marketing como responsable de cada equipo de desarrollo de nuevo producto, y la publicación del trabajo de Skyler et al, que aparece 18 meses después de su primera presentación en una reunión científica, fue probablemente programada con el fin de maximizar el impacto sobre los medios de comunicación de un estudio no controlado en el tratamiento de la diabetes de tipo II, que va a ser próximamente publicado en *EUA* (Cefalu et al, *Ann Intern Med*, 2001). Los beneficios económicos se harán en la diabetes de tipo II y en el mercado norteamericano.

**Boule NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA* 2001;286:1218-1227.**

Los resultados de este metanálisis de ensayos clínicos sugieren que el ejercicio reduce las concentraciones plasmáticas de HbA1c, con una intensidad que permitiría reducir el riesgo de complicaciones diabéticas. Por el contrario, no se observan diferencias significativas entre grupos respecto al grado de modificación de masa corporal. [Aplíquense las limitaciones propias de cualquier metanálisis a la evaluación de algo tan complejo y difícil de cuantificar como el ejercicio físico].

**Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin M-R, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001;358:1500-1503.**

Los suplementos de vitamina D se asocian a reducción del riesgo de diabetes de tipo 1 en animales. El objetivo de este estudio fue examinar si los suplementos de vitamina D o el déficit de vitamina D durante la lactancia podrían afectar el riesgo futuro de diabetes de tipo 1 (DID).

**MÉTODOS:** Se realizó un estudio de una cohorte al nacimiento, en la que se incluyó a todas las mujeres gestantes que debían dar a luz en 1966 (n=12.055) en Oulou y Laponia, en el norte de Finlandia. Durante el primer año de vida se recogió información sobre la administración de suplementos de vitamina D y su dosis, así como sobre la presencia de sospecha de raquitismo. La variable principal fue un diagnóstico de diabetes insulino dependiente antes de diciembre de 1997.

**RESULTADOS:** 12.058 de 12.231 nacimientos esperados, y 10.821 (91% de los nacidos vivos) fueron sometidos a seguimiento hasta la edad de un año. De los 10.366 niños incluidos en el análisis, 81 fueron diagnosticados de DID durante el estudio. La administración de suplementos de vitamina D se asoció a una disminución de la frecuencia de DID tras ajustar por características perinatales, antropométricas y sociales: la comparación entre uso regular y no uso dio un RR=0,12 (IC95%, 0,03-0,51); la comparación entre uso irregular y no uso dio un RR=0,16 (IC95%, 0,04-0,74). Los niños que tomaron regularmente la dosis recomendada de vitamina D (2.000 UI al día) presentaron un RR=0,22 (IC95%, 0,05-0,89), comparados con los que recibieron regularmente una cantidad de vitamina D inferior a la recomendada. Los niños con sospecha de raquitismo durante el primer año de vida presentaron un RR=3,0 (IC95%, 1,0-9,0), comparados con los que no presentaron sospecha de raquitismo en este período.

**INTERPRETACIÓN:** Los suplementos dietéticos de vitamina D se asocian a una reducción del riesgo de diabetes de tipo 1. Si se asegura la administración de suplementos adecuados de vitamina D se podrían invertir la tendencia creciente de la incidencia de esta enfermedad.

## LES ESTATINES PROTEGEIXEN CONTRA LA DEMÈNCIA?

**Ebrahim S, Shlomo YB, Smith GD, Whincup P, Emberson J. Dementia and statins. Lancet 2001;357:882.**

En el estudio de casos y controles de Jick et al sobre la prevención del desarrollo de demencia asociada al uso crónico de estatinas, sólo un 13% de los individuos del grupo control habían sido diagnosticados de hiperlipidemia y no recibían tratamiento con estatinas. Esta proporción es mucho más baja que la observada en hombres y mujeres (35%) con colesterolemia de 6,5 mmol/litro en la encuesta de salud de Inglaterra. Esta discrepancia se debe probablemente a infradiagnóstico de la hipercolesterolemia, o bien a que en la GPRD el punto de corte es una concentración de colesterol más alta. Los autores sospechan que es más probable la primera de estas hipótesis.

Los pacientes de nivel socioeconómico más bajo tienen mayor probabilidad de ser sometidos a cribaje y de recibir tratamiento con un fármaco nuevo (sobre todo en Estados Unidos). Dado que la demencia se asocia fuertemente al nivel educativo, la relación observada con el uso de estatinas podría haber sido confundida por mala clasificación diferencial y de la hiperlipidemia (y el consiguiente tratamiento con estatinas).

Jick et al controlaron diversos factores de confusión potenciales en su modelo multivariado, pero entre éstos no se encontraba el nivel socioeconómico (Jick et al sugieren que el centro donde se visitó a los pacientes -que sí fue incluido en el modelo multivariado- fue incluido como marcador de nivel socioeconómico en el modelo multivariado).

Los autores de esta carta evaluaron los efectos de la mala clasificación diferencial y no diferencial en el *British Regional Heart Study* (BRHS) y en el *British Women's Heart and Health Study* (BWHHS). El BRHS se basa en una cohorte formada hace tiempo de 7.735 hombres procedentes de 24 centros de salud en el Reino Unido. Los participantes fueron cribados en 1998-2000, cuando tenían entre 60 y 79 años, y se anotó el uso de hipolipemiantes. El BWHHS es un nuevo estudio en mujeres de 60 a 79 años de edad, que viven en las mismas ciudades que los hombres participantes en el BRHS, y que también fueron cribadas en 1999-2001. Los autores examinaron la relación entre uso de estatinas y riesgo de demencia. De 3.737 hombres y 1.993 mujeres, un 7,7% y 3,6%, respectivamente, tomaban hipocolesterolemiantes (91% tomaban estatinas), prevalencia de uso parecida a la de la encuesta británica de salud. No se halló asociación entre nivel educativo (menos de 16 años, o bien 16 o más) y uso de hipolipemiantes. Los resultados sugieren un efecto protector importante, pero posiblemente falso.

## ELS ANTIINFLAMATORIS PROTEGEIXEN CONTRA LA DEMÈNCIA?

**In'T Veld BA, Ruitenberg A, Hofman A, Launer LJ, van Duijn CM, Stijnen T, Breteler MMB, Stricker BHC. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of Alzheimer's disease. N Engl J Med 2001;345:1515-1521.**

Estudios previos han sugerido que el uso de AINE puede prevenir la enfermedad de Alzheimer, aunque hasta ahora los resultados han sido inconsistentes.

**MÉTODOS:** Estudio de cohortes prospectivo con 6.989 pacientes de 55 años o más, y sin demencia previa. Se estimó el riesgo de Alzheimer en relación con el uso de AINE a partir de los registros de farmacia. Se establecieron cuatro categorías de uso en función de la duración del período de utilización: no usuarios, uso de menos de un mes, uso intermedio (entre 1 y 24 meses), y uso prolongado (más de 24 meses). Se ajustó por edad, sexo, educación, tabaco, uso o no de salicilatos, antihistamínicos H2, antihipertensivos e hipoglucemiantes.

**RESULTADOS:** Durante un período de seguimiento medio de 6,8 años, 394 pacientes desarrollaron demencia (293 enfermedad de Alzheimer, 56 demencia vascular, y 45 otros tipos de demencia). El

riesgo relativo de presentar enfermedad de Alzheimer fue de 0,95 (IC95%, 0,7-1,29) para usuarios durante períodos cortos, 0,83 (0,62-1,11) para usuarios a medio plazo, y de 0,20 (0,05-0,83) para usuarios a largo plazo. El riesgo no se modificó con la edad. El uso de AINE no se asoció a una reducción del riesgo de demencia vascular.

**CONCLUSIÓN:** El uso a largo plazo (más de 24 meses de uso acumulado) de AINE puede proteger frente a la enfermedad de Alzheimer, pero no frente a la demencia vascular.

**Breitner JCS, Zandi PP. Do nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce the risk of Alzheimer's disease? N Engl J Med 2001;345:1567-1568 (editorial).**

No hay que olvidar que los estudios observacionales están sometidos al inevitable riesgo de sesgos, por lo que es imprescindible esperar a la realización de ensayos clínicos que evalúen la eficacia de los AINE en la prevención primaria de esta enfermedad. De hecho, ya se ha iniciado un ensayo en esta indicación: *The Alzheimer Disease Anti-inflammatory Prevention Trial* (<http://www.2stopAD.org>), en el que se evaluará la eficacia de naproxeno y de celecoxib.

**Weggen S, et al. A subset of NSAIDs lower amyloidogenic A $\beta$ 2 independently of cyclooxygenase activity. Nature 2001;414:212-216.**

Algunos estudios observacionales han mostrado que el uso prolongado de AINE reduce el riesgo de enfermedad de Alzheimer. Los resultados de nuevos estudios de laboratorio indican un mecanismo sorprendente que podría explicar este efecto protector de algunos AINE. Parece que fármacos como ibuprofeno, indometacina o sulindac reducen hasta en un 80% las concentraciones de un fragmento de una proteína precursora del amiloide, la A $\beta$ 42, cuya acumulación contribuye a la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer. Curiosamente, ácido acetilsalicílico (AAS), naproxeno, y celecoxib no dieron lugar a reducción de la A $\beta$ 42. El comentarista destaca que estos resultados tan sorprendentes podrían explicar por qué no todos los estudios con AINE muestran estos efectos protectores, y que hasta que no se realicen ensayos clínicos que confirmen o desmientan estos datos, no se puede recomendar su uso sistemático en esta indicación.

## REUMATOLOGIA: COXIBS I MODIFICADORS DEL CURS EN L'ARTRITIS REUMATOIDE

**Boers M. NSAIDs and selective COX-2 inhibitors: competition between gastroprotection and cardioprotection. Lancet 2001;357:1222-1223 (editorial).**

Los ensayos clínicos recientes sobre los AINE inhibidores selectivos de la COX-2 indican que estos fármacos dan lugar a una incidencia de complicaciones gastrointestinales graves menor que la asociada a los AINE clásicos. Inesperadamente, estos ensayos han generado también datos relativos a la compensación entre una disminución de los efectos adversos gastrointestinales y un incremento de la incidencia de los efectos adversos cardiovasculares.

Los investigadores del ensayo CLASS supusieron, a partir de su experiencia previa con un gran ensayo con misoprostol, que un 10% de los pacientes estarían recibiendo tratamiento con ácido acetilsalicílico (AAS) para profilaxis cardiovascular; en realidad el porcentaje fue de 20%. En este subgrupo la incidencia de perforación, obstrucción y hemorragia con celecoxib fue parecida a la observada con los AINE clásicos, es decir que el posible efecto beneficioso del celecoxib resultó completamente anulado. En el 80% restante de pacientes se observó una reducción muy significativa del riesgo, de alrededor de 60%. En el conjunto de los participantes, la reducción del riesgo de estas complicaciones no resultó ser significativa ( $p=0,09$ ). La incidencia de acontecimientos cardiovasculares entre los tratados con celecoxib fue igual a la observada entre los tratados con AINE clásicos.

Por el contrario, en el ensayo VIGOR los pacientes tratados con AAS fueron excluidos; en este ensayo "se observó una reducción altamente significativa, del orden de 60%, en el riesgo de perforación, obstrucción y hemorragia". No obstante, la incidencia de infarto de miocardio (IAM) fue muy superior en el grupo que recibió rofecoxib, comparado con el que recibió naproxeno (de 0,4% a 0,1%). Análisis más

detallados mostraron que un 35% de estos casos de IAM ocurrió en el 4% de pacientes que debían haber sido tratados con AAS (afirmación de dudosa credibilidad metodológica).

Ambos ensayos, según el autor, demuestran claramente que la cardioprotección compite con la gastroprotección. Pero en la práctica ambas protecciones deben ser consideradas en conjunto, porque a menudo una hemorragia o una perforación pueden desencadenar un IAM (y viceversa, por el aumento del riesgo de HGI asociado al hecho de estar en un hospital).

"Los pacientes con enfermedades autoinmunes, sobre todo los de artritis reumatoide y los de lupus, presentan una morbilidad cardiovascular superior a la habitual. se encuentra aumentada en pacientes con enfermedades autoinmunes. Los reumatólogos y otros médicos que traten a estos pacientes deben evaluar su perfil de riesgo a intervalos periódicos, y planificar un tratamiento individualizado adecuado o la remisión a un especialista. Cuando es necesario inhibir las plaquetas, algunos datos sugieren que el tratamiento crónico con AINE (y específicamente con naproxeno) podría ser eficaz, lo que plantea la pregunta de si el tratamiento adicional con AAS es necesario". En estos pacientes se debería dar tratamiento con AINE clásico más gastroprotector (misoprostol, según el autor), y los AINE COX-2 no son efectivos en ellos. "En los pacientes que no necesitan inhibición plaquetaria, los inhibidores selectivos de la COX-2 parecen ser un verdadero avance, y una alternativa atractiva a los AINE clásicos combinados con otros gastroprotectores."

(S'indiquen entre cometes les afirmacions que semblen més hipotètiques).

#### **Anónimo. FDA panel finds no safety benefit for Celebrex. Scrip 2001;2616:19.**

El Comité Asesor de la FDA sobre artritis ha vuelto a rechazar la pretensión de Pharmacia de afirmar que celecoxib tiene ventajas de seguridad sobre los AINE tradicionales. De hecho, algunos miembros del Comité mostraron su preocupación por la posibilidad de que los inhibidores selectivos de la COX-2 incrementen el riesgo de infarto de miocardio (IAM). Un editorial de Lichtenstein y Wolfe en JAMA afirmaba que la incidencia combinada de úlcera sintomática y sus complicaciones (perforación + obstrucción + hemorragia) asociada a celecoxib era significativamente inferior a la asociada a los fármacos con los que había sido comparado. No obstante, añadían que "un examen cuidadoso de los resultados muestra que la tasa de complicaciones de la úlcera solas, que era la variable principal del ensayo, no fue significativa."... En la reunión, el funcionario de la FDA Dr James Witter insistió en que no se había mostrado superioridad de celecoxib sobre los fármacos de comparación en la variable principal para la que se diseñó este ensayo clínico. Incluso con la variable compuesta de úlceras sintomáticas + complicaciones de úlcera, el celecoxib sólo fue estadísticamente superior a ibuprofeno ( $p=0,017$ ), pero no a diclofenaco. Además, los pacientes tratados con ibuprofeno que estaban tomando ácido acetilsalicílico (AAS) a dosis bajas (que eran alrededor de 20% del total) presentaron una tasa más baja de complicaciones de úlcera que los pacientes en el grupo de celecoxib o en el de diclofenaco.

El Dr Sidney Wolfe, de Public Citizen, citó el editorial de JAMA en el que se advierte de que los inhibidores de la COX-2 "podrían incrementar el riesgo de acontecimientos cardiovasculares tromboembólicos porque inhiben preferentemente la síntesis de prostaciclina endotelial sin la inhibición correspondiente de la síntesis del tromboxano plaquetario".

En el análisis del Dr Witter para la FDA, la tasa de acontecimientos anginosos entre los usuarios de AAS fue ligeramente superior en el grupo tratado con celecoxib, comparados con los usuarios de AAS que recibían cotratamiento con AINE clásicos: 4,1% con celecoxib, comparado con 3,4% con diclofenaco, y 2,9% con ibuprofeno. La tasa de edema fue más alta entre los tratados con ibuprofeno (6,8%) que con celecoxib (4,3%) o diclofenaco (4,5%). La de tromboflebitis fue más alta entre los usuarios de diclofenaco (0,4%) que entre los de celecoxib (0,2%) o ibuprofeno (también 0,2%). Para los pacientes no usuarios de AAS, las tendencias fueron parecidas para edema (tasa más alta con ibuprofeno) y angina (más alta con celecoxib). No obstante, los tratados con celecoxib también experimentaron más tromboflebitis que los tratados con diclofenaco o con ibuprofeno. Los pacientes no usuarios de AAS tratados con celecoxib presentaron una tasa menor de tromboflebitis graves que los tratados con diclofenaco, aunque los tratados con ibuprofeno no presentaron este tipo de acontecimientos. Los pacientes tratados con celecoxib presentaron una tasa mayor de acontecimientos auriculares (fibrilación) y anginosos que los tratados con diclofenaco o con ibuprofeno, y también una tasa más alta de IAM.

El Dr Witter dijo que dado que los porcentajes de estos acontecimientos cardiovasculares graves fueron todas inferiores a 1%, no se pueden sacar conclusiones firmes. La mayor parte de los fallecimientos ocurridos entre los participantes en el ensayo fueron de causa cardiovascular. De las 19 muertes entre los usuarios de celecoxib, 11 fueron de causa cardiovascular. Las tasas fueron similares para diclofenaco (5 de 9 muertes) e ibuprofeno (5 de 8). El Dr Witter concluyó que el celecoxib no tiene efecto adverso aparente sobre la mortalidad cardiovascular o con fenómenos tromboembólicos, en comparación con ibuprofeno o diclofenaco, en el ensayo CLASS; no obstante, "esto no excluye un efecto cardiovascular menor". Otro miembro del Comité concluyó que la menor incidencia de acontecimientos adversos gastrointestinales compensa una mayor incidencia de acontecimientos adversos cardiovasculares.

**Anónimo. FDA warns Merck & Co on Vioxx. Scrip 2001;2683:15.**

La FDA norteamericana ha advertido a Merck que detenga las actividades de promoción de Vioxx (rofecoxib) en las que se minimizan los hallazgos indicativos de complicaciones cardiovasculares graves observadas en el ensayo VIGOR. La FDA afirma que la compañía da una idea equívoca del perfil de seguridad del rofecoxib, a través de la distribución de información falsa o equívoca, lo que viola el Acta de la FDA. La FDA dice que la promoción de Merck es "particularmente preocupante", porque la compañía había sido advertida sobre prácticas de promoción similares en 1999. La FDA dice que Merck ignora los resultados sobre riesgo cardiovascular del ensayo VIGOR.

La FDA advierte en una carta a Merck que ésta atribuye las diferencias de incidencia de infarto de miocardio al efecto antiagregante plaquetario de naproxeno, pero eso es sólo una hipótesis, que no ha sido demostrada con pruebas sustanciales. Merck debe enviar ahora una carta a los médicos en la que manifieste la modificación de sus mensajes anteriores. En diversas actividades de promoción, Merck no sólo ha obviado los resultados del ensayo VIGOR relativos al riesgo de infarto de miocardio, sino también los relativos a la interacción con warfarina; también se omitía otra información importante, de modo que se hacían afirmaciones sin pruebas de superioridad, y se promovía el Vioxx para indicaciones no aprobadas, como el tratamiento de la artritis reumatoide y el de la enfermedad de Alzheimer, así como la prevención del cáncer.

Por otra parte, el 22 de mayo Merck publicó una nota de prensa titulada "Merck confirma el perfil de seguridad cardiovascular favorable de Vioxx", afirmación considerada "simplemente incomprensible" por la FDA.

**Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. JAMA 2001;286:954-959.**

ANTECEDENTES: La toxicidad gastrointestinal (GI) del ácido acetilsalicílico (AAS) y los AINE parece estar relacionada con la inhibición de la ciclooxigenasa (COX) 1; ésta predomina en la mucosa gástrica y da lugar a prostaglandinas protectoras, mientras que la COX-2 es inducida por la inflamación. No obstante, los inhibidores selectivos de la COX-2 disminuyen la síntesis de prostaciclina vascular (PGI<sub>2</sub>) y pueden modificar el equilibrio entre los eicosanoides protrombóticos y los antitrombóticos. A diferencia de la inhibición plaquetaria producida por los inhibidores de la COX-1, los inhibidores de la COX-2 no comparten este efecto antitrombótico generalmente tan deseable; por el contrario, al disminuir la producción de la PGI<sub>2</sub>, que es vasodilatadora y antiagregante, pueden desplazar el equilibrio en favor de los eicosanoides protrombóticos (como el tromboxano A<sub>2</sub>), y producir un incremento de los acontecimientos trombóticos. Por otra parte la arteriosclerosis es un proceso con características inflamatorias, y los antiinflamatorios podrían tener efecto antiaterogénico por el mero hecho de inhibir la inflamación. Los autores analizaron los ensayos clínicos realizados hasta ahora con AINE selectivos sobre la COX-2, con el fin de examinar si estos fármacos se asocian a un efecto protector o perjudicial sobre el riesgo cardiovascular.

En octubre de 2000, las ventas de celecoxib y rofecoxib habían superado los 53.000 millones de US\$ en Estados Unidos, y se habían hecho más de 100 millones de prescripciones de ambos fármacos.

**MÉTODOS:** Se identificaron en Medline los artículos escritos en inglés sobre inhibidores selectivos de la COX-2 publicados entre 1998 y febrero de 2001. También se revisaron estudios presentados a la FDA para obtener el registro de alguno de estos fármacos.

**RESULTADOS:** Se identificaron dos grandes ensayos clínicos, el VIGOR (n=8.076), en el que se comparó rofecoxib con naproxeno en pacientes con artritis reumatoide, y el CLASS (n=8.059), en el que se comparó celecoxib con diclofenaco o ibuprofeno en pacientes con artrosis. El VIGOR mostró que el riesgo relativo de padecer un acontecimiento trombotico cardiovascular confirmado con rofecoxib, comparado con naproxeno, fue de 2,38 (IC95%, 1,39-4,00; p=0,002). En el ensayo CLASS no se registraron diferencias significativas en las tasas de acontecimientos cardiovasculares entre celecoxib y diclofenaco o ibuprofeno. Las tasas anuales de IAM entre los tratados con inhibidores selectivos de la COX-2 en los ensayos VIGOR y CLASS fueron significativamente más altas que las observadas en el grupo placebo de un reciente metanálisis con 23.407 pacientes en ensayos de prevención primaria cardiovascular (0,52%): 0,74% con rofecoxib (p=0,04, comparado con el grupo placebo del metanálisis), y 0,80% con celecoxib (p=0,02, comparado con el grupo placebo del metanálisis).

También se identificaron otros dos ensayos de pequeño tamaño, el "Estudio 085" (un ensayo con 1.042 pacientes controlado con placebo y de 6 semanas de duración, sobre la eficacia de rofecoxib (12,5 mg al día) y nabumetona (1000 mg al día) en pacientes con osteoartritis, en el que se registraron 2+1 acontecimientos); y el "Estudio 090" (con 978 pacientes con artrosis y comparativo con nabumetona, en el que se registraron 6 casos con rofecoxib, 2 con nabumetona y uno con placebo).

**INTERPRETACIÓN:** Los resultados constituyen una señal de posible riesgo de acontecimientos cardiovasculares con los inhibidores de la COX-2. La magnitud de este riesgo puede ser caracterizada y determinada en ensayos prospectivos.

**COMENTARIO:** A pesar de que la plausibilidad biológica de la hipótesis explorada por los autores es sólida y está bien planteada, los métodos aplicados para su evaluación no parecen ser apropiados, pues se tomó como grupo de comparación (referencia o control) el grupo control de los ensayos clínicos de prevención primaria cardiovascular con AAS. Entre estos ensayos clínicos, el que es cuantitativamente más importante (y en consecuencia contribuye más al resultado final del metanálisis) es el *Physician's Health Study*, un ensayo de prevención primaria en médicos norteamericanos, en el que se registró una tasa de IAM en el grupo control unas cuatro veces inferior a la esperada, según reconocían sus autores en la Discusión de su publicación principal. Por este motivo, cualquier grupo que se compare con el grupo control del *Physician's Health Study* mostrará una tasa de acontecimientos cardiovasculares más alta.

Es interesante la discusión sobre el efecto de los AINE clásicos sobre el equilibrio entre la prostaciclina (endotelial) y el tromboxano (plaquetario). Diclofenaco e ibuprofeno tienen un efecto antiagregante plaquetario significativamente inferior al del naproxeno. (Estas diferencias pueden deberse en gran parte a que la semivida de eliminación de naproxeno es mucho más larga que la de diclofenaco e ibuprofeno, y es preciso recordar que el efecto antiagregante plaquetario de los AINE, a diferencia del del AAS, es reversible, y se correlaciona con los niveles plasmáticos del fármaco.) Además, el diclofenaco tendría un efecto inhibitor de la PGI<sub>2</sub> más pronunciado que el de naproxeno. Se citan trabajos en los que "se ha demostrado que el diclofenaco produce una inhibición de 94% de la COX-2, en comparación con un 71% de inhibición con naproxeno. Por lo tanto, especulan los autores, el diclofenaco no sólo tendría menor efecto antiplaquetario, sino que además podría tener algún efecto protrombotico "intrínseco", porque inhibe la PGI<sub>2</sub> (vasodilatadora); según los autores, esto puede haber enmascarado el incremento de acontecimientos cardiovasculares que habría producido el celecoxib en el ensayo VIGOR.

Por otra parte, los inhibidores selectivos de la COX-2 incrementan la presión arterial (PA). En el ensayo VIGOR hubo más pacientes que desarrollaron hipertensión con rofecoxib que con naproxeno. Con rofecoxib, el incremento medio de la sistólica (PAS) en el VIGOR fue de 4,6 mm Hg, y el incremento medio de la presión diastólica (PAD) fue de 1,7 mm Hg, comparado con un incremento de 1 mm Hg de

la PAS y uno de 0,1 mm Hg de la PAD con naproxeno. El informe del ensayo CLASS no da detalles sobre la evolución de la PA en ambos grupos. Estos incrementos de la PA pueden tener graves consecuencias en términos de riesgos, pues metanálisis anteriores han demostrado que una reducción de 2 mm Hg de la PAD da lugar a una reducción de alrededor de 40% en la tasa de ictus y de alrededor de 25% en la de IAM.

**Norman RJ. Reproductive consequences of COX-2 inhibition. Lancet 2001;358:1287-1288 (editorial).**

La COX-1 se expresa de manera constitutiva en todos los tejidos y regula muchas de las acciones de las prostaglandinas. La COX-2 es inducida en las células inmunitarias y en otros tejidos que participan en los acontecimientos inflamatorios, piréticos y trombogénicos durante los procesos inflamatorios.

Muchos procesos reproductivos, como la ovulación, la fertilización, la implantación, la deciduación y el parto dependen de interacciones entre receptores con ligandos de prostaglandinas. Los AINE pueden inducir esterilidad en ratones normales. Los ratones sin gen de la COX-1 son fértiles, pero su parto se retrasa. En los que carecen del gen de la COX-2 hay poca ovulación (en términos de número de óvulos), baja tasa de fertilización, incapacidad para la implantación y deciduación incompleta; estas alteraciones pueden ser superadas mediante la administración de prostaglandinas.

Se han descrito casos anecdóticos de infertilidad humana con piroxicam, naproxeno y diclofenac, con restauración de la fertilidad tras suspender el uso de estos fármacos. En un ensayo clínico a doble ciego controlado con placebo, se estudió el efecto de rofecoxib sobre la función ovárica; se observó que rofecoxib producía un retraso de la ruptura del folículo, de más de 48 h después del pico de LH. El retraso de la ruptura del folículo es característico del síndrome del folículo luteinizado y no roto, porque los perfiles de niveles de estradiol y progesterona fueron similares en ambos grupos. Los ciclos siguientes tras la suspensión del fármaco volvieron a ser normales. Las implicaciones clínicas relativas a la fertilidad humana son obvias, y si los estudios en roedores se consideran sugerentes, la inhibición de la COX-2 podría afectar a la fertilización, la implantación y el mantenimiento de la gestación, así como a la ovulación.

Los resultados de investigación básica y los casos anecdóticos con AINE citados anteriormente ponen de relieve el papel crítico de las prostaglandinas en la ovulación. La liberación del óvulo a partir de un folículo ovárico plenamente formado es desencadenada por la LH, una hormona hipofisaria, y la cascada subsiguiente de mediadores de la ovulación es análoga a un proceso inflamatorio. Se inducen citocinas como interleucina 1 y factor de necrosis tumoral, la permeabilidad vascular es aumentada por la renina, la bradicinina y el factor activador de las plaquetas, y se reclutan leucocitos en el ovario. Los activadores de la histamina, las metaloproteinasas y el plasminógeno son sobrerregulados para coordinar la maduración y liberación del oocito. Las prostaglandinas como la prostaglandina E<sub>2</sub> y la F<sub>2</sub> son críticas en este proceso, como lo demuestra lo que ocurre con los ratones carentes de COX-2. Aunque hay diferencias entre roedores y primates en los lugares precisos y el momento de la expresión de la COX-2, la inhibición de esta última produce los mismos resultados en ambos tipos de especies. Las implicaciones clínicas para las mujeres que están intentando una gestación y toman AINE clásicos o selectivos sobre la COX-2 son importantes. Estos fármacos podrían impedir la ovulación, o por lo menos retrasarla, sin que se modifiquen las concentraciones de progesterona, un marcador de la ovulación muy usado. El folículo luteinizado y no roto resultante puede ser descubierto sólo por ecografía acoplada a evaluación seriada de la LH hasta el momento de la ovulación. La infertilidad resultante parece ser reversible al cabo de unas semanas. Por lo tanto las mujeres que deseen un embarazo deben evitar la toma de estos fármacos o reducir su dosis, "y el desarrollo de su folículo debe ser monitorizado por ecografía". No se sabe si los inhibidores selectivos de la COX-2 tienen otros efectos sobre la reproducción humana; este problema merecería mayor atención por parte de los que tratan a mujeres jóvenes con enfermedad inflamatoria crónica que responde a estos fármacos (y en relación con todo el uso, generalmente por automedicación, de analgésicos y AINE).

**Griffin MR, Yared A, Ray WA. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and acute renal failure in elderly persons. Am J Epidemiol 2001;151:488-496.**

Los resultados de este estudio de casos y controles para determinar el riesgo de insuficiencia renal aguda (IRA) asociada al uso AINE en pacientes ancianos mostraron que, tras ajustar por factores demográficos y de comorbilidad, el uso de AINE se asoció a un aumento del riesgo de un 58% (OR=1,58; IC95%, 1,34-1,86). El OR para ibuprofeno varió desde 0,94 (IC95%, 0,58-1,51) para dosis inferiores a 1.200 mg al día hasta 2,32 (1,45-3,71) con dosis superiores a 2.400 mg al día. La prescripción de AINE se asoció a un exceso de hospitalizaciones por IRA, de unas 25 por 10.000 años de uso. Los autores concluyen que los AINE constituyen una causa poco frecuente, pero evitable, de insuficiencia renal aguda en pacientes ancianos.

**Breedveld FC. Is there a place for leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis? Lancet 2001;358:1198-1200 (editorial).**

La leflunomida y otros antagonistas del factor de necrosis tumoral, fármacos modificadores del curso de la artritis reumatoide (AR), fueron aprobados en los dos últimos años, tras 10 años sin novedades en este campo.

A finales del 2000 el fabricante de la leflunomida advertía a los prescriptores de ciertas modificaciones de la ficha técnica debidas a la notificación de 15 casos de hepatotoxicidad (hepatitis y algunos casos de necrosis hepática aguda), algunos de ellos mortales. La mayoría habían comenzado en los primeros 6 meses de tratamiento, y la mayoría de los pacientes afectados también habían recibido metotrexato o tenían una hepatopatía conocida. Se recomendó determinar la ALT cada mes durante los primeros 6 meses, y cada 8 semanas a partir de entonces; además, se recomendaba suspender su administración si la ALT era superior a 2 veces el límite superior de la normalidad en dos determinaciones seguidas, o si alcanzaba 3 veces este nivel en una sola determinación. Se recomendaba además un procedimiento de lavado (8 g de colestiramina tres veces al día) cuando apareciera un efecto indeseado o cuando se sustituyera la leflunomida por otro antirreumático potencialmente hepatotóxico (por ej., metotrexato).

La leflunomida es un inmunomodulador con efecto antiinflamatorio, analgésico y antipirético mediados por la inhibición de la dihidroorotatodeshidrogenasa, enzima necesario para la producción de novo de pirimidina. Los resultados de ensayos clínicos con este fármaco en el tratamiento de la AR mostraron que era superior a placebo y similar a sulfasalacina y metotrexato en la mayoría de las variables estudiadas. En los ensayos clínicos, la frecuencia de retiradas por efectos indeseados con leflunomida fue similar a la registrada con los fármacos de control.

Los efectos indeseados más conocidos de la leflunomida son diarrea, alopecia reversible, reacciones de hipersensibilidad e hipertransaminasemia, y se debe tener especial prudencia en pacientes con antecedente de hepatopatía y en consumidores de alcohol. Las desventajas son la necesidad de controles de laboratorio frecuentes y la posible necesidad de procedimientos de lavado.

Además, la leflunomida cuesta unas cuatro veces más que el metotrexato, aunque es mucho más barata que los inhibidores del factor de necrosis tumoral. Son necesarios más trabajos sobre los beneficios y riesgos de la leflunomida para definir su lugar en el tratamiento de la artritis reumatoide. Las recientes advertencias y precauciones basadas en notificaciones espontáneas plantean diferentes cuestiones. La principal es la fuerza de la relación de causalidad; los pacientes habían sido simultáneamente tratados con otros fármacos, algunos potencialmente hepatotóxicos.

Sólo los estudios epidemiológicos cuidadosamente diseñados, en los que se compare la tasa de hepatotoxicidad en pacientes con AR que reciben diferentes tratamientos, pueden aclarar la cuantía de este riesgo. Un estudio de este tipo también podría aclarar si la vigilancia de laboratorio sirve para prevenir la hepatotoxicidad; en la actualidad se cree que sí sirve, porque en ensayos clínicos el incremento de la ALT ha sido reversible cuando se ha reducido la dosis de leflunomida.

Otra cuestión es la recomendación de evitar la prescripción simultánea de leflunomida y metotrexato. El interés del uso combinado de diferentes fármacos modificadores del curso (MC) ha aumentado en los últimos años, por cuatro razones:

- 1) Los MC no sólo disminuyen la actividad de la AR, sino que también enlentecen la progresión de la lesión articular estructural.
- 2) La fuerte asociación entre lesión radiográfica e incapacidad en estudios de seguimiento sugiere que la prevención de la lesión estructural en las fases precoces de la enfermedad puede preservar la función del paciente.
- 3) El tratamiento combinado con varios MC es mejor que la monoterapia para prevenir la lesión articular.
- 4) La toxicidad a largo plazo de los MC, incluso en combinación, es por lo menos no peor que la de los AINE crónicos.

Es frecuente comenzar el tratamiento de la AR con metotrexato, y, si no basta, añadir otro MC. En un estudio piloto se vio que cuando leflunomida y metotrexato se administran de manera concomitante, sus perfiles farmacocinéticos no se modifican, y no parece haber diferencia en el perfil de seguridad entre los pacientes tratados con ambos fármacos y los tratados con leflunomida sola; además, la disminución de la actividad de la AR fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron ambos fármacos. En el tratamiento de la AR, muchos pacientes tienen que dejar de tomar un MC debido a intolerancia o a pérdida de la eficacia. Por lo tanto, en la práctica clínica se necesitan todos los MC. Cuando la respuesta al metotrexato es insuficiente, no se sabe bien si debe ser sustituido por leflunomida o si ésta debe ser añadida al tratamiento (El autor declara al final que ha sido consultor de Amgen, Aventis, Centocor, Immunex, MSD, Organon, Pfizer, Novartis, Schering Plough y Wyeth Ayerst).

En una tabla se resumen los resultados de los ensayos clínicos comparativos de leflunomida con otros MC en el tratamiento de la AR. Se incluyen cuatro ensayos:

- 1) (Mladenovic et al, *Arthritis Rheum* 1995;38:1595-1603), con 402 pacientes, 6 meses de duración, con 4 grupos: leflunomida 5 mg al día, leflunomida 10 mg al día, leflunomida 25 mg al día y placebo, y los resultados mostraron una clara relación entre dosis de leflunomida y respuesta en parámetros de dolor, inflamación, marcadores bioquímicos y porcentaje de respondedores.
- 2) (Strand et al, *Arch Intern Med* 1999;159:2542-2550), con 482 pacientes, 12 meses de duración, con tres grupos: leflunomida 20 mg al día, metotrexato 7,5 mg por semana, y placebo, en el que los tratados con leflunomida mostraron una respuesta ligeramente superior a la de metotrexato (aunque no parecen diferencias significativas) en dolor, inflamación, marcadores y porcentaje de respondedores.
- 3) (Smolen et al, *Lancet* 1999;353:259-266), con 358 pacientes, de 6 meses de duración, con tres grupos: leflunomida 20 mg al día, sulfasalacina 2 g al día y placebo, en el que se observó una respuesta igual a ambos fármacos en dolor, inflamación, marcadores y porcentaje de respondedores.
- 4) (Emery et al, *Rheumatology* 2000;39:655-665), con 999 pacientes, 12 meses de duración, con dos grupos: leflunomida 20 mg al día, y metotrexato 7,5 mg por semana, en el que se observó una respuesta ligeramente mejor con metotrexato (aunque no parece que haya diferencias significativas) en dolor, inflamación, marcadores y porcentaje de respondedores.

**Pierfitte C, Macouillard G, Thicoïpe M, Chaslerie A, Pehourcq F, Aïssou M, Martínez B, Lagnaoui R, Fourrier A, Bégaud B, Dangoumau J, Moore N. Benzodiazepines and hip fractures in elderly people: case-control study. BMJ 2001;322:704-708.**

Se trata de un estudio de casos y controles para analizar si el uso de benzodiazepinas en ancianos se asocia a un aumento del riesgo de fracturas de cuello de fémur.

**MÉTODO:** Se consideraron casos todas las fracturas no producidas por accidente o cáncer. Los 245 casos incluidos fueron emparejados con 817 controles.

**RESULTADOS:** El uso de benzodiazepinas determinado por cuestionarios, historias clínicas o muestras de laboratorio al ingreso no se asoció a un aumento del riesgo de fracturas (OR=0,9; IC95% 0,5-1,5). No obstante, la fractura de cadera se asoció al uso de dos o más benzodiazepinas, según se determinó por cuestionarios e historias, pero no por muestras de laboratorio. Sólo el loracepam se asoció a un incremento significativo del riesgo (OR=1,8; IC95% 1,1-3,1).

**CONCLUSIONES:** Excepto para el loracepam, la presencia de benzodiazepinas en sangre no se asoció a un aumento del riesgo de fractura de cuello de fémur en ancianos.

**Fourrier A, Letenneur L, Dfartigues JF, Moore N, Bégaud B. Benzodiazepine use in an elderly community-dwelling population. Characteristics of users and factors associated with subsequent use. Eur J Clin Pharmacol 2001;57:419-425.**

**OBJETIVOS:** Describir las características y los factores asociados al uso de benzodiazepinas en pacientes geriátricos.

**MÉTODOS:** Se realizó un estudio de cohortes con un total de 2.792 pacientes mayores de 65 años. El análisis longitudinal durante un periodo de seguimiento de 5 años se llevó a cabo para identificar los factores determinantes del uso posterior.

**RESULTADOS:** Inicialmente la tasa de prevalencia de uso de benzodiazepinas fue de un 31,9%, y se asoció de forma significativa al sexo femenino (OR=2,0; IC95%, 1,66-2,46), enfermedad psiquiátrica previa (OR=2,87; IC95%, 2,31-3,56), uso simultáneo de antidepresivos (2,45; IC95%, 1,59-3,78), síntomas de depresión (1,70; IC95%, 1,28-2,26), uso de múltiples fármacos (1,82; IC95%, 1,50-2,21), y enfermedades crónicas (1,37; IC95%, 1,12-1,67). Para los 1.926 no usuarios de benzodiazepinas en el momento de la inclusión, y que fueron seguidos durante 5 años, la tasa de incidencia de uso posterior fue de 5,37 por 100 personas-año (IC95%, 4,76-5,98). El análisis multivariado mostró que la enfermedad psiquiátrica previa, una pobre percepción de salud, y la patología concomitante se asociaban de manera significativa al uso posterior de benzodiazepinas.

**CONCLUSIONES:** Los pacientes de edad avanzada son consumidores importantes de benzodiazepinas. Independientemente de su estado mental, los que presentan un estado de salud más precario son los que tienen mayor riesgo de consumir estos fármacos.

**van Walraven C, Mamdani MM, Wells PS, Williams JI. Inhibition of serotonin reuptake by antidepressants and upper gastrointestinal bleeding in elderly patients: retrospective cohort study. BMJ 2001;323:655-658.**

**OBJETIVOS:** Determinar la asociación entre el uso de antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y el riesgo de hemorragia gastrointestinal (HGI).

**MÉTODOS:** Estudio de cohortes retrospectivo a partir de bases de datos en Canadá. Se analizaron los datos de 317.824 individuos de edad avanzada que fueron seguidos durante más de 130.000 años-persona. Los pacientes empezaron a tomar antidepresivos entre 1992 y 1998 y fueron agrupados según la intensidad de la inhibición de la recaptación de serotonina. El seguimiento se realizó hasta la

finalización del tratamiento, la aparición de una HGI, la finalización del estudio o la muerte. La variable principal fue la tasa de ingresos hospitalarios por HGI.

**RESULTADOS:** Hubo 974 sangrados, con una tasa global de 7,3 por 1000 personas-año. Tras ajustar por edad o antecedente de hemorragia, el riesgo de HGI aumentó de forma significativa a 10,7% y 9,8% respectivamente con el incremento en la inhibición de la recaptación de serotonina. Las diferencias absolutas de la tasa de hemorragias más importantes entre diferentes grupos de antidepresivos se observaron en los pacientes de 80 años (10,6 hemorragias/1000 personas-año en caso de inhibición débil de la recaptación de serotonina, frente a 14,7 hemorragias/1000 personas-año en caso de inhibición intensa; NNH=244) y en pacientes con historia previa de HGI (28,6 hemorragias/1000 personas-año frente a 40,3/1000 personas-año según la intensidad de la inhibición de la recaptación; NNH=85).

**CONCLUSIONES:** Tras ajustar por edad o antecedente de HGI, los antidepresivos con una elevada potencia de inhibición de la recaptación de serotonina aumentan el riesgo de hemorragia gastrointestinal. Según los autores, estos aumentos son clínicamente importantes en pacientes de edad avanzada y en los que presentan antecedentes de sangrado (ambos grupos podrían ser considerados de riesgo de este efecto indeseado).

**Meier C, Schlienger RG, Jick H. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of developing first-time acute myocardial infarction. Br J Clin Pharmacol 2001;52:179-184.**

**OBJETIVO:** Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) producen una depleción de serotonina de las plaquetas y alteran la agregabilidad plaquetaria con el consiguiente alargamiento del tiempo de sangría. El objetivo de este estudio fue establecer si el uso de ISRS se asocia a una disminución del riesgo de IAM.

**MÉTODOS:** Se realizó un estudio de casos y controles de base poblacional a partir de la base de datos GPRD, en el que se incluyó a 3.319 pacientes de hasta 75 años sin antecedentes y con un primer episodio de IAM entre 1992 y 1997, y a 13.139 controles apareados por edad, sexo, ambulatorio y período.

**RESULTADOS:** Los OR ajustados para usuarios actuales de ISRS (citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, y venlafaxina), no-ISRS (amitriptilina, clomipramina, dotiepina, doxepina, imipramina, nefazodona, trazodona, trimipramina), y otros antidepresivos (amoxapina, desipramina, litio, maprotilina, mianserina, moclobemida, nortriptilina, protriptilina), comparados con el grupo de no usuarios, fueron de 0,9 (IC95%, 0,5-1,8), 0,9 (0,7-1,2), y 1,3 (0,6-2,8), respectivamente. El uso de ISRS, independientemente del uso o no de otros antidepresivos, supuso un OR de 1,1 (0,7-1,6).

**CONCLUSIONES:** La exposición a ISRS no se asoció a una disminución significativa del riesgo de un primer IAM en pacientes sin factores predisponentes. Sin embargo, según los autores, el relativo bajo número de pacientes expuestos y la amplitud de los intervalos de confianza hacen necesarios otros estudios que confirmen estos resultados.

**Shelton RC, Keller MB, Gelenberg A, Dunner DL, Hirschfeld R, Thase ME, Russell J, Lydiard RB, Crits-Cristoph P, Gallop R, Todd L, Hellerstein D, Goodnick P, Keitner G, Stahl SM, Halbreich U. Effectiveness of St John's wort in major depression. A randomized controlled trial. JAMA 2001;285:1978-1986.**

Los resultados de este ensayo clínico controlado con placebo para evaluar la eficacia del extracto de hierba de San Juan (900 mg al día durante 4 semanas, con aumento hasta 1200 mg al día si no se observaba una respuesta adecuada a las 4 semanas) en 200 pacientes diagnosticados de depresión mayor, sugieren que este preparado no es eficaz en esta indicación.

## MAL DE CAP I MIGRANYA

**Holroyd KA, O'Donnell FJ, Stensland M, Lipchik GL, Cordingley GE, Carlson BW. Management of chronic tension-type headache with tricyclic antidepressant medication, stress management therapy, and their combination. A randomized controlled trial. JAMA 2001;285:2208-2215.**

**OBJETIVO:** Evaluar la eficacia clínica de un antidepresivo y psicoterapia para el estrés, solos o asociados, en el tratamiento de la cefalea tensional crónica.

**MÉTODOS:** Ensayo clínico controlado con placebo con 203 pacientes adultos con cefalea tensional. Los pacientes fueron aleatorizados a amitriptilina (hasta 100 mg al día) o nortriptilina (hasta 75 mg al día) (n=53), placebo (n=48), psicoterapia para el estrés (relajación, terapia cognitiva)+placebo (n=49), y psicoterapia+tratamiento antidepresivo (n=53). Se evaluaron el número de episodios mensuales de cefalea así como su intensidad (mediante una escala específica), el número de días al mes con un dolor de intensidad por lo menos moderada, y la necesidad de analgésicos.

**RESULTADOS:** En comparación con placebo, tanto el tratamiento con antidepresivos tricíclicos como la terapia antiestrés redujeron el número y la intensidad de la cefalea, así como la necesidad de medicación de rescate y la incapacidad relacionada con el dolor; no obstante, el efecto terapéutico de los antidepresivos fue más rápido. La eficacia del tratamiento combinado para producir una mejoría sintomática fue significativamente mejor (64% de los pacientes incluidos) que con antidepresivos (38%, p=0,006), con terapia antiestrés (35%, p=0,003), o con placebo (29%, p=0,001). Para las demás variables los resultados fueron similares.

**CONCLUSIONES:** Los autores concluyen que el tratamiento antidepresivo y la terapia antiestrés son moderadamente eficaces en el tratamiento de la cefalea tensional crónica usados en monoterapia. El tratamiento combinado mejora los resultados de manera significativa.

**Schrader H, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with angiotensin converting enzyme inhibitor (lisinopril): randomised, placebo controlled, crossover study. BMJ 2001;322:19-22.**

Los resultados de este ensayo clínico cruzado y controlado con placebo en 60 pacientes, sobre la eficacia de lisinopril en la profilaxis de la migraña, indican que lisinopril es más eficaz que placebo para reducir las horas y los días con cefalea, así como la intensidad del dolor.

## SIDA

**Fellay J, Boubaker K, Ledergerber B, Bernasconi E, Furrer H, Battegay M, Hirschel B, Vernazza P, Francioli P, Greub G, Flepp M, Telenti A, for the Swiss HIV Cohort Study. Prevalence of adverse events associated with potent antiretroviral treatment: Swiss HIV Cohort Study. Lancet 2001;358:1322-1327.**

La información sobre efectos indeseados del tratamiento antirretroviral ha sido evaluada en el contexto de ensayos clínicos, estudios postcomercialización y notificaciones de casos. No obstante, estos datos pueden dar una visión parcial del impacto global de los efectos indeseados en el tratamiento de la infección por VIH y sida.

**MÉTODOS:** Con un método estandarizado, se calculó la prevalencia de acontecimientos adversos en 1.160 pacientes que recibían tratamiento antirretroviral. El tratamiento antirretroviral potente se define como una combinación que incluye por lo menos tres fármacos: un inhibidor de la proteasa, un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa, o un inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa. En el presente trabajo las pautas farmacológicas fueron definidas del siguiente modo:

- 1) tratamiento antirretroviral con un solo inhibidor de la proteasa (contiene un inhibidor de la proteasa y no contiene inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa);
- 2) tratamiento antirretroviral sin inhibidor de la proteasa (no contiene inhibidor de la proteasa y contiene un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa), o bien consiste en tres inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa, entre ellos el abacavir), y
- 3) tratamiento antirretroviral con tres clases (que contiene un inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa, un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa y un inhibidor de la proteasa).

Se midieron los efectos tóxicos asociados a cada pauta farmacológica, y en particular a los inhibidores de la proteasa (ritonavir, saquinavir, indinavir, nelfinavir, APV) y los inhibidores nucleósidos (zidovudina, lamivudina, estavudina, didanosina, abacavir) y no nucleósidos (efavirenz, nevirapina) de la transcriptasa inversa, así como los asociados a cada fármaco, con la ayuda de análisis multivariados.

RESULTADOS: Un 47% (545 de 1.160) de los pacientes presentó acontecimientos adversos clínicos, y un 27% (194/712) presentó acontecimientos adversos de laboratorio, asociados probable o definidamente al tratamiento antirretroviral. Entre estos pacientes, un 9% (47 de 545) y un 16% (30 de 194) de los casos, respectivamente, fueron calificados como serios o graves. El tratamiento con o sin inhibidores de la proteasa se asoció a prevalencias comparables de acontecimientos adversos. En comparación con el tratamiento con un solo inhibidor de la proteasa, el tratamiento con dos o con tres fármacos de este grupo se asoció a una prevalencia más elevada de acontecimientos adversos (OR=2,0; IC95%, 1,0-4,0, y OR=3,9; IC95%, 1,2-12,9, respectivamente).

Se identificaron asociaciones específicas para fármacos con zidovudina, lamivudina, estavudina, didanosina, abacavir, ritonavir, saquinavir, indinavir, nelfinavir, efavirenz y nevirapina. Expresadas como riesgos relativos, estas asociaciones (se indican sólo las estadísticamente significativas) fueron las siguientes: estavudina y cefalea (OR=1,3; IC95%, 1,0-1,9); abacavir y vómitos (OR=2,3; IC95%, 1,2-4,4); ritonavir y diarrea (OR=2,4; IC95%, 1,5-3,7), saquinavir y diarrea (OR=2,1; IC95%, 1,4-3,3), nelfinavir y diarrea (OR=3,1; IC95%, 2,4-4,1); efavirenz y alteraciones del humor (OR=1,5; IC95%, 1,0-2,2); efavirenz y trastornos del sueño (OR=2,1; IC95%, 1,4-3,2); indinavir y erupción cutánea (OR=2,0; IC95%, 1,2-3,3); indinavir y litiasis renal (OR=11,3; IC95%, 2,9-45,0); lamivudina y lipodistrofia (OR=1,6; IC95%, 1,4-2,4); estavudina y lipodistrofia (OR=2,4; IC95%, 1,1-5,6); zidovudina y neutropenia (OR=2,4; IC95%, 1,1-5,6); lamivudina y neutropenia (OR=2,4; IC95%, 1,1-5,6, exactamente igual al anterior); saquinavir y trombopenia (OR=4,9; IC95%, 2,0-12,6); nevirapina e hipertransaminasemia (OR=2,2; IC95%, 1,1-4,2); ritonavir e hiperbilirrubinemia (OR=2,5; IC95%, 1,4-4,4); indinavir e hiperbilirrubinemia (OR=18,3; IC95%, 9,7-31,3); estavudina e hiperuricemia (OR=2,1; IC95%, 1,5-3,1); didanosina e hiperuricemia (OR=3,2; IC95%, 2,2-4,6); estavudina y aumento de las CPK (OR=1,8; IC95%, 1,0-3,1); abacavir y aumento de las CPK (OR=2,9; IC95%, 1,4-6,0); estavudina y aumento del lactato (OR=1,7; IC95%, 1,1-2,9); didanosina y aumento del lactato (OR=1,8; IC95%, 1,1-3,1); estavudina e hipercolesterolemia (OR=1,8; IC95%, 1,4-2,4); ritonavir e hipercolesterolemia (OR=2,0; IC95%, 1,3-2,9); estavudina e hipertrigliceridemia (OR=1,5; IC95%, 1,1-1,9) y ritonavir e hipertrigliceridemia (OR=2,4; IC95%, 1,6-3,5).

INTERPRETACIÓN: Se registró una elevada prevalencia de efectos tóxicos atribuidos al tratamiento antirretroviral. Los resultados constituyen una referencia sobre los acontecimientos adversos específicos de cada pauta y de cada fármaco.

**Nduati R, Richardson BA, John G, Mbori-Ngacha D, Mwatha A, Ndinya-Achola J, Bwayo J, Onyango FE, Kreiss J. Effect of breastfeeding on mortality among HIV-1 infected women: a randomised trial. Lancet 2001;357:1651-1655.**

Los resultados de este ensayo clínico para evaluar la mortalidad asociada a la lactancia materna frente a la mortalidad asociada al uso de leche maternizada en mujeres VIH positivas mostró que la mortalidad en las mujeres que habían amamantado a sus hijos era superior a la de las madres cuyos hijos recibieron leche maternizada (18 frente a 6 muertes,  $p=0,009$ ). La probabilidad acumulada de muerte materna, 24 h después del parto, fue de 10,5% en el grupo de lactancia materna, y de 3,8% en el grupo

de leche maternizada ( $p=0,02$ ). El riesgo relativo de muerte entre las madres que amamantaron a sus hijos frente al grupo de lactancia artificial fue de 3,2 (IC95%, 1,3-8,1 $p=0,01$ ). El riesgo atribuible de muerte materna por lactancia fue de un 69%. Se observó una asociación entre la muerte de la madre y la posterior muerte de los hijos, incluso tras controlar por infección por VIH (RR=7,9; IC95%, 3,3-18,6;  $p<0,001$ ).

**Albrecht MA, Bosch RJ, Hammer SM, Liou S-H, Kessler H, Para MF, Eron J, Valdez H, Dehlinger M, Katzenstein DA, for the AIDS Clinical Trials Group 364 Study Team. Nelfinavir, efavirenz, or both after the failure of nucleoside treatment of HIV infection. N Engl J Med 2001;345:398-407.**

En pacientes VIH positivos, tratados previamente con análogos nucleósidos, el tratamiento con nelfinavir y efavirenz y, por lo menos un nuevo análogo nucleósido da lugar a tasas más elevadas de supresión viral que las pautas con un análogo nucleósido más nelfinavir o efavirenz.

### ALTRES INFECCIONS, AMB ACCENT EN PEDIATRIA I ATENCIÓ PRIMÀRIA

**Paradise JL, Feldman HM, Campbell TF, Dollaghan CA, Colborn DK, Bernard BS, Rockette HE, Janosky JE, Pitcairn DL, Sabo DL, Kurs-Lasky M, Smith CG. Effect of early or delayed insertion of tympanostomy for persistent otitis media on developmental outcomes at the age of three years. N Engl J Med 2001;344:1179-1187.**

Los resultados de este ensayo clínico en niños menores de 3 años con otitis media persistente indican que la implantación precoz de tubos de timpanostomía no mejora de manera significativa los resultados de desarrollo objetivables (lenguaje, funciones cognitivas y desarrollo psicosocial) a la edad de 3 años.

**Garbutt JM, Goldstein M, Gelman E, Shannon W, Littenberg B. A randomized, placebo-controlled trial of antimicrobial treatment for children with clinically diagnosed acute sinusitis. Pediatrics 2001;107:619-625.**

Los resultados de este ensayo clínico para evaluar la eficacia de tratamiento antibiótico en 188 niños con sinusitis aguda indican que ni la amoxicilina ni la combinación de amoxicilina+ácido clavulánico son superiores a placebo.

**Tran D, et al. Short-course versus conventional length antimicrobial therapy for uncomplicated lower urinary tract infections in children: A meta-analysis of 1279 patients. J Pediatr 2001;139:93-99.**

Metanálisis de estudios comparativos de pautas antibióticas de distintas duraciones (dosis única, 3 días, 5 días o más) en niños con infecciones urinarias (UTI). Los resultados mostraron diferencias de eficacia de las pautas con amoxicilina según la duración del tratamiento, pero no se observaron diferencias según la duración cuando el tratamiento empleado fueron las sulfamidas (TMP-SMTX).

**Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, Provasi D, Pandolfini C, Bonati M. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. Br J Clin Pharmacol 2001;52:77-83.**

OBJETIVOS: Explorar la utilidad de los datos procedentes de estudios observacionales sobre efectos indeseados para definir y prevenir el riesgo de efectos indeseados por fármacos en niños.

MÉTODOS: Revisión sistemática de estudios sobre efectos indeseados en población infantil.

RESULTADOS: Se incluyeron 17 estudios. En niños hospitalizados, la incidencia global de EI fue de un 9,53% (IC95%, 6,81-12,26); los efectos indeseados graves supusieron un 12,3% del total. La tasa global de ingresos pediátricos por EI fue de un 2,09% (IC95%, 1,02-3,77); un 39,3% (IC95%, 30,7-47,9)

de los EI que provocaron ingreso hospitalario fueron reacciones que pusieron en peligro la vida de los pacientes. En pacientes ambulatorios, la incidencia global de efectos indeseados fue de un 1,46% (IC95%, 0,7-3,03).

**CONCLUSIONES:** Los resultados indican que los efectos indeseados a fármacos en niños son una cuestión de salud pública significativa. Son necesarios estudios de farmacovigilancia con métodos válidos que permitan una promoción efectiva de un uso más seguro de los fármacos en niños.

## VACUNES

**American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. The safety of inactivated influenza vaccine in adults and children with asthma. N Engl J Med 2001;345:1529-1536.**

Los resultados de este ensayo clínico para evaluar la seguridad de la vacuna inactivada de la gripe en niños y adultos con asma sugieren que ésta es segura en esta población, incluso en casos de asma severa. Los autores consideran que a partir de estos datos y de la morbilidad de la gripe se puede recomendar la vacunación sistemática anual de los pacientes asmáticos.

**Christenson B, Lundbergh P, Hedlund J, Artqvist A. Effects of a large-scale intervention with influenza and 23-valent pneumococcal vaccines in adults aged 65 years or older: a prospective study. Lancet 2001;357:1008-1011.**

Los resultados de este estudio de cohortes indican que la vacunación generalizada contra la gripe y la infección neumocócica en mayores de 65 años proporciona efectos beneficiosos significativos en términos de reducción de la mortalidad por todas las causas.

## OBSTETRÍCIA I PERINATOLOGIA (HOSPITALÀRIES)

**Hernández-Díaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Neural tube defects in relation to use of folic acid antagonists during pregnancy. Am J Epidemiol 2001;153:961-968.**

**ANTECEDENTES:** Con objeto de evaluar si la exposición periconcepcional a fármacos antagonistas del ácido fólico aumenta el riesgo de malformaciones del tubo neural, los autores examinaron los datos de un estudio de casos y controles sobre malformaciones congénitas realizado entre 1979 y 1998 en Estados Unidos y Canadá.

**MÉTODOS:** Se comparó la información relativa al uso de fármacos por las madres de 1.242 niños con espina bífida, anencefalia o encefalocele, con la de un grupo control de 6.660 niños con malformaciones no relacionadas con suplementos vitamínicos. Las madres fueron entrevistadas sobre diversos aspectos demográficos, reproductivos, médicos, conductuales, y sobre el uso de fármacos.

**RESULTADOS:** El OR ajustado de malformaciones del tubo neural en relación a la exposición a fármacos antagonistas del ácido fólico (carbameceptina, fenobarbital, fenitoína, trimetoprim, sulfasalacina, triamtereno y primidona) durante el primer o segundo mes tras la última regla, comparado con la no exposición, fue de 2,8 (IC95%, 1,7-4,6) para todo el grupo, de 4,8 (1,5-16,1) para trimetoprim (basado en 5 casos expuestos), y de 6,9 (1,9-25,7) para carbameceptina (6 casos expuestos). Los resultados se ajustaron por región, año de la entrevista, suplemento periconcepcional con ácido fólico, edad de la madre, peso, educación, e infecciones durante las primeras fases de la gestación.

**Eckert K, Turnbull D, MacLennan A. Immersion in water in the first stage of labor: a randomized controlled trial. Birth 2001;28:84-93.**

Los resultados de este ensayo clínico para evaluar si el baño en agua templada durante la primera fase del parto reduce las necesidades analgésicas durante el mismo, indican que el baño no reduce de forma significativa la necesidad de tratamiento farmacológico y no afecta los acontecimientos postnatales.

**Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W, for the ORACLE Collaborative Group. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. Lancet 2001;357:979-988.**

**OBJETIVO:** La ruptura prematura de membranas es el antecedente más frecuente asociado a parto prematuro, y supone un riesgo de muerte, patología perinatal, y enfermedad a largo plazo. Los ensayos clínicos para evaluar la eficacia de la profilaxis antibiótica en estos casos sugieren un efecto beneficioso para el niño, pero son ensayos de pequeño tamaño y los resultados no se pueden considerar concluyentes.

**MÉTODOS:** Ensayo clínico en el que 4.826 mujeres fueron aleatorizadas a recibir (a) 250 mg de eritromicina (n=1.197), (b) 250 mg de amoxicilina + 125 mg de ácido clavulánico (n=1.212), (c) la combinación de ambos tratamientos (n=1.192), o (d) placebo (n=1.225) cuatro veces al día, durante 10 días o hasta el parto. La variable principal fue una compuesta por mortalidad perinatal + enfermedad pulmonar crónica + alteraciones cerebrales.

**RESULTADOS:** Entre los 2.415 niños nacidos de mujeres asignadas a eritromicina sola o placebo, hubo una menor proporción que presentaron algún acontecimiento de la variable principal (12,7% frente a 15,2%, p=0,08). Entre los 2.260 hijos únicos (se excluyen los gemelos en este análisis), una proporción significativamente menor en el grupo de eritromicina presentó algún acontecimiento (11,2% frente a 14,4%, p=0,02). El tratamiento con amoxicilina + ácido clavulánico, o la combinación con eritromicina no mostraron diferencias respecto a placebo. El uso de eritromicina también se asoció a un alargamiento de la gestación, reducción de la necesidad de tratamiento con surfactante, reducción de las necesidades de oxígeno a los 28 días o más tarde, así como menos alteraciones cerebrales antes del alta, y menos cultivos positivos. A pesar de que el tratamiento con amoxicilina + ácido clavulánico o la combinación con eritromicina se asociaron a gestación más prolongada, también se asoció a una tasa significativamente superior de enterocolitis necrosante.

**CONCLUSIONES:** En mujeres con ruptura prematura de membranas el tratamiento con eritromicina se asocia a varios efectos beneficiosos para el niño. En cambio, el tratamiento con amoxicilina + ácido clavulánico no se puede recomendar de forma sistemática en esta indicación, debido al riesgo de enterocolitis necrosante. Se planea realizar un seguimiento a largo plazo del desarrollo de estos niños.

**Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W, for the ORACLE Collaborative Group. Broad-spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: the ORACLE II randomised trial. Lancet 2001;357:989-994.**

**OBJETIVO:** Establecer la eficacia del tratamiento antibiótico en el parto prematuro.

**MÉTODOS:** Ensayo clínico en 6.295 mujeres en situación de parto prematuro con membranas intactas y sin signos de infección clínica. Las pacientes fueron aleatorizadas a recibir: (a) 250 mg de eritromicina (n=1.611), (b) 250 mg de amoxicilina + 125 mg de ácido clavulánico (n=1.550), (c) la combinación de los dos (n=1.565), o (d) placebo, cuatro veces al día durante 10 días o hasta el alumbramiento, en el caso de que se produjera antes. La variable principal incluyó muerte perinatal + enfermedad pulmonar crónica + alteraciones cerebrales mayores evaluadas por ecografía antes del alta hospitalaria. El análisis fue por intención de tratar.

**RESULTADOS:** Ninguna de las pautas de tratamiento antibiótico evaluadas se asoció a una reducción de la tasa de acontecimientos de la variable principal (5,6% frente a 5,0%, frente a 5,9%, frente a 5,0%,

respectivamente). No obstante, el uso de antibióticos se asoció a una reducción de la tasa de infección en la madre.

**CONCLUSIONES:** Este ensayo muestra que los antibióticos no se deberían prescribir de forma sistemática a todas las mujeres en situación de parto prematuro sin signos de infección clínica.

**Stark AR, Carlo WA, Tyson JE, Papile L-A, Wright LL, Shankaran S, Donovan EF, Oh W, Bauer CR, Saha S, Poole WK, Stoll BJ, for the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Adverse effects of early dexamethasone treatment in extremely-low-birth-weight infants. N Engl J Med 2001;344:95-101.**

Los resultados de este ensayo clínico en recién nacidos prematuros indican que la administración precoz de dexametasona a dosis moderadas (0,15 mg/kg) no tiene efecto sobre la mortalidad ni la enfermedad pulmonar crónica, y se asocia a perforación gastrointestinal y disminución del crecimiento.

## REHABILITACIÓ

**Scheidtmann K, Fries W, Müller F, Koenig E. Effect of levodopa in combination with physiotherapy on functional motor recovery after stroke: a prospective, randomised, double-blind study. Lancet 2001;358:787-790.**

Tras un ictus, la incapacidad funcional se debe sobre todo a la posible secuela de hemiplejía. En estos pacientes la fisioterapia solía ser la única manera de mejorar la función motora. No obstante, en animales la administración de anfetaminas, además del ejercicio, mejora la recuperación, probablemente porque se incrementan las concentraciones de noradrenalina en sistema nervioso central. El objetivo de este trabajo fue determinar si la levodopa podría potenciar la eficacia de la fisioterapia tras una hemiplejía debida a ictus.

**MÉTODOS:** Se realizó un ensayo clínico controlado con placebo y a doble ciego, en 53 pacientes con ictus. Durante las tres primeras semanas los pacientes recibieron dosis únicas de levodopa (100 mg al día) o placebo, combinados con fisioterapia. Se realizó una evaluación cuantitativa de la función motora semanalmente, mediante la evaluación motora de Rivermead.

**RESULTADOS:** Seis pacientes fueron excluidos del análisis porque no presentaban complicaciones no neurológicas. La recuperación motora estuvo significativamente más mejorada al cabo de 3 semanas de intervención farmacológica en los pacientes tratados con levodopa (mejoría en la escala de 6,4 puntos), comparados con los aleatorizados a placebo (mejoría de 4,1 puntos), y el resultado fue independiente del grado inicial de afectación ( $p < 0,004$ ). El mejor curso observado en el grupo que recibió levodopa se mantenía a las 3 semanas, cuando se detuvo la administración de la levodopa. Al final del estudio la mejoría total en la escala fue de 8,2 puntos en el grupo que recibió levodopa, comparado con 5,7 en el que recibió placebo ( $p = 0,020$ ).

**INTERPRETACIÓN:** Una dosis única de levodopa es bien tolerada y, cuando es administrada combinada con fisioterapia, potencia la recuperación motora en pacientes con hemiplejía. Dados sus efectos indeseados mínimos (a la dosis empleada en este ensayo), la levodopa puede constituir una medida adicional adecuada durante la rehabilitación de un ictus.

**King MC, Wieand S, Hale K, Lee M, Walsh T, Owens K, Tait J, Ford L, Dunn BK, Costantino J, Wickerham L, Wolmark N, Fisher B. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. JAMA 2001;286:2251-2256.**

Los resultados de este estudio para analizar el efecto de tamoxifeno sobre la incidencia de cáncer de mama en portadoras sanas de las mutaciones BRCA1 y BRCA2 indican que el tamoxifeno reduce la

incidencia en un 62% entre portadoras de la mutación BRCA2, pero no en mujeres portadoras de la mutación BRCA1, de 35 años o más. No se conoce el efecto del fármaco entre mujeres portadoras de la mutación BRCA1 menores de 35 años.