

## 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. Hospital Vall d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona

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

L'actualització en farmacologia (i terapèutica) és el fruit d'una revisió sistemàtica de més de 80 publicacions periòdiques internacionals. A la Fundació ICF revisem manualment tots els índexs de cada número d'aquestes publicacions i escollim els articles que ens semblen més rellevants per a la pràctica i per al coneixement. Aquesta selecció no pretén ser objectiva. Sí que pretén, però, donar una visió de les principals novetats en farmacologia i terapèutica, amb atenció a la pràctica habitual, sobretot a atenció primària, i amb intenció d'identificar el que pot ajudar-nos a contextualitzar millor el món de la prescripció i d'extreure'n conseqüències per al futur. Com cada any, hem basat aquesta presentació en la selecció feta amb SIETES, Sistema d'Informació Essencial en Terapèutica i Salut.

SIETES (<http://www.icf.uab.es> o bé <http://www.sietes.org>) és una base de dades bibliogràfica en castellà, elaborada a la Fundació ICF, accessible gratuïtament per internet, que pretén identificar aquells articles i notícies que són més rellevants per a la presa de decisions en la pràctica clínica, en comitès farmacoterapèutics, en investigació clínica i en docència. Està finançat pel Programa de Medicaments Essencials de l'OMS (<http://www.who.int/medicines>). Dels més de 5.000 articles seleccionats durant el 2002, n'hi havia gairebé 300 que havíem considerat d'especial interès. D'aquests, n'hem seleccionat aproximadament un centenar, que incloem en aquesta presentació (els resums hi estan en castellà).

L'any 2002 ha produït algunes novetats sonades. Sens dubte, la més important pel nombre de pacients que en resulten afectats ha estat l'assaig ALLHAT sobre el tractament de la hipertensió. També ha estat sonat perquè els resultats d'estudis a llarg termini publicats durant l'any han decretat la relació benefici/risc desfavorable del tractament hormonal substitutiu, i perquè hi ha hagut notícies sucuses sobre els nous antiinflamatoris selectius sobre la ciclooxigenasa-2 (COX-2). Tot seguit comentem aquestes novetats i algunes altres de les incloses en aquesta presentació.

### Patologia cardiovascular

L'assaig ALLHAT<sup>1</sup> havia estat invocat pels defensors dels antihipertensius cars, i en particular pels defensors dels bloquejadors dels canals del calci, com el que finalment desmentiria les troballes d'estudis observacionals i assaigs clínics de mida més reduïda. És l'assaig clínic sobre hipertensió arterial més gran que s'ha fet fins ara. Hi van participar 33.357 pacients, i el seguiment mitjà va ser de 4,9 anys. Els pacients eren hipertensos "típics" en moltes característiques: edat mitjana de 67 anys (gairebé un 60% de més de 65 anys), 47% de dones, un 90% ja rebien algun antihipertensiu, la pressió arterial mitjana inicial era de 145/85 mm Hg, un 36% rebien àcid acetilsalicílic (AAS), un 20% eren fumadors, un 23% tenien antecedent d'infart o d'ictus, més d'un terç eren diabètics, i un 6% tenia hipertròfia ventricular esquerra. Un 35% eren de raça negra, i l'índex de massa corporal mitjà era gairebé de 30 (eren pacients nord-americans). No es varen apreciar diferències en la variable combinada principal (mort cardiovascular + infart o ictus no mortals). En les variables secundàries, comparats amb la clortalidona, l'amlodipina es va associar a un increment del risc d'insuficiència cardíaca, i el lisinopril a un increment del risc de malaltia cardiovascular, d'ictus i d'insuficiència cardíaca. Els autors van concloure que els diürètics tiazídics són superiors i menys cars. Ara cal veure si els "experts" modifiquen en conseqüència les guies i recomanacions sobre el tractament de la hipertensió, i si en el futur es tornen a recomanar nous fàrmacs per al tractament de la hipertensió sense que hi hagi assaigs clínics que en demostrin la superioritat (i en justifiquin el cost més elevat).

Pot ser saludable acarar l'assaig ALLHAT a un estudi australià llunyà dels "megaassaigs" tant de moda. Els autors van estudiar una qüestió que probablement passa desapercebuda perquè és "anticomercial": què passa quan es retira un tractament antihipertensiu a un pacient estable?<sup>2</sup> Els resultats indiquen que val la pena provar la retirada en els pacients que es mantenen estables, sobretot els més joves.

En els darrers anys s'havia discutit molt si l'ús simultani d'AAS i un IECA no podria disminuir els efectes preventius cardiovasculars de l'IECA. Una metaanàlisi d'assaigs clínics en més de 22.000 pacients no confirma aquest temor.<sup>3</sup> Un editorial de Yusuf<sup>4</sup> conclou que deixar de fumar (que redueix

el risc d'infart a la meitat), tractar la hipertensió (reducció d'esdeveniments cardiovasculars en un 25%), donar antiagregants (reducció de 25%), bloquejadors  $\beta$ -adrenèrgics (reducció de 25% en el postinfart), hipocolesterolemiant (reducció de 30%) i IECA (reducció de 25%) a pacients de risc pot reduir la probabilitat de patir un esdeveniment cardiovascular en un 80%. Un problema inherent a aquest tipus d'estimacions és que no hi ha dades de la pràctica real que en determinin la tolerabilitat (cal prendre com a mínim cinc fàrmacs cada dia), la practicabilitat ni la relació cost-benefici.

L'assaig LIFE, en el qual es va comparar losartan amb atenolol en el tractament de pacients d'edat avançada amb hipertensió i hipertròfia ventricular esquerra, i en el qual es va observar un efecte més favorable de losartan,<sup>5</sup> sobretot en els diabètics,<sup>6</sup> ha estat àmpliament invocat (sobretot pels "experts" locals habituals) com a prova de les bondats del losartan en particular i dels antagonistes del receptor de l'angiotensina en general. També ha estat seriosament criticat, sobretot perquè la mortalitat cardiovascular no va ser diferent,<sup>7</sup> perquè el grup tractat amb atenolol va ser en realitat infratractat,<sup>7,8,9</sup> perquè les conclusions —i sobretot la campanya de promoció— no insistien en què els participants eren gent gran (mitjana de 70 anys), en la qual l'atenolol no ha estat mai considerat fàrmac d'elecció,<sup>10</sup> perquè els grups no eren equilibrats en els seus factors de risc,<sup>11</sup> perquè l'aparent efecte més favorable del losartan es basava pràcticament només en la reducció de la taxa d'ictus,<sup>12,13</sup> i perquè va ser presentat com a un estudi independent, que en realitat no semblava ser-ho gaire.<sup>14,15,16</sup>

També ens han semblat d'especial interès:

- un petit estudi (110 homes), en el qual es va veure que l'atenolol disminueix l'activitat sexual,<sup>17</sup>
- l'assaig AASK sobre la progressió de la nefropatia hipertensiva en pacients de raça negra, en el qual el ramipril va ser superior a l'amlodipina i al metoprolol,<sup>18</sup>
- l'assaig OPTIMAAL, en el qual el captopril va ser lleugerament superior al losartan en prevenció secundària en pacients que han patit un infart i presenten disfunció ventricular o insuficiència cardíaca associades; els autors van concloure que en els pacients que han patit un infart amb complicacions, els IECA han de continuar essent de primera elecció, i el losartan estaria indicat en els que no toleren els IECA,<sup>19</sup> i
- una metaanàlisi de sis assaigs clínics de comparació d'anticoagulants orals amb AAS en pacients amb fibril·lació auricular no valvular, que va confirmar que, comparats amb AAS, els anticoagulants disminueixen significativament el risc d'accident vascular (tots i els isquèmics), a canvi d'un lleuger increment del risc d'hemorràgia; també s'hi va veure que la relació benefici/risc varia segons el grup d'edat, però és sempre favorable als anticoagulants.<sup>20</sup> Potser la pregunta més rellevant en relació amb aquesta metaanàlisi és la que es refereix a la transferibilitat dels resultats a la pràctica habitual.

Durant el 2002 s'han publicat o acabat un grapat de grans assaigs clínics sobre estatines en prevenció cardiovascular.

- S'ha publicat l'assaig HPS<sup>21</sup> amb simvastatina, comentat àmpliament en la revisió de l'any passat: els seus resultats suggereixen que l'efecte protector de les estatines (en termes relatius) no depèn del nivell inicial de colesterol, i que les estatines serien útils per a la prevenció cardiovascular en una àmplia varietat de pacients, inclosos gent gran, dones i pacients amb nivells no elevats de colesterol.
- L'assaig HPS va ser de disseny factorial, i també s'hi va avaluar simultàniament l'efecte d'un còctel de vitamina E, vitamina C i  $\beta$ -carotè: s'hi van confirmar els resultats de diversos assaigs anteriors, en el sentit que les vitamines antioxidants no van mostrar-hi cap efecte preventiu cardiovascular.<sup>22</sup>
- L'assaig ALLHAT, comentat anteriorment, també va ser de disseny factorial, i, a més dels tractaments antihipertensius, també s'hi va avaluar l'efecte preventiu de pravastatina en més de 10.300 participants; no es va veure que el fàrmac reduís de manera significativa la mortalitat global ni la incidència d'esdeveniments coronaris. No obstant, els autors indiquen que, a diferència del que ha passat en altres assaigs, les concentracions de colesterol LDL van disminuir en un 11% en el grup de control, i això podria explicar la manca aparent d'efecte.<sup>23</sup>
- En l'assaig PROSPER, en 5.804 pacients de 70 a 82 anys amb antecedent de malaltia vascular o risc elevat de patir-la, la pravastatina va reduir el risc de cardiopatia isquèmica d'un 15%.<sup>24</sup>

- Finalment, comencen a arribar informacions que indiquen que també s'ha demostrat un efecte preventiu amb atorvastatina: s'ha anunciat que l'assaig ASCOT, amb més de 10.000 pacients amb hipertensió i com a mínim tres factors addicionals de risc, ha estat interromput en una de les seves comparacions factorials; la que avaluava atorvastatina en comparació de placebo, perquè s'hi van observar diferències favorables a l'estatina.<sup>25</sup> Manca encara veure'n una descripció detallada.
- El conjunt dels resultats dels assaigs HPS i PROSPER, junt amb els del LIPID i altres grans assaigs que havien estat publicats anteriorment, fan pensar que en pacients amb més d'un factor de risc cardiovascular el tractament continuat amb estatines reduiria el risc de cardiopatia isquèmica en un 25%.<sup>26</sup>
- Continuem sense disposar de dades locals que ens permetin conèixer alguna cosa sobre la transferibilitat d'aquests resultats a la pràctica en una població "mediterrània". Cordón Granados i col·ls,<sup>27</sup> ens recorden que aquí, per comparació a d'altres països europeus, els nivells de colesterol de la població són més aviat alts, però la incidència de cardiopatia isquèmica és de les més baixes del món, d'una dècima part de la del nord d'Europa. Segons ells, l'aplicació de les recomanacions internacionals més habituals podria conduir a tractar amb fàrmacs més d'un 40% de la nostra població de 35 a 64 anys! És urgentment necessari investigar aquesta qüestió en el nostre entorn, i això només es podria aconseguir amb la col·laboració dels professionals, les entitats prestadores de serveis (i sobretot l'ICS) i la indústria farmacèutica.

### Tractament hormonal substitutiu

En els darrers anys també han circulat recomanacions d'experts i de societats científiques que promouien l'ús de tractament hormonal substitutiu (THS) amb estrogen o estrogen més progestagen. S'havia afirmat que, a més de preservar la densitat mineral òssia i reduir en conseqüència el risc de fractures, el THS també previndria la cardiopatia isquèmica i preservaria la funció cognitiva.

- La publicació dels resultats del seguiment a llarg termini de l'assaig HERS al començament de l'any va mostrar que el THS (estrògens equins conjugats amb medroxiprogesterona) no serveix per a la prevenció secundària de la cardiopatia isquèmica,<sup>28</sup> tot i que augmenta el risc de malaltia tromboembòlica i de colecistitis/colelitiasi.<sup>29</sup> Aquest assaig no tenia poder suficient per confirmar un increment del risc de càncer ni una disminució del risc de fractures.
- Molt poc després del HERS, es va publicar l'assaig de la *Women's Health Initiative* (WHI), de prevenció primària en 16.608 dones amb úter intacte més 10.739 dones histerectomitzades sanes durant 2,8 anys, el qual va haver de ser interromput perquè s'hi va observar un excés de casos de càncer de mama entre les exposades a THS. També s'hi va enregistrar un excés de casos de cardiopatia isquèmica i d'ictus, junt amb una reducció del risc de fractura de coll de fèmur i de càncer colorectal, bé que la mortalitat per totes les causes no va diferir.<sup>30</sup> Atès que el THS és usat per milions de dones, qualsevol increment del risc d'alguna malaltia greu associat al seu ús donarà lloc a un nombre elevat de casos de iatrogènia greu.<sup>31</sup>
- L'assaig WAVE (*Women's Angiographic Vitamin and Estrogen trial*), publicat a mitjan any, va indicar que en dones postmenopàusiques amb estenosi coronària el THS pot empitjorar la progressió de la malaltia.<sup>32</sup>
- També a mitjan any es va publicar l'assaig ESPRIT (*Estrogen in the Prevention of ReInfarction Trial*), en el qual es va avaluar estradiol sense progestagen en més de 1.000 dones postmenopàusiques que havien patit un infart. Al cap de 24 mesos no s'hi van trobar diferències.<sup>33</sup>
- Unes setmanes després el *Medical Research Council* britànic va anunciar que havia suspès l'assaig WISDOM (*Women's International Study of Long Duration Oestrogen after the Menopause*), en unes 22.000 dones sanes i una durada prevista de 10 anys, en el qual s'havia d'avaluar l'efecte d'estrogen + progestagen sobre la incidència de malalties vasculares, càncer de mama, demència i osteoporosi i les seves complicacions, entre altres. Sembla que els resultats de l'assaig WHI van influir sobre aquesta decisió, que es va prendre "per motius científics i pràctics".<sup>34</sup>

El conjunt dels resultats d'aquests assaigs, més els d'altres com el WEST (*Women's Estrogen for Stroke Trial*), en 668 dones postmenopàusiques amb antecedent d'ictus, indiquen que, lluny de protegir contra una àmplia varietat de malalties, l'ús de THS per dones postmenopàusiques durant 5 anys produeix 6 casos addicionals de càncer de mama, ictus o tromboembolisme pulmonar (TEP) en les dones de 50 a 59 anys, i 12 en les de 60 a 69 anys, a canvi d'1,7 casos menys de fractura de coll

de fèmur i de càncer colorectal entre les de 50-59 anys, i 5,5 menys entre les de 60-69 anys.<sup>35,36</sup> Per completar les males notícies sobre els estrògens, l'administració nord-americana els ha afegit a la llista oficial de carcinògens coneguts.<sup>37</sup>

La història recent del THS ens indica que no és adequat adoptar un tractament i fer recomanacions quan no es disposa de proves clares d'una relació benefici/risc favorable. Això és potser encara més preocupant si es considera que la majoria de les receptores d'aquest tractament són persones sanes. Caldrà veure ara si les societats científiques o gremials que havien promogut l'ús del THS entre nosaltres reconeixen que es van equivocar amb el mateix èmfasi que van aplicar quan el recomanaven, i endeguen accions per corregir els tractaments innecessaris (i potencialment iatrogènics) que s'estiguin administrant. També seria bonic que les companyies farmacèutiques que en van promoure l'ús fessin ara una campanya de la mateixa intensitat per disminuir-lo.

## Reumatologia

En els darrers anys tots hem rebut pressions tendents a fer creure que els antiinflamatoris inhibidors selectius de la COX-2 ("coxibs") són uns fàrmacs molt segurs, amb una relació benefici/risc molt més favorable que la dels AINE clàssics. Però a mitjan any un article editorial al *British Medical Journal* va revelar (o més ben dit amplificar, perquè això ja s'havia dit uns mesos abans en la secció de correspondència de la revista *JAMA*) que l'assaig clínic CLASS, que era la principal "prova" favorable a la seguretat de celecoxib, havia estat analitzat, interpretat i publicat de manera fraudulenta.<sup>38</sup> Una revisió feta a Canadà sobre els coxibs reproduïda a la revista informativa de l'OMS també va constatar irregularitats i tendenciositat en la manera de presentar els resultats de l'assaig VIGOR sobre rofecoxib, i va concloure que els coxibs s'associen a un increment de la incidència d'esdeveniments adversos greus, cosa que no va ser reflectida en les publicacions d'aquests assaigs.<sup>39</sup> S'han publicat molts treballs sobre aquests fàrmacs. Ens va cridar l'atenció, per exemple, un estudi en voluntaris sans que va revelar que les raons d'activitat COX-2/COX-1 (que reflectirien el grau d'especificitat de cada fàrmac per la COX-2) obtingudes in vitro no tenen valor predictiu de l'efecte dels AINE en les persones que els reben.<sup>40</sup>

És mot possible que l'especificitat sobre la COX-2 sigui més la base d'una estratègia comercial que una qüestió rellevant per als pacients, per diverses raons. En primer lloc, perquè encara que la supressió de les prostaglandines gàstriques té un paper fonamental en la toxicitat gastrointestinal dels AINE, hi ha altres mecanismes que hi participen, i la inhibició de la COX-1 no explica tota la toxicitat. En segon lloc, perquè les raons d'activitat COX-2/COX-1 varien fins en 100 vegades segons el laboratori que les ha publicat i la tècnica que hagi utilitzat. En tercer lloc, perquè la selectivitat sobre la COX-2 és relativa, de manera que a les concentracions necessàries per a inhibir la COX-2 en un 80%, un inhibidor selectiu com per exemple el celecoxib inhibiria la COX-1 en un 50%. En quart lloc, perquè no existeixen dades comparatives de la potència dels diferents AINE en relació amb la dosi, de manera que de fet no se sap quines dosis d'un AINE equivalen a les d'un altre. I en cinquè lloc perquè, a part de l'especificitat sobre la COX-2, hi ha altres paràmetres, com per exemple la semivida d'eliminació, que determinen el grau de toxicitat de cada AINE.

L'any 2001 es van plantejar dubtes sobre la possible toxicitat cardiovascular dels coxibs, i en particular de rofecoxib, a la llum del resultat de l'assaig VIGOR, el qual va mostrar un risc d'infart de miocardi unes 4 vegades més alt que amb naproxèn. En el 2002 hi ha hagut poques notícies sobre aquest problema. En un estudi observacional de cohorts realitzat a Estats Units es va trobar que els usuaris de rofecoxib (poc més de 24.000) tenien un 70% més de probabilitat de patir cardiopatia isquèmica greu, comparats amb no usuaris d'AINE i amb usuaris d'AINE no selectius o de celecoxib.<sup>41</sup>

D'altra banda, pel que fa a l'hemorràgia gastrointestinal, en un estudi observacional de cohorts realitzat a Canadà es va trobar un risc associat a rofecoxib que va ser de la meitat de l'associat als AINE clàssics, però del doble de l'associat a celecoxib.<sup>42</sup>

Ateses les dificultats d'interpretació dels estudis observacionals, és interessant afegir a aquesta revisió l'assaig clínic que es va publicar a la darrereria de l'any en el qual es va comparar la toxicitat gastrointestinal de celecoxib amb la de diclofenac més omeprazol en pacients d'alt risc. No s'hi van trobar diferències en la incidència d'hemorràgia, però un 24% dels tractats amb celecoxib i un 31% dels que van rebre diclofenac + omeprazol (diferència no significativa) van presentar efectes indesitjats renals (hipertensió, edema perifèric i insuficiència renal).<sup>43</sup> Una metaanàlisi d'estudis de casos i controls sobre el risc d'hemorràgia gastrointestinal associat a l'ús d'AINE no selectius ha

confirmat un risc menor associat a ibuprofèn i diclofenac, i un risc especialment elevat amb ketoprofèn, piroxicam i naproxèn.<sup>44</sup>

La gran majoria dels usuaris d'AINE són pacients amb malalties no inflammatòries, principalment artrosi i lumbàlgies. Pel que fa a l'artrosi, la idea que hi pogués haver tractaments capaços de modificar favorablement el curs clínic de la malaltia, més enllà dels efectes merament simptomàtics dels AINE (en el millor dels casos), és indubtablement atractiva. Hem inclòs en aquesta revisió un assaig clínic controlat amb placebo sobre glucosamina en artrosi de genoll durant 3 anys,<sup>45</sup> així com els comentaris a un altre assaig publicat al començament de l'any sobre injeccions de hialuronat, també en el tractament de l'artrosi.<sup>46,47,48</sup> La qualitat metodològica d'aquests assaigs no és òptima i el nombre de pacients ha estat reduït, de manera que no es pot concloure que aquests fàrmacs puguin considerar-se un tractament establert. No obstant, si es té en compte la important iatrogènia que produeixen els AINE, caldrà estar atents a les novetats que es produeixin sobre aquest tipus de productes.

En aquest context, l'assaig de Thomas i col·ls. sobre l'exercici fet diàriament a casa<sup>49</sup> per a l'artrosi de genoll és un buf d'aire fresc que ens recorda que no sempre els fàrmacs són la millor opció terapèutica.

## Neurologia

S'ha publicat un assaig clínic que confirma que el Ginkgo biloba, a les dosis proposades pels fabricants, no serveixen per millorar la memòria ni la funció cognitiva.<sup>50,51</sup>

## Psiquiatria

La psiquiatria és una de les especialitats en les quals la transferència dels resultats d'assaigs clínics a la pràctica és més difícil. Un nou estudi ha posat de relleu que els assaigs clínics en els quals s'avalua l'eficàcia dels antidepressius són poc representatius de la pràctica real, perquè s'hi inclou només una petita proporció dels pacients reals, en detriment dels que presenten comorbiditat psiquiàtrica i els que tenen depressió lleugera.<sup>52</sup>

Les dosis d'antidepressius tricíclics que s'empren en la pràctica acostumen a ser molt més baixes que les avaluades en assaigs clínics. Per això ens ha semblat especialment interessant la metaanàlisi en la qual es van comparar els efectes terapèutics i indesitjats de dosis baixes d'antidepressius tricíclics amb placebo en pacients amb depressió. Els resultats, segons els autors, suggereixen que l'ús de dosis baixes d'antidepressius tricíclics en pacients deprimits està justificat. No obstant, els assaigs inclosos van ser de curta durada, els resultats d'eficàcia es van mesurar sobre la base d'escalas com la de Hamilton (en les quals símptomes inespecífics com els trastorns del son tenen un pes important), i la magnitud de l'efecte beneficiós va ser molt modesta.<sup>53</sup>

## Oncologia

El càncer de coll d'úter és una causa important de mortalitat femenina, sobretot als països en desenvolupament. Com és sabut, la infecció pel papil·lomavirus humà número 16 (HPV-16) n'és el principal factor de risc. La publicació d'un assaig clínic sobre l'efecte preventiu d'una vacuna contra l'HPV-16 en tres dosis, en el qual no es va observar cap cas entre les vacunades,<sup>54</sup> és sens dubte molt esperançadora.

També hem afegit a la revisió un treball en el qual s'exploren les millores de supervivència de pacients amb càncer que s'han donat en els darrers 25 anys.<sup>55</sup> Les dades que s'hi utilitzen són de base poblacional, de manera que es poden considerar més representatives que les d'assaigs clínics. Ja fa temps que es van aconseguir taxes de guariment importants amb alguns càncers; per exemple, (als Estats Units) la supervivència a 20 anys és de gairebé un 90% per als càncers de tiroide i de testicle, de més de 80% per a melanomes i càncer de pròstata, de 80% per al càncer d'endometri i gairebé de 70% per al càncer de bufeta i la malaltia de Hodgkin.

Els quimioteràpics antineoplàstics són fàrmacs molt cars, i és lícit preguntar-se si amb els més recents (que són encara més cars) s'aconsegueixen millores sobre els més antics. Un estudi sobre la situació d'aquests medicaments a la UE conclou que els nous antineoplàstics introduïts en terapèutica entre 1995 i 2000 ofereixen molt pocs o cap avantatge, a un cost moltes vegades (fins a 350 vegades) superior.<sup>56</sup>

## Ús terapèutic del cannabis i els seus derivats

L'ús terapèutic del cannabis està despenalitzat a molts països.<sup>57</sup> Fa dos anys, el Parlament de Catalunya també va adoptar per unanimitat una proposta de despenalització. No obstant, l'ús del producte natural impedeix una dosificació precisa, la via d'absorció més fiable és la inhalatòria (fumant), i l'eficàcia en algunes indicacions no estava ben establerta. Durant l'any 2002 dues companyies angleses han notificat resultats d'assaigs clínics en fase III amb un preparat d'administració sublingual de tetrahidrocannabinol (THC) o bé de THC + cannabidiol en el tractament de les nàusees i vòmits de la quimioteràpia antineoplàstica, l'espasticitat i alteracions del son en pacients amb esclerosi múltiple, el dolor neuropàtic, el dolor neoplàstic i altres patologies.<sup>58,59,60</sup> Crida l'atenció la notícia que cita l'increment del preu de les accions d'una d'aquestes companyies després d'anunciar aquests resultats.<sup>59</sup>

## Diversos

La durada de la profilaxi de la malaltia tromboembòlica en pacients sotmesos a intervencions de cirurgia ortopèdica ha estat motiu de preocupació. Un assaig clínic en 360 pacients consecutius indica que l'allargament de la profilaxi en 4 setmanes després de l'alta hospitalària amb un anticoagulant oral redueix la malaltia tromboembòlica sense incrementar el risc d'hemorràgia.<sup>61</sup> Aquest assaig té un interès indubtable, perquè els anticoagulants orals són molt més fàcils d'administrar que les heparines de baix pes molecular, actualment molt promogudes per a aquesta i altres indicacions ambulatòries.

Diversos treballs, entre ells algun assaig clínic publicat durant el 2002, han mostrat que la inhibició de la fosfodiesterasa amb sildenafil és eficaç en el tractament de la hipertensió pulmonar, a dosis inferiors a les emprades en la disfunció erèctil. A part que es pot prendre per via oral, el sildenafil tindria l'avantatge sobre l'òxid nítric inhalat.<sup>62</sup>

## Farmacovigilància

En els darrers 25 anys als Estats Units s'han autoritzat un total de 548 nous medicaments, dels quals 56 van originar una alerta de farmacovigilància, i 16 d'aquests van ser retirats. Aquests medicaments han produït milers de morts, que en la majoria dels casos eren evitables, perquè gairebé cap d'ells constituïa una veritable innovació terapèutica.<sup>63</sup>

A la UE el Parlament ha debatut nou reglament i directiva sobre medicaments, que afecten als sistemes i criteris d'autorització de la seva comercialització, informació a professionals i al públic, farmacovigilància, revisió de l'ús i altres qüestions. Encara no hi ha decisions preses, i el debat continua. Com a mostra d'aquest debat, incloem un comentari editorial en el qual es denuncia el secretisme de les autoritats reguladores i les companyies farmacèutiques en tot el que fa referència a la farmacovigilància als països de la UE.<sup>64</sup>

A tall d'anècdota, hem inclòs també a la revisió dos notificacions de casos individuals: una d'un gran bevedor de te, el qual va desenvolupar una intoxicació per components tòxics del conegut tè Earl Grey,<sup>65</sup> i una altra sobre una al·lèrgia a penicil·lina en una persona prèviament sensibilitzada, provocada per un petó d'una altra persona que n'estava prenent.<sup>66</sup>

## Mercat de medicaments, regulació i indústria farmacèutica

Un dels interessos de la indústria farmacèutica, com el de qualsevol altra indústria, consisteix en ampliar el seu mercat com més millor. En els darrers anys els mitjans de comunicació s'han fet ressò de l'egoïsme d'un grapat de companyies multinacionals en relació amb el subministrament de medicaments antirretrovirals a països pobres. Els pacients pobres no tenen capacitat adquisitiva, i per tant no són un "mercat", i no interessen a la indústria. Per vendre, cal oferir el producte a gent que el pugui pagar. Com que aquesta gent (la cinquena part de la humanitat que tenim la sort de viure en països desenvolupats) ja està saturada de medicaments, cal crear noves necessitats i noves expectatives. En un article editorial que sintetitza els muntatges que ha fet la indústria farmacèutica en els darrers anys per inventar noves malalties, Moynihan i col·ls citen la calvície, la timidesa (batejada com a "fòbia social"), el còlon irritable, la disfunció erèctil i l'osteoporosi com a exemples de malaltia inventada o de malaltia exagerada, i en definitiva de construcció industrial de la noció de malaltia (per oposició a la construcció social de la malaltia).<sup>67</sup> Precisament un fàrmac recomanat per al còlon irritable, l'alosetron, ha estat motiu de forta controvèrsia pública als Estats Units, controvèrsia que ha posat en dubte el paper de l'FDA com a organisme defensor de la salut dels pacients.<sup>68,69,70</sup>

L'FDA nord-americana depèn de manera creixent de les taxes pagades per les companyies farmacèutiques per a l'avaluació de les seves sol·licituds de comercialització de nous fàrmacs,<sup>70,71</sup> i això en compromet la independència de la indústria. Va ser impactant que la portada d'un dels números de setembre del *British Medical Journal* es preguntés si l'FDA servia més els interessos dels pacients i de la gent o els de la indústria. En un excel·lent article que forma part d'una sèrie de quatre que es van publicar el mes de novembre a *Lancet*, Abraham<sup>72</sup> descriu alguns dels mecanismes pels quals la indústria farmacèutica incrementa el seu poder: captura de les autoritats reguladores (les quals, de fet, treballen més per a la indústria que per als ciutadans), explotació dels conflictes d'interessos que hi pugui haver entre el govern i l'agència reguladora nacional, compra d'experts i líders d'opinió, determinació a nivell global dels criteris de regulació dels medicaments, i manca de transparència i no rendició de comptes. Potser és innecessari afegir que la indústria està monopolitzant la formació continuada dels professionals,<sup>73</sup> que a altres països és evident que dissemina informació tendenciosa.<sup>74</sup> Quan veurem al nostre país informacions publicades sobre sancions a companyies farmacèutiques per disseminació d'informació tendenciosa? Potser de moment no ho veurem, i no perquè la informació distribuïda per les companyies farmacèutiques sigui impecablement objectiva i equilibrada.

### Salut i cooperació internacional

Moltes malalties que afecten la gent pobre que viu als països pobres no tenen tractament efectiu. La indústria no fa esforços per desenvolupar-los, perquè no hi veu mercat. En els darrers 20 anys ha augmentat la protecció de les patents, però la innovació sobre aquests problemes no ha millorat. Per tant, cal preguntar-se si la creixent protecció de patents és realment un estímul per a la innovació, tal com diuen els seus defensors.<sup>75</sup> Calen compromisos internacionals entre el sector públic, el sector privat i les ONG, tendent a millorar la innovació en aquest camp. L'OMS hi hauria de jugar un paper central.

El problema de salut actualment més greu als països pobres és la sida. La Conferència Internacional sobre la Sida celebrada a Barcelona el passat mes de juliol va posar de relleu la gravetat de la situació; s'hi va insistir en el dret de tot ser humà a tenir accés als medicaments essencials. En el 2002 l'OMS ha inclòs els antiretrovirals a la seva Llista de Medicaments Essencials; això té una especial importància, perquè és la primera vegada que s'inclouen a la Llista medicaments que estan protegits per patents, segons els criteris de l'Organització Mundial del Comerç. Però cal replantejar urgentment l'abordatge de l'epidèmia de sida a Àfrica en termes d'estratègies de salut pública<sup>76</sup> i, pel que fa a la possible introducció dels antiretrovirals, examinar acuradament les possibles formes del seu ús i les principals línies de d'investigació destinades a optimitzar el seguiment dels seus efectes.<sup>77</sup>

No tot és negatiu en el que es refereix a les desigualtats globals en salut i en l'accés als serveis de salut. Un 99% de les morts per eclàmpsia ocorren en països pobres. Fa pocs mesos es va publicar un assaig clínic, realitzat en més de 10.000 dones a 175 hospitals de 33 països en desenvolupament, en el qual es va demostrar l'eficàcia del sulfat magnèsic per a la prevenció de l'eclàmpsia.<sup>78</sup> Com es diu en un article editorial acompanyant,<sup>79</sup> es tracta d'un excel·lent exemple de possible col·laboració internacional en investigació clínic. A títol d'exemple amb el qual ens sentim més identificats, per acabar hem inclòs un article en el qual es descriu l'experiència de col·laboració entre la Fundació ICF i el Ministeri de Salut de Cuba, per a l'activació d'una xarxa nacional de farmacoepidemiologia a Cuba, que està obtenint resultats de gran interès.<sup>80</sup>

1. **64484. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002;288:2981-2997.**

OBJETIVO: Determinar si el tratamiento antihipertensivo con un bloqueador de los canales de calcio (BCCA) o un IECA reduce la incidencia de cardiopatía isquémica (CI) u otros acontecimientos cardiovasculares respecto al tratamiento con un diurético.

MÉTODO: Ensayo clínico a doble ciego, con control activo, realizado entre los años 1994 y 2002, con un total de 33.357 pacientes hipertensos de 55 años o más y con como mínimo un factor de riesgo cardiovascular adicional, seleccionados en 623 centros de Estados Unidos. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir clortalidona (entre 12,5 y 25 mg al día, n=15.255), amlodipina (de 2,5 a 10 mg al día, n=9.048), o lisinopril (de 10 a 40 mg al día, n=9.054), con un seguimiento previsto de

entre 4 y 8 años. Se evaluó una variable combinada de acontecimiento isquémico mortal o infarto de miocardio (IAM) no mortal, según un modelo por intención de tratar. Las variables secundarias fueron mortalidad por cualquier causa, ictus, la combinación de cualquier acontecimiento coronario (variable principal, revascularización, o angina con ingreso), y la combinación de cualquier acontecimiento cardiovascular (combinación de cualquier acontecimiento isquémico, ictus, angina sin ingreso, insuficiencia cardíaca (ICC), y arteriopatía periférica).

RESULTADOS: La duración media del seguimiento fue de 4,9 años. La variable principal se registró en 2.956 pacientes, y no mostró diferencias entre grupos. En comparación con clortalidona (tasa a los 6 años de 11,5%), los riesgos relativos (RR) fueron de 0,98 (IC95%, 0,90-1,07) para amlodipina (11,3%), y 0,99 (IC95%, 0,91-1,08) para lisinopril (11,4%). Igualmente, la mortalidad por cualquier causa no difirió entre los grupos. Las cifras de presión arterial sistólica a los 5 años fueron más elevadas en el grupo tratado con amlodipina (en 0,8 mm Hg;  $p=0,03$ ) y en el tratado con lisinopril (en 2 mm Hg;  $p<0,001$ ) que en el grupo tratado con clortalidona. Las cifras de presión diastólica fueron significativamente inferiores con amlodipina (en 0,8 mm Hg;  $p<0,001$ ). Para las comparaciones entre amlodipina y clortalidona, las variables secundarias fueron similares, excepto que se registró una mayor tasa de ICC en el grupo tratado con amlodipina (10,2% frente a 7,7%;  $RR=1,38$ ; IC95%, 1,25-1,52). Para la comparación entre lisinopril y clortalidona, el lisinopril se asoció a mayores tasas de acontecimientos cardiovasculares combinados (33% frente a 30,9%;  $RR=1,10$ ; IC95%, 1,05-1,16); AVC (6,3% frente a 5,6%;  $RR=1,15$ ; IC95%, 1,02-1,30), e ICC (8,7% frente a 7,7%;  $RR=1,19$ ; IC95%, 1,07-1,31).

CONCLUSIONES: A la luz de estos resultados, los autores sugieren que los diuréticos tiacídicos son más eficaces para prevenir acontecimientos cardiovasculares de cualquier tipo, y son más baratos. Por ello, deberían ser considerados como el tratamiento de primera línea en el tratamiento de la hipertensión arterial.

- 1) Un tercio de la población incluida era de raza negra y un 57-58% de edad igual o superior a 65 años.
- 2) El control de la presión arterial fue algo peor en el grupo tratado con lisinopril (sobre todo en los subgrupos de pacientes de raza negra y de edad  $\geq 65$  años), y el cambio de tratamiento por dicho motivo fue más frecuente.
- 3) La información sobre toxicidad que proporciona la publicación es limitada, pero se especifica que las retiradas por efectos indeseados fueron más frecuentes con lisinopril; la incidencia de angioedema también fue superior en este grupo (0,4% frente a  $<0,1\%$  en los otros dos grupos).
- 4) No se incluyó en el ensayo un grupo tratado con bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos. A pesar de que el efecto de clortalidona sobre la incidencia de CI y la mortalidad fue similar al de lisinopril o amlodipina, tratar a 40 pacientes con clortalidona en lugar de amlodipina, durante 5 años evitaría un episodio de ICC. Por otro lado, tratar a 40 pacientes con clortalidona en lugar de lisinopril durante 5 años evitaría un acontecimiento cardiovascular mayor (AVC o ICC). Los resultados respecto a amlodipina (y por extensión respecto a los BCCa dihidropiridínicos) confirman los ya disponibles a partir de ensayos clínicos. No obstante, los obtenidos con lisinopril son más inesperados y pueden deberse en parte o totalmente a las diferencias en el control de la PA.

Durante las últimas dos décadas, el uso de diuréticos tiacídicos ha disminuido progresivamente a medida que llegaban al mercado nuevos grupos de antihipertensivos de precios más elevados, lo que ha dado lugar a un importante aumento del coste del tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial. Tras el ensayo ALLHAT, los diuréticos tiacídicos deberían ser resituados como los antihipertensivos de primera elección en la práctica clínica, y ser incluidos en la mayor parte de tratamientos combinados (en caso de que sean necesarios). Los diuréticos tiacídicos a dosis bajas son seguros, bien tolerados, cómodos y de coste bajo. La historia pasada inmediata del tratamiento de la hipertensión indica que a partir de ahora las modificaciones de las recomendaciones sobre los fármacos de primera elección en el tratamiento de la hipertensión sólo deberían basarse en resultados de ensayos clínicos comparativos, en los que las alternativas se muestren superiores a los diuréticos.

<<Véanse también "The ALLHAT Officers and Coordinators"-64485, y los editoriales de Appel-64486, y Pasternak-64487>>

2. **63651. Nelson MR, Reid CM, Krum H, Muir T, Ryan P, McNeil JJ. Predictors of normotension on withdrawal of antihypertensive drugs in elderly patients: prospective study in second Australian national blood pressure study cohort. BMJ 2002;325:815-817.**

**OBJETIVO:** Identificar los predictores a largo plazo del mantenimiento de la normotensión tras la retirada del tratamiento antihipertensivo en pacientes ancianos en atención primaria.

**MÉTODO:** Estudio prospectivo de cohortes con 503 pacientes hipertensos entre 65 y 84 años de 169 ambulatorios en Victoria, Australia, a los que se retiró el tratamiento y que permanecieron normotensos durante un periodo inicial de 2 semanas. Los pacientes fueron seguidos durante 12 meses a fin de evaluar la probabilidad de permanecer normotensos al final de período de seguimiento.

**RESULTADOS:** Tras 12 meses de seguimiento, 181 (36%) pacientes se mantenían con cifras normales de presión arterial. La probabilidad de mantener cifras normales fue superior en pacientes más jóvenes (65-74 años), con cifras más bajas de presión arterial sistólica durante el tratamiento, tratados con un sólo fármaco, y una razón pico/valle superior. La posibilidad de recaída fue superior en los pacientes con cifras más altas de presión arterial sistólica durante el tratamiento.

**CONCLUSIONES:** La edad, el grado de control de la presión arterial y el número de fármacos se consideran factores importantes a tener en cuenta para probar la retirada del tratamiento antihipertensivo. Debido a las consistentes tasas de reintroducción de éste, todos los pacientes hipertensos a los que se retira el tratamiento deberían ser seguidos de manera indefinida a fin de detectar una recurrencia de su hipertensión arterial.

3. **63582. Teo KK, Yusuf S, Pfeffer M, Kober L, Hall A, Pogue J, Latini R, Collins R, for the ACE Inhibitors Collaborative Group. Effects of long-term treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors in the presence or absence of aspirin: a systematic review. Lancet 2002;360:1037-1043.**

**ANTECEDENTES:** Los resultados de un análisis retrospectivo de los Estudios sobre la Disfunción Ventricular Izquierda (SOLVD) sugieren que los IECA podrían ser menos eficaces en pacientes tratados simultáneamente con ácido acetilsalicílico (AAS). El objeto de este trabajo fue confirmar o refutar esta teoría.

**MÉTODOS:** Se aplicó el método de Peto y Yusuf para realizar una revisión sistemática de los resultados obtenidos en 22.060 pacientes incluidos en seis ensayos a largo plazo con IECA, para evaluar si el tratamiento con AAS altera el efecto de los IECA sobre variables clínicas importantes [una compuesta de muerte, infarto de miocardio (IAM), ictus, ingreso hospitalario por insuficiencia cardíaca (ICC) o revascularización].

**RESULTADOS:** Entre los pacientes aleatorizados a placebo, las características basales y el pronóstico difirieron notablemente según estuvieran tomando AAS o no. Los resultados de los análisis de todos los ensayos, excepto los SOLVD, no sugirieron la existencia de ninguna diferencia significativa entre las reducciones proporcionales de riesgos con los IECA en presencia o ausencia de AAS para la variable principal ( $p=0,15$ ) ni en ninguno de sus componentes, excepto el IAM ( $p=0,01$ ). En conjunto, el tratamiento con IECA redujo de manera significativa el riesgo de acontecimientos clínicos mayores en un 22% ( $p<0,0001$ ), con reducciones claras del riesgo tanto entre los que también recibían AAS [OR=0,80 (IC95%, 0,73-0,88)] como entre los que no lo recibían [OR=0,71 (IC95%, 0,62-0,81)], interacción  $p=0,07$ .

**INTERPRETACIÓN:** Si se considera la totalidad de los datos sobre todas las variables vasculares mayores obtenidos en estos ensayos, sólo hay una débil indicación de que el efecto beneficioso de los IECA puede ser más reducido si estos fármacos son añadidos al AAS. No obstante, hay pruebas definitivas de que los IECA tienen un efecto beneficioso clínicamente importante sobre las variables mayores, independientemente de si son utilizados con AAS o no.

4. **62963. Yusuf S. Two decades of progress in preventing vascular disease. Lancet 2002;360:2-3.**

A mediados de los cincuenta se consideraba que el infarto de miocardio (IAM) y el ictus no eran prevenibles. Esta visión persistió hasta principios de los ochenta. Desde entonces han aparecido datos que indican que dejar de fumar, bloqueadores  $\beta$ , antiagregantes plaquetarios, IECA e hipolipemiantes reducen el riesgo cardiovascular en grado moderado pero importante. Los resultados del ensayo HPS culminan investigación clínica durante 30 o 40 años. Los primeros ensayos con intervenciones que disminuyen las concentraciones de colesterol no fueron

convincientes porque las intervenciones disponibles (en forma de dieta o de fármacos) no eran bien toleradas, o los estudios tenían poder estadístico limitado. Con el descubrimiento de las estatinas se pudieron conseguir importantes reducciones de las concentraciones de colesterol a cambio de poca yatrogenia, lo que condujo a la realización de ensayos en poblaciones seleccionadas. El ensayo HPS amplía este efecto a poblaciones mucho más amplias. Una diferencia de 1 mmol/litro del colesterol LDL dio lugar a una reducción de un 25% en el riesgo relativo de acontecimientos vasculares. Dado que en el HPS hubo una observancia no total entre los aleatorizados a simvastatina y que algunos de los aleatorizados a placebo tomaron una estatina, estas reducciones podrían ser todavía mayores. También se observó un claro efecto beneficioso en grupos de pacientes que habían estado infrarrepresentados en ensayos anteriores, como los mayores de 75 años, las mujeres, los que presentan concentraciones de colesterol de menos de 2,5 mmol/litro, los diabéticos sin acontecimientos vasculares y los pacientes con antecedente de ictus o de claudicación intermitente. Es especialmente interesante la reducción de la tasa de ictus isquémicos sin exceso de ictus hemorrágicos. El efecto reductor se sumó al de otros tratamientos eficaces, como ácido acetilsalicílico, bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos e IECA. Estos resultados tienen implicaciones profundas. La disminución del colesterol con una estatina podría ser beneficiosa prácticamente para todos los pacientes con enfermedad vascular en los países "occidentales" (?). Las tasas extraordinariamente bajas de miopatía y de hipertransaminasemia observadas en el ensayo HPS confirman la seguridad de la simvastatina a dosis de 40 mg al día, y, junto a las experiencias recientes con cerivastatina, ponen de relieve la importancia de usar fármacos específicos a dosis demostradamente eficaces y seguras. Los resultados del HPS, junto con los del HOPE y otros, también confirman la falta de eficacia preventiva de las vitaminas antioxidantes. De hecho, los pequeños incrementos del colesterol LDL y de los triglicéridos observados entre los pacientes que recibieron las vitaminas obligan a la prudencia, porque podría ocurrir que el uso prolongado de estas vitaminas por poblaciones "occidentales" sin déficit vitamínicos no sólo sea ineficaz, sino que dé lugar a un cierto incremento del riesgo de enfermedad vascular. Por otra parte, estudios observacionales habían sugerido una menor tasa de fracturas con estatinas y vitaminas, tasas más altas de enfermedad pulmonar obstructiva crónica con concentraciones bajas de colesterol, y reducción de las tasas de cataratas y de demencia con estatinas y con vitaminas. Nada de esto ha sido confirmado por el HPS. El efecto sumatorio de dejar de fumar (que reduce el riesgo de IAM a la mitad), tratar la hipertensión arterial (una reducción de 10 mm Hg de la PAS puede reducir el riesgo de acontecimientos vasculares en un 25%), los antiagregantes plaquetarios (reducción relativa de 25%), los bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos (reducción relativa=25%), hipocolesterolemiantes (de 30%) e IECA (de 25%) se puede reducir la tasa en cuatro quintas partes (80%). Por ejemplo, dos intervenciones que reduzcan la tasa de acontecimientos en un 30%, aplicadas simultáneamente, reducirían el riesgo en un 50%, porque sería de  $1-(0,70 \times 0,70)$ . Termina diciendo lo siguiente: "Dado que más de un 80% de los casos de enfermedad cardiovascular ocurren en los países en desarrollo, una prioridad sería hacer que estas intervenciones sean asequibles, accesibles y convenientes (quizá con una combinación a dosis fijas). Si se asegura que los pacientes de todo el mundo recibirán estos tratamientos, se producirá un sustancial efecto clínico beneficioso y de salud pública.

<<editorial. Véanse también Heart Protection Study Collaborative Group-62966, y Heart Protection Study Collaborative Group-62967>>

5. **61203. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, for the LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002;359:995-1003.**

ANTECEDENTES: En pacientes con hipertensión, la reducción de la presión arterial (PA) alcanzada con bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos y diuréticos es la mejor intervención conocida para la prevención de la morbimortalidad cardiovascular. La hipertrofia ventricular izquierda (HVI) constituye un potente indicador independiente del riesgo de morbimortalidad cardiovascular. El objetivo de este ensayo fue conocer si el bloqueo selectivo de la angiotensina II mejora la HVI aparte de su efecto atribuible a la disminución de la PA y si, en consecuencia, reduce la morbimortalidad cardiovascular.

**MÉTODOS:** Se realizó un ensayo con doble enmascaramiento, de grupos paralelos, en 9.193 pacientes de 55-80 años con hipertensión esencial (PA en posición sentada de 160-200/95-115 mm Hg) e HVI identificada por ECG. Los pacientes fueron aleatorizados a tratamiento antihipertensivo basado en losartán una vez al día o en atenolol una vez al día durante un mínimo de 4 años, o bien hasta que 1.040 pacientes presentaran un acontecimiento cardiovascular de la variable primaria (muerte, infarto de miocardio -IAM- o ictus). Los tratamientos fueron comparados con análisis de regresión de Cox.

**RESULTADOS:** La PA disminuyó en 30,2/16,6 (DE=18,5/10,1) mm Hg en los tratados con losartán y en 29,1/16,8 mm Hg (DE=19,2/10,1) en los tratados con atenolol. La variable principal compuesta ocurrió en 508 tratados con losartán (23,8 por 1.000 años-paciente) y en 588 pacientes tratados con atenolol (27,9 por 1.000 años-paciente). El RR fue de 0,87 (IC95%, 0,77-0,98),  $p=0,021$ . Fallecieron de enfermedad cardiovascular 204 aleatorizados a losartán y 234 aleatorizados a atenolol [RR=0,89 (IC95%, 0,73-1,07),  $p=0,206$ ]; presentaron ictus mortal o no mortal 232 y 309 respectivamente [RR=0,75 (IC95%, 0,63-0,89),  $p=0,001$ ], y presentaron IAM mortal y no mortal 198 y 188 respectivamente [RR=1,07 (IC95%, 0,88-1,31),  $p=0,491$ ]. Entre los aleatorizados a losartán fueron menos frecuentes los nuevos diagnósticos de diabetes.

**INTERPRETACIÓN:** Con un efecto de magnitud similar sobre las cifras de presión arterial, el losartán previene más la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares que el atenolol; además es mejor tolerado. Parece ser que el losartán confiere un efecto beneficioso que va más allá del atribuible a la mera reducción de la PA.

<<Véanse también el editorial de Brunner y Gavras-61200, Lindholm et al-61204, Poole-Wilson y Lubsen-62947, Wiedermann-62948, Hamon-62949, Cruickshank-62950, Bloom-62951, Bursztyn-62952, Hjelmessaeth y Carlsson-62953, Cockcroft y Brown-62954, Montastruc et al-62955, Fuchs-62956, Dahlöf y Lindholm-62957, y Lindholm y Dahlöf-62958>>

**6. 61204. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de Faire G, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Aurup P, Edelman J, Snapinn S, for the LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002;359:1004-1010.**

**ANTECEDENTES:** No se conoce con claridad cuál es el antihipertensivo más adecuado para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes a la vez hipertensos y diabéticos. En análisis preespecificados en el protocolo inicial del ensayo, se compararon los efectos de losartán y atenolol sobre la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares en pacientes diabéticos.

**MÉTODOS:** Como parte del estudio LIFE, un ensayo clínico con doble enmascaramiento y de grupos paralelos, un grupo de 1.195 pacientes con diabetes, hipertensión y signos ECG de hipertrofia ventricular izquierda (HVI) fueron aleatorizados a tratamiento antihipertensivo basado en atenolol o bien tratamiento antihipertensivo basado en losartán. La edad media fue de 67 años (DE=7) y la presión arterial (PA) media fue de 177/96 mm Hg (DE=14/10) tras la fase de inclusión con placebo. El seguimiento fue por lo menos de 4 años de duración (media de 4,7 años, DE=1,1). Se aplicó un análisis de regresión de Cox en el que el riesgo cardiovascular según la ecuación de Framingham y los signos de HVI al ECG fueron covariables, para comparar el efecto de ambos fármacos sobre la variable compuesta de morbimortalidad cardiovascular (muerte cardiovascular, ictus o infarto de miocardio, IAM).

**RESULTADOS:** La PA media disminuyó a 146/79 mm Hg (DE=17/11) en los pacientes tratados con losartán, y a 148/79 mm Hg (DE=19/11) en los tratados con atenolol. La variable principal se registró en 103 aleatorizados a losartán (n=586) y 139 asignados a atenolol (n=609) [RR=0,76 (IC95%, 0,58-0,98),  $p=0,031$ ]. Fallecieron por causa cardiovascular 38 pacientes tratados con losartán y 61 tratados con atenolol [RR=0,63 (IC95%, 0,42-0,95),  $p=0,028$ ]. La mortalidad por todas las causas fue de 63 con losartán y 104 con atenolol [RR=0,61 (IC95%, 0,45-0,84),  $p=0,002$ ].

**INTERPRETACIÓN:** El losartán fue más eficaz que el atenolol para reducir la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares así como la mortalidad por todas las causas en pacientes con hipertensión, diabetes e HVI. El losartán parece producir este efecto beneficioso no sólo a través de una reducción de la PA.

<<Véanse también el editorial de Brunner y Gavras-61200, Dahlöf et al-61203, Poole-Wilson y Lubsen-62947, Wiedermann-62948, Hamon-62949, Cruickshank-62950, Bloom-62951, Bursztyn-62952, Hjelmesaeth y Carlsson-62953, Cockcroft y Brown-62954, Montastruc et al-62955, Fuchs-62956, Dahlöf y Lindholm-62957, y Lindholm y Dahlöf-62958>>

**7. 62949. Hamon M. Losartan for cardiovascular disease in patients with and without diabetes in the LIFE study. Lancet 2002;359:2199-2200.**

La reducción del riesgo absoluto en un 2% (y del relativo en un 13%) de la variable compuesta en el ensayo LIFE se mantuvo tras ajustar por diferencias en los efectos de ambos fármacos sobre la presión arterial (PA) y sobre la hipertrofia ventricular izquierda (HVI), lo que sugiere un efecto protector específico del losartán. Sin embargo, la mortalidad cardiovascular no fue diferente, y en los pacientes que recibieron losartán se observó un ligero incremento no significativo de la tasa de infarto de miocardio (IAM). Se cree que el efecto cardioprotector de los bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos se debe en parte a una reducción del consumo miocárdico de oxígeno y a una disminución del riesgo de arritmia mortal. En la práctica clínica, una frecuencia cardíaca de menos de 60 en reposo y menos de 120 con ejercicio se considera un buen indicador de bloqueo  $\beta$ -adrenérgico efectivo. En el ensayo LIFE la frecuencia cardíaca disminuyó más entre los aleatorizados a atenolol que entre los aleatorizados a losartán, pero la frecuencia cardíaca media entre los aleatorizados a atenolol se mantuvo en unos 66 por min. Por lo tanto, el grupo aleatorizado a atenolol no fue tratado según las recomendaciones cardiológicas actuales. El ensayo demuestra que el losartán es mejor tolerado que el atenolol, lo que probablemente explique la dificultad en alcanzar una frecuencia cardíaca lenta.

<<c. Véanse también Dahlöf et al-61203, Lindholm et al-61204, Poole-Wilson y Lubsen-62947, Wiedermann-62948, Cruickshank-62950, Bloom-62951, Bursztyn-62952, Hjelmesaeth y Carlsson-62953, Cockcroft y Brown-62954, Montastruc et al-62955, Fuchs-62956, Dahlöf y Lindholm-62957, y Lindholm y Dahlöf-62958>>

**8. 62954. Cockcroft JR, Brown MJ. Losartan for cardiovascular disease in patients with and without diabetes in the LIFE study. Lancet 2002;359:2202.**

El autor duda del valor de los bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos como antihipertensivos, y más del atenolol. Se duda de que prevengan el ictus. En segundo lugar, la hipertrofia ventricular izquierda y el ictus son medidas del grado de control de la presión arterial (PA), sobre todo a lo largo de las 24 h. Por lo tanto, la PA durante las 24 h probablemente fue diferente en más que el 1,7 mm Hg observado en la medición convencional, notificado en los resultados del ensayo LIFE. En tercer lugar, parece que el efecto más beneficioso de losartán se limitó a los pacientes diabéticos, pues no se observan diferencias cuando estos son sustraídos del total de participantes.

<<c. Véanse también Dahlöf et al-61203, Lindholm et al-61204, Poole-Wilson y Lubsen-62947, Hamon-62949, Cruickshank-62950, Bloom-62951, Bursztyn-62952, Hjelmesaeth y Carlsson-62953, Cockcroft y Brown-62954, Montastruc et al-62955, Fuchs-62956, Dahlöf y Lindholm-62957, y Lindholm y Dahlöf-62958>>

**9. 62956. Fuchs FD. Losartan for cardiovascular disease in patients with and without diabetes in the LIFE study. Lancet 2002;359:2203.**

Muchos pueden interpretar que el ensayo LIFE demuestra que el losartán y otros antagonistas de la angiotensina constituyen opciones válidas para la prevención cardiovascular en pacientes con hipertensión. No obstante, desgraciadamente el atenolol no fue la mejor elección posible para el grupo de control. A pesar de que es eficaz para la prevención secundaria de la cardiopatía isquémica, y de que disminuye la presión arterial, el atenolol no debería ser considerado antihipertensivo de primera elección. Los reanálisis de ensayos clínicos muestran que los diuréticos a dosis bajas son claramente superiores a los bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos para la prevención de la cardiopatía isquémica. Mientras se esperan los resultados del ensayo ALLHAT, los diuréticos siguen siendo la primera opción para el tratamiento de la hipertensión; el losartán es

claramente una opción preferible al atenolol para añadir como segunda opción al diurético, en pacientes de edad avanzada.

<<c. Véanse también Dahlöf et al-61203, Lindholm et al-61204, Poole-Wilson y Lubsen-62947, Hamon-62949, Cruickshank-62950, Bloom-62951, Bursztyn-62952, Hjelmessaeth y Carlsson-62953, Cockcroft y Brown-62954, Montastruc et al-62955, Fuchs-62956, Dahlöf y Lindholm-62957, y Lindholm y Dahlöf-62958>>

**10. 62950. Cruickshank JM. Losartan for cardiovascular disease in patients with and without diabetes in the LIFE study. Lancet 2002;359:2200-2201.**

El autor presenta una tabla en la que se resumen los principales ensayos clínicos con variables duras en los que los bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos ( $B\beta A$ ) han sido evaluados (favorables a los  $B\beta A$ : IPPPSH con tratamiento que incluyera oxprenolol o no, MRC con propranolol, bendrofluacida o placebo, UKPDS sobre diabetes de tipo II de atenolol o captopril; desfavorables a los  $B\beta A$ : HEP (atenolol con o sin diurético comparado con no tratamiento; MRC en edad avanzada de atenolol, diuréticos o placebo, y LIFE). Los estudios que favorecieron los  $B\beta A$  fueron realizados en poblaciones de 50-55 años de edad media con sistemas vasculares adaptables (presión de pulso media de 59-65 mm Hg). Por el contrario, los ensayos generalmente desfavorables, entre ellos el LIFE, fueron realizados en pacientes hipertensos de edad avanzada (media de unos 70 años) y sistemas vasculares rígidos y no adaptables (presión media del pulso de 76-97 mm Hg). También hay datos que indican que las respuestas adrenérgicas  $\beta$  cardíacas disminuyen con la edad, lo que determina que los  $B\beta A$  sean un tratamiento más adecuado para hipertensos de menos de 60 a 65 años. En los pacientes más jóvenes los  $B\beta A$  reducen la HVI. Del mismo modo que el bloqueo adrenérgico  $\beta_1$  confiere protección cardíaca y vascular porque inhibe la acción corrosiva de la estimulación  $\beta_1$  crónica sobre los sistemas macrovascular y microvascular en situaciones de isquemia miocárdica aguda y crónica, insuficiencia cardíaca y algunas arritmias potencialmente mortales, el bloqueo  $\beta_1$  favorecerá a los pacientes hipertensos más jóvenes, diabéticos y no diabéticos, en los que el receptor  $\beta_1$  es plenamente operativo, la actividad simpática está potenciada y el sistema vascular es adaptable.

<<c. Véanse también Dahlöf et al-61203, Lindholm et al-61204, Poole-Wilson y Lubsen-62947, Wiedermann-62948, Cruickshank-62950, Bloom-62951, Bursztyn-62952, Hjelmessaeth y Carlsson-62953, Cockcroft y Brown-62954, Montastruc et al-62955, Fuchs-62956, Dahlöf y Lindholm-62957, y Lindholm y Dahlöf-62958>>

**11. 62951. Bloom JM. Losartan for cardiovascular disease in patients with and without diabetes in the LIFE study. Lancet 2002;359:2201.**

El autor pone en duda los resultados del ensayo LIFE y su interpretación, porque hubo puntuaciones de Framingham más elevadas, más fumadores, mayor prevalencia de fibrilación auricular, peor control inicial de la diabetes (que necesitó más medicamentos) y mayor prevalencia de hipertensión sistólica aislada entre los pacientes aleatorizados a atenolol.

<<c. Véanse también Dahlöf et al-61203, Lindholm et al-61204, Poole-Wilson y Lubsen-62947, Wiedermann-62948, Cruickshank-62950, Bloom-62951, Bursztyn-62952, Hjelmessaeth y Carlsson-62953, Cockcroft y Brown-62954, Montastruc et al-62955, Fuchs-62956, Dahlöf y Lindholm-62957, y Lindholm y Dahlöf-62958>>

**12. 62952. Bursztyn M. Losartan for cardiovascular disease in patients with and without diabetes in the LIFE study. Lancet 2002;359:2201.**

Aunque el ensayo LIFE parece bien diseñado, hay una cuestión preocupante: entre los pacientes no diabéticos la reducción de casi un 15% en la variable primaria se debe sólo a la reducción de un 24% en la incidencia de ictus, pero entre los pacientes diabéticos la reducción de un 24% en la variable primaria se debe sobre todo a la reducción de la mortalidad cardiovascular y la mortalidad total; la reducción de la incidencia de ictus no fue significativa, pero las tasas de ictus fueron por lo

menos 1,5 a 1,8 veces mayores entre los pacientes diabéticos, comparados con los no diabéticos. Concluye que los resultados pudieran ser debidos al azar.

<<c. Véanse también Dahlöf et al-61203, Lindholm et al-61204, Poole-Wilson y Lubsen-62947, Wiedermann-62948, Cruickshank-62950, Bloom-62951, Bursztyn-62952, Hjelmessaeth y Carlsson-62953, Cockcroft y Brown-62954, Montastruc et al-62955, Fuchs-62956, Dahlöf y Lindholm-62957, y Lindholm y Dahlöf-62958>>

**13. 62955. Montastruc JL, Pathak A, Lapeyre-Mestre M. Losartan for cardiovascular disease in patients with and without diabetes in the LIFE study. Lancet 2002;359:2202.**

Las conclusiones de los autores del ensayo LIFE se deben considerar con cautela, porque las únicas diferencias significativas se refieren a los ictus. Además, no se registraron diferencias en la mortalidad total o cardiovascular. Sólo un 11% de los aleatorizados a losartán tomaron losartán solo y la mayoría tomaron también hidroclorotiacida; necesitamos saber cuáles fueron los resultados en estos pacientes tratados sólo con losartán.

<<c. Véanse también Dahlöf et al-61203, Lindholm et al-61204, Poole-Wilson y Lubsen-62947, Hamon-62949, Cruickshank-62950, Bloom-62951, Bursztyn-62952, Hjelmessaeth y Carlsson-62953, Cockcroft y Brown-62954, Montastruc et al-62955, Fuchs-62956, Dahlöf y Lindholm-62957, y Lindholm y Dahlöf-62958>>

**14. 63638. Vandembroucke JP. Was the LIFE trial independent? Lancet 2002;360:1171.**

Dos semanas después de la publicación del ensayo LIFE, el autor, holandés, recibió una carta con membrete de la Universidad de Goteborg firmada por Dahlöf, con dirección en holandés y texto en inglés, de tono triunfalista, no compatible con el contenido del artículo publicado, en el que se decía que el estudio había sido independiente y apoyado por una beca de investigación. El autor solicita una "investigación" sobre los conflictos de intereses de los autores.

<<c.Véanse también Van Brabant-63639 y Dahlöf-63640>>

**15. 63639. Van Brabant H. Was the LIFE trial independent? Lancet 2002;360:1171.**

Otro autor, este belga, que recibió una bonita carta con sello de Suecia, con membrete de la Universidad de Goteborg y firmada por Dahlöf, "para compartir noticias excitantes" y recordarme los resultados del ensayo LIFE. Con un par de llamadas telefónicas se enteró de que otros cardiólogos estaban recibiendo la misma carta. El autor se pregunta si Dahlöf se la envió a todos los cardiólogos europeos o incluso del mundo.

<<c.Véanse también Vandembroucke-63638 y Dahlöf-63640>>

**16. 63640. Dahlöf B. Was the LIFE trial independent? Author's reply. Lancet 2002;360:1171.**

"Confirmando que el ensayo LIFE fue un estudio iniciado por los investigadores, financiado por una beca ilimitada de Merck, realizado por un comité directivo independiente en el que Merck sólo participó con un miembro sin derecho a voto, y que los análisis fueron validados fuera de la compañía... La carta a la que se refieren Vandembroucke y Van Brabant no fue escrita para distribución masiva y Merck envió una copia sin identificar adecuadamente que era la compañía la que la enviaba, sin mi consentimiento. No se dio ninguna compensación por ello a la Universidad de Goteborg ni a mí mismo, pero ambos hemos recibido excusas de Merck por su error".

<<c.Véanse también Vandembroucke-63638 y Van Brabant-63639>>

**17. 62387. Fogari R, Preti P, Derosa G, Marasi G, Zoppi A, Rinaldi A, Mugellini A. Effect of antihypertensive treatment with valsartan or atenolol on sexual activity and plasma testosterone in hypertensive men. Eur J Clin Pharmacol 2002;58:177-180.**

**OBJETIVOS:** Comparar los efectos de valsartán y atenolol sobre la actividad sexual y las concentraciones plasmáticas de testosterona en hombres hipertensos de reciente diagnóstico que no hayan recibido tratamiento previo.

**MÉTODO:** Ensayo clínico con 110 pacientes entre 40 y 49 años que fueron aleatorizados a 80 mg al día de valsartán o 50 mg de atenolol durante 16 semanas. En los pacientes que no respondieron estas dosis se aumentaron al doble al cabo de 8 semanas. Se midieron la presión arterial y las concentraciones plasmáticas de atenolol a las 8 y 16 semanas, y se pasó un cuestionario sobre la actividad sexual (número de coitos al mes) de los pacientes.

**RESULTADOS:** Aunque las cifras tensionales fueron similares en los dos grupos, el atenolol redujo de manera significativa la actividad sexual respecto a placebo (6 frente a 4,2 actos sexuales al mes,  $p < 0,01$ ). En cambio el valsartán no se diferenció de manera significativa de placebo aunque se observó una tendencia al aumento (5,8 frente a 7,4,  $p = 0,058$ ), mientras que sí mostró diferencias frente a atenolol ( $p < 0,05$ ). El atenolol también redujo las concentraciones de testosterona de manera significativa.

**CONCLUSIÓN:** Según los autores, estos resultados sugieren que el atenolol induce un empeoramiento de la actividad sexual y una disminución de las cifras de testosterona, mientras que el valsartán no tiene estos efectos. (Resulta curioso, ahora que el atenolol no interesa ni por precio ni por patente).

18. **64134. Wright JT, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, Cheek DA, Douglas-Baltimore JG, Gassman J, Glasscock R, Hebert L, Jamerson K, Lewis J, Phillips RA, Toto RD, Middleton JP, Rostand SG, for the African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease. Results from the AASK trial. JAMA 2002;288:2421-2431.**

Con el objetivo de comparar los efectos de alcanzar dos cifras de presión arterial y tres grupos de fármacos antihipertensivos, se realizó un ensayo clínico aleatorizado de diseño factorial  $3 \times 2$ . Se incluyeron 1.094 afroamericanos de 18 a 70 años con nefropatía hipertensiva (con filtrado glomerular de 20 a 65 ml/min por  $1,73 \text{ m}^2$ ) seguidos durante 3 a 6,4 años. Los pacientes fueron distribuidos de manera aleatoria a uno de dos objetivos de presión arterial media, 102-107 mm Hg ( $n=554$ ) o  $\leq 92$  mm Hg ( $n=540$ ), y a un tratamiento inicial con un bloqueador  $\beta$ -adrenérgico (metoprolol, 50-200 mg al día;  $n=441$ ), un IECA (ramipril, 2,5-10 mg al día;  $n=436$ ), o una dihidropiridina (amlodipina, 5-10 mg al día;  $n=217$ ).

A los 4 años, la reducción media del filtrado glomerular respecto el basal no varió de manera significativa entre el grupo de menor reducción de la presión arterial y el de mayor reducción. Tampoco hubo diferencias entre ambos grupos en la variable clínica compuesta por disminución del filtrado glomerular de un 50% o más, nefropatía terminal o muerte. No hubo diferencias significativas entre los distintos grupos de antihipertensivos en la reducción del filtrado glomerular, pero el grupo tratado con ramipril presentó una reducción en la variable clínica combinada de un 22% (IC95%, 1-38%;  $p=0,04$ ) y un 38% (IC95%, 14-56%,  $p=0,004$ ) respecto a los tratados con metoprolol y amlodipina, respectivamente.

Los autores concluyen que una mayor reducción de la presión arterial no retrasa más la progresión de la nefrosclerosis hipertensiva que una menor reducción, aunque los IECA parecen ser más eficaces que los bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos o las dihidropiridinas. (Obsérvese que el intervalo de confianza tiene un límite inferior de 1%).

<<Véase también Alderman-63137>>

19. **63244. Dickstein K, Kjekshus J, and the OPTIMAAL Steering Committee for the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Lancet 2002;360:752-760.**

**ANTECEDENTES:** En pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) y síntomas de insuficiencia cardíaca (ICC) o disfunción ventricular (DV), los IECA atenúan los efectos perjudiciales de la angiotensina II, y mejoran la supervivencia y reducen la mortalidad. El antagonismo selectivo de los

receptores 1 de la angiotensina constituye una estrategia alternativa a la inhibición del sistema renina-angiotensina. Los autores realizaron un ensayo clínico multicéntrico para probar la hipótesis de que el antagonista de la angiotensina II losartán es superior o no inferior al IECA captopril para disminuir la mortalidad por todas las causas en pacientes de riesgo elevado que han sufrido un IAM.

**MÉTODOS:** Participaron, en siete países europeos, 5.477 pacientes de 50 años o más (edad media de 67,4 años, DE=9,8) con IAM confirmado e ICC durante la fase aguda de un primer episodio de IAM anterior con onda Q o reinfarto. Fueron aleatorizados a una dosis objetivo de losartán de 50 mg una vez al día, o una dosis objetivo de captopril de 50 mg tres veces al día, según la tolerancia. La variable principal fue la mortalidad por todas las causas, y el análisis por intención de tratar.

**RESULTADOS:** Se registraron 946 muertes durante un seguimiento medio de 2,7 (0,9) años: 499 (18%) en el grupo aleatorizado a losartán, y 447 (16%) en el aleatorizado a captopril, RR=1,3 (IC95%, 0,99-1,28, p=0,07). Los resultados relativos a las variables secundarias y terciarias fueron los siguientes: muerte súbita cardiogénica o resucitación de paro cardíaco, 239 (9%) frente a 203 (7%), RR=1,19 (IC95%, 0,98-1,43), p=0,07; e IAM mortal o no mortal, 384 (14%) frente a 379 (14%), RR=1,03 (IC95%, 0,89-1,18), p=0,72. Las tasas de ingreso hospitalario por todas las causas fueron 1.806 (66%) frente a 1.774 (65%), RR=1,03 (IC95%, 0,97-1,10), p=0,37. La tolerabilidad de losartán fue significativamente mejor que la de captopril, y con el primero hubo menos pacientes que dejaran la medicación de estudio [458 (17%) frente a 624 (23%), RR=0,70 (IC95%, 0,62-0,79), p<0,0001].

**INTERPRETACIÓN:** Puesto que se registró una diferencia no significativa en la mortalidad total en favor de captopril, los IECA deben seguir siendo de primera elección en pacientes que han sufrido un IAM con complicaciones (se refiere mayormente a la ICC). En estos pacientes el losartán no puede ser recomendado de manera generalizada. Sin embargo, fue mejor tolerado que el captopril, y se asoció a una tasa significativamente menor de abandonos. Aunque la posible utilidad de losartán en pacientes que no toleran los IECA no ha sido definida con claridad, se puede considerar su uso en estos pacientes.

<<Véanse también Gayet-64352, Martínez-Sellés-64353, Dickstein y Kjekshus-64354, Fournier et al-64355, Chowdhary y Townend-64356, y Hamon y Filippi-Codaccioni-64357>>

**20. 64136. van Walraven C, Hart RG, Singer DE, Laupacis A, Connolly S, Petersen P, Koudstaal PJ, Chang Y, Hellemons B. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation. An individual patient meta-analysis. JAMA 2002;288:2441-2448.**

**OBJETIVO:** Comparar el riesgo de acontecimientos cardiovasculares y hemorrágicos en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) tratados con anticoagulantes orales (AO) o ácido acetilsalicílico (AAS) a partir del análisis acumulado de los datos de 6 ensayos clínicos.

**MÉTODOS:** Se incluyeron 4.052 pacientes aleatorizados a dosis terapéuticas de AO o AAS con o sin dosis bajas de AO. Las variables principales fueron ictus isquémico o hemorrágico, otros acontecimientos cardiovasculares, muerte por cualquier causa, y acontecimientos hemorrágicos. Se calcularon las tasas de incidencia por persona y año para poder efectuar comparaciones crudas. La eficacia relativa se determinó usando un modelo proporcional de riesgo estratificado por estudio. Las variaciones relativas del efecto anticoagulante según factores de riesgo se determinó en términos de interacción. Todos los análisis fueron por intención de tratar.

**RESULTADOS:** No hubo heterogeneidad entre ensayos respecto a la eficacia del tratamiento anticoagulante frente a AAS para ninguna variable. Los pacientes tratados con AO mostraron un riesgo menor de sufrir un AVC (2,4 frente a 4,5 acontecimientos por 100 pacientes-año; RR=0,55; IC95% 0,43-0,71), ictus isquémico (RR=0,48; IC95% 0,37-0,63), o acontecimientos cardiovasculares (RR=0,71; IC95% 0,59-0,85); pero mostraron un mayor riesgo de sangrado (2,2 frente a 1,3 acontecimientos; RR=1,71; IC95% 1,21-2,41). La reducción de ictus isquémico fue similar en pacientes con fibrilación auricular paroxística (1,5 frente a 4,7 acontecimientos por 100 pacientes-año; RR=0,32; IC95% 0,16-0,61; p<0,001). Tratar a 1.000 pacientes durante un año con AO en lugar de AAS puede prevenir 23 ictus isquémicos a expensas de 9 sangrados. Aunque la supervivencia global no fue significativamente diferente, se observó una tendencia favorable a los AO a los 3 años de iniciado el tratamiento.

**CONCLUSIONES:** Comparado con AAS, los AO disminuyen de forma significativa el riesgo de AVC, AVC isquémico, y otros acontecimientos cardiovasculares en pacientes con FANV crónica o

paroxística, a pesar de que el riesgo de hemorragia aumenta ligeramente. La relación beneficio/riesgo varía según el grupo de riesgo.

**21. 62966. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002;360:7-22.**

Artículo de 16 páginas que describe un gran ensayo clínico de orientación pragmática, referente a una intervención cara, pero no protegida ya por patente.

**ANTECEDENTES:** En las poblaciones "occidentales", las concentraciones más bajas de colesterol LDL se asocian a un menor riesgo cardiovascular. Por lo tanto, en estas poblaciones la disminución del colesterol LDL podría reducir el desarrollo de enfermedad cardiovascular, en gran parte independientemente de las concentraciones iniciales de colesterol.

**MÉTODOS:** 20.536 adultos británicos de 40 a 80 años con cardiopatía isquémica (CI), otra patología oclusiva arterial o diabetes, fueron aleatorizados a recibir 40 mg de simvastatina al día (cumplimiento medio de 85%), o placebo (uso medio de estatinas no previsto en el estudio de 17%). Los análisis presentados corresponden a primer acontecimiento de diversos tipos, y se comparan todos los pacientes aleatorizados a simvastatina con todos los aleatorizados a placebo. Estas comparaciones "por intención de tratar" evalúan alrededor de dos tercios de los efectos (85% menos 17%) resultantes de tomar una estatina durante el período previsto de tratamiento (5 años), que dio lugar a una diferencia media de la concentración de colesterol LDL de 1,0 mmol/litro (alrededor de dos tercios del efecto del uso real de 40 mg de simvastatina al día). Las variables principales fueron mortalidad (para los análisis globales) y acontecimientos vasculares mortales y no mortales, más evaluaciones secundarias de incidencia de cáncer y otra morbilidad.

**RESULTADOS:** La mortalidad global se redujo de manera significativa: 1.507 muertes (14,7%) entre los 10.269 aleatorizados a placebo, por 1.328 (12,9%) entre los aleatorizados a simvastatina ( $p=0,0003$ ), debido a una reducción proporcional sustancial y significativa (de 18%,  $DE=5$ ) de la mortalidad coronaria, que fue, respectivamente, de 707 (6,9%) y 587 (5,7%) ( $p=0,0005$ ), a una reducción marginalmente significativa de otras causas de muerte vascular, que fueron 230 (2,2%) y 194 (1,9%) ( $p=0,07$ ) respectivamente, y a una reducción no significativa de la mortalidad no cardiovascular, que fue de 570 (5,6%) y 547 (5,3%) ( $p=0,4$ ). Se registraron reducciones muy significativas de alrededor de una cuarta parte en la tasa de primeros acontecimientos de IAM no mortal o muerte por CI de 1.212 (11,8%) a 898 (8,7%),  $p<0,0001$ , de ictus mortal o no mortal de 585 (5,7%) a 444 (4,3%),  $p<0,0001$ , y de revascularizaciones coronarias o no coronarias de 1.205 (11,7%) a 939 (9,1%),  $p<0,0001$ . Para la primera aparición de cualquiera de estos acontecimientos vasculares mayores se observó una reducción de 24% ( $DE=3$ ;  $IC95\%$ , 19%-28%) en la tasa de acontecimientos, de 2.585 (25,2%) a 2.033 (19,8%) individuos afectados ( $p<0,0001$ ). Durante el primer año estas reducciones no fueron significativas, pero a partir de entonces fueron altamente significativas en cada año. La reducción proporcional de la tasa de acontecimientos fue similar (y significativa) en cada subcategoría de participantes (sin CI pero con ictus o arteriopatía periférica o diabetes; hombres o mujeres; más o menos de 70 años y, más notable, con colesterol LDL inicial de menos de 3,0 mmol/litro, o con colesterol total de menos de 5,0 mmol/litro (193 mg/100 ml). El efecto beneficioso de la simvastatina fue adicional al de otros tratamientos cardioprotectores. Con esta pauta el exceso anual de riesgo de miopatía fue de alrededor de 0,01%. No se observaron efectos adversos significativos sobre la incidencia de cáncer ni sobre los ingresos hospitalarios por otras causas no vasculares.

**INTERPRETACIÓN:** Añadir simvastatina a los tratamientos que ya toma el paciente produce un efecto beneficioso adicional sustancial en una amplia variedad de pacientes de riesgo elevado, que es independiente de la concentración inicial de colesterol, y con un buen perfil de seguridad. La aleatorización a 40 mg al día de simvastatina redujo las tasas de IAM, ictus y revascularización en alrededor de una cuarta parte. Tras considerar y corregir por la no observancia, el uso real de este tratamiento reduciría probablemente estas tasas en una tercera parte. Por lo tanto, entre los muchos tipos de pacientes de riesgo elevado estudiados, 5 años de tratamiento con simvastatina evitarían que alrededor de 70 a 100 individuos por cada 1.000 sufrieran por lo menos uno de estos acontecimientos vasculares mayores (y un tratamiento más prolongado debería producir un efecto beneficioso todavía mayor). La cuantía del efecto beneficioso observado al cabo de 5 años

depende sobre todo del riesgo global de cada paciente, más que solamente de su concentración de colesterol.

Dado que algunos estudios observacionales habían sugerido que la disminución del colesterol podría frenar la disminución de la función cognitiva, este efecto fue evaluado mediante un cuestionario validado, aplicado por teléfono o en las visitas de seguimiento; no se observaron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en el porcentaje de los pacientes con afectación cognitiva según estos criterios. Estudios observacionales también habían sugerido que los niveles bajos de colesterol se asociarían a un incremento de la mortalidad por enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); tampoco se observaron diferencias en esta variable. Tampoco se observaron diferencias en las tasas de fracturas, para cuya prevención estudios observacionales también habían sugerido que las estatinas serían eficaces.

En relación con el efecto aditivo de la simvastatina con el de otros tratamientos, en la figura 8 se presentan datos que sugieren, aunque sin diferencias estadísticamente significativas, que el efecto de la simvastatina fue incluso algo mayor entre los que tomaban ácido acetilsalicílico y/o bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos, comparados con los que no los tomaban; con los IECA se observa una relación contraria: el efecto beneficioso de la simvastatina pareció ser mayor entre los que no tomaban IECA.

<<Véanse también el editorial de Yusuf-62963, y Heart Protection Study Collaborative Group-62967>>

## **22. 62967. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002;360:23-33.**

**ANTECEDENTES:** Se ha sugerido que el incremento de la ingesta de varias vitaminas antioxidantes reduce las tasas de incidencia de enfermedad vascular, cáncer y otras enfermedades.

**MÉTODOS:** 20.536 adultos británicos de 40 a 80 años con cardiopatía isquémica (CI), otra enfermedad oclusiva arterial o diabetes fueron aleatorizados a recibir un suplemento de vitaminas antioxidantes (600 mg de vitamina E, 250 mg de vitamina C y 20 mg de  $\beta$ -caroteno al día) o placebo. Se realizaron comparaciones por intención de tratar de todos los participantes aleatorizados a vitaminas comparados con todos los aleatorizados a placebo. En cada grupo de tratamiento una media de 83% de los participantes cumplió con el tratamiento planificado durante los 5 años previstos. La aleatorización a esta pauta de vitaminas dio lugar a un incremento de alrededor del doble de las concentraciones plasmáticas de alfa-tocoferol, de alrededor de un tercio de las de ácido ascórbico, y de cuatro veces de la de  $\beta$ -caroteno. Las variables principales fueron acontecimientos coronarios mayores (para los análisis globales) y acontecimientos vasculares mortales o no mortales (para los análisis por subcategorías), con evaluaciones secundarias sobre cáncer y otras enfermedades.

**RESULTADOS:** No se registraron diferencias significativas en la mortalidad por todas las causas, que fue de 1.389 (13,5%) entre los aleatorizados a placebo y de 1.446 (14,1%) entre los aleatorizados a vitaminas. Tampoco se registraron diferencias en la mortalidad cardiovascular, que fue, respectivamente, de 840 (8,2%) y 878 (8,6%), ni en la mortalidad no vascular, que fue, respectivamente, de 549 (5,3%) y 568 (5,5%). Tampoco se registraron diferencias singificativas en los números de participantes que presentaron IAM no mortal o muerte por cardiopatía isquémica, que fueron, respectivamente, 1.047 (10,2%) y 1.063 (10,4%), ni en las incidencias de ictus no mortal o mortal, que fueron 518 (5,0%) y 511 (5,0%), ni tampoco en las tasas de revascularización coronaria o no, que fueron, respectivamente, de 1.086 (10,6%) y 1.058 (10,3%). No se registraron diferencias en las tasas de primera aparición de cualquiera de estos "acontecimientos vasculares mayores", que fueron, respectivamente, de 2.312 (22,5%) y 2.306 (22,5%), ni tampoco en las subcategorías consideradas. No se registraron tampoco diferencias significativas en la incidencia de cáncer ni en la tasa de ingresos hospitalarios por otras causas no vasculares.

**INTERPRETACIÓN:** Entre los individuos de riesgo elevado estudiados, estas vitaminas antioxidantes parecieron seguras. No obstante, aunque dieron lugar a incrementos sustanciales de las concentraciones de vitaminas en sangre, no produjeron ninguna reducción significativa de la mortalidad en 5 años ni de la incidencia de cualquier tipo de enfermedad vascular, cáncer u otras enfermedades importantes.

<<Véanse también el editorial de Yusuf-62963, y Heart Protection Study Collaborative Group-62966>>

23. **64485. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). JAMA 2002;288:2998-3007.**

**OBJETIVO:** Determinar la eficacia de la pravastatina frente al tratamiento habitual para reducir la mortalidad de cualquier causa en pacientes de edad avanzada con hipercolesterolemia moderada, hipertensión (HTA) y con un factor de riesgo coronario adicional.

**MÉTODO:** Ensayo clínico no ciego en una subpoblación de los pacientes incluidos en el ensayo ALLHAT, entre 1994 y 2002. Se seleccionaron 10.355 pacientes de 55 años o más, con cifras de LDL-C de entre 120 y 189 mg/dl [100 y 129 mg/dl si ya tenían cardiopatía isquémica (CI) conocida] y unos triglicéridos inferiores a 350 mg/dl. Los pacientes fueron aleatorizados a 40 mg al día de pravastatina (n=5.170) o tratamiento habitual (n=5.185). La variable principal fue mortalidad de cualquier causa, con un seguimiento de 8 años. Como variables secundarias se incluyeron IAM no mortal, o acontecimiento coronario mortal, mortalidad de causa específica, o cáncer.

**RESULTADOS:** El seguimiento medio fue de 4,8 años. Las cifras medias de colesterol fueron de 224 mg/dl, LDL-C 146 mg/dl, HDL 48 mg/dl, y triglicéridos 152 mg/dl. La edad media fue de 66 años, un 49% eran mujeres, un 38% eran de raza negra, y un 23% de raza hispana; un 14% tenían historia de CI, y un 35% eran diabéticos. Durante el ensayo, un 32% de los pacientes con CI y un 29% de los pacientes sin CI, asignados al tratamiento habitual, iniciaron tratamiento con pravastatina. Al cabo de 4 años, las cifras de colesterol se habían reducido en un 17% en el grupo pravastatina frente a un 8% en el grupo de referencia; entre la muestra de pacientes con cifras de LDL-C conocidas, éstas se redujeron en un 28% con pravastatina, y en un 11% con el tratamiento de referencia. La mortalidad global fue similar en ambos grupos (RR=0,99; IC95%, 0,89-1,11; p=0,88), con unas tasas de mortalidad a los 6 años de 14,9% para pravastatina frente a 15,3% para el tratamiento de referencia. Las tasas de acontecimientos coronarios no fueron diferentes entre grupos (RR=0,91; IC95%, 0,79-1,04; p=0,16), con una tasa a los 6 años de 9,3% para pravastatina y 10,4% para el tratamiento de referencia.

**CONCLUSIONES:** Pravastatina no reduce de forma significativa la mortalidad por cualquier causa ni los acontecimientos coronarios, en comparación con el tratamiento habitual, en pacientes de edad avanzada con HTA bien controlada y una elevación moderada de las cifras de LDL-C. Según los autores, estos resultados pueden ser debidos a que en este estudio el grupo asignado a tratamiento habitual presentó unas reducciones de colesterol total de un 8% y de LDL-C de un 11%, a diferencia de las reducciones de menor cuantía observadas en ensayos previos.

<<Véanse también "The ALLHAT Officers and Coordinators".-64484, y los editorial de Appel-64486, y Pasternak-64487>>

24. **64157. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen ELEM, Buckley BM, Cobbe SM, Ford I, Gaw A, Hyland M, Jukema JW, Kamper AM, Macfarlane PW, Meinders AE, Norrie J, Packard CJ, Perry IJ, Stott DJ, Sweeney BJ, Twomey C, Westendorp RGJ, on behalf of the PROSPER study group. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. Lancet 2002;360:1623-1630.**

**ANTECEDENTES:** Aunque en individuos de edad mediana las estatinas reducen la mortalidad coronaria y la morbimortalidad vascular cerebral, su eficacia y seguridad en pacientes de edad avanzada no han sido establecidas de manera definida. El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto beneficioso del tratamiento con pravastatina en una cohorte de hombres y mujeres de edad avanzada con enfermedad cardiovascular o ictus o elevado riesgo de ellos.

**MÉTODOS:** Se realizó un ensayo clínico controlado en el que 5.804 pacientes (2.804 hombres) de 70-82 años con historia de enfermedad vascular o alto riesgo de ella, a pravastatina (40 mg al día, n=2.891) o placebo (n=2.913). Las concentraciones iniciales de colesterol fueron de 4,0 mmol/l a 9,0 mmol/l. El seguimiento medio fue de 3,2 años y la variable primaria fue una compuesta de

muerte de origen coronario, infarto de miocardio (IAM) no mortal, e ictus mortal o no. El análisis fue por intención de tratar.

**RESULTADOS:** La pravastatina dio lugar a una disminución de la concentración de colesterol de un 34%, y redujo la variable primaria a 408 acontecimientos, comparados con 473 con placebo [riesgo relativo de 0,85 (IC95%, 0,74-0,97),  $p=0,014$ ]. También se registró una reducción de la tasa de mortalidad coronaria + IAM no mortal [RR=0,81 (IC95%, 0,69-0,94),  $p=0,006$ ]. El riesgo de ictus no se modificó [RR=1,03 (IC95%, 0,81-1,31),  $p=0,8$ ], pero el riesgo de crisis isquémicas transitorias fue de 0,75 (IC95%, 0,55-1,00),  $p=0,051$ . Los diagnósticos de cáncer fueron más frecuentes en el grupo tratado con pravastatina [RR=1,25 (IC95%, 1,04-1,51),  $p=0,020$ ]. La incorporación de este resultado a un metanálisis de todos los ensayos con pravastatina y estatinas no mostró un incremento global de la incidencia de cáncer. La mortalidad por cardiopatía isquémica se redujo en un 24% ( $p=0,043$ ) en el grupo aleatorizado a pravastatina. La pravastatina no tuvo ningún efecto significativo sobre la función cognitiva ni sobre la incapacidad.

**INTERPRETACIÓN:** La pravastatina administrada durante 3 años redujo el riesgo de cardiopatía isquémica en pacientes de edad avanzada. Los resultados del ensayo PROSPER permiten por lo tanto ampliar a las personas de edad avanzada la estrategia terapéutica actualmente utilizada en personas de edad mediana.

[Los participantes fueron de Escocia, Irlanda y Países Bajos, de modo que no pueden considerarse representativos de la población mediterránea.

La incidencia de efectos adversos notificados fue similar en ambos grupos; no hubo casos de rabdomiolisis, pero hubo 36 casos de mialgia en el grupo pravastatina, por 32 en el grupo placebo.

En la Discusión los autores advierten que la tasa de IAM fue la esperada, pero la de ictus fue de la mitad de la esperada, y por eso se redujo el poder estadístico para detectar una diferencia, de modo que no descartan que las estatinas tengan también un efecto preventivo del ictus. Los análisis de subgrupos revelan que todos ellos obtienen el mismo grado de efecto beneficioso del uso de pravastatina, excepto los grupos según el nivel inicial de colesterol HDL: los individuos con los niveles más bajos de HDL parecen ser los que obtienen mayor efecto beneficioso.

Llama la atención que los resultados no se expresen en número de pacientes que es necesario tratar (NNT)].

<<Véase también el editorial de Collins y Armitage-64154>>

**25. 63708. Anónimo. ASCOT arm stops after Lipitor benefit. Scrip 2002;2790:21.**

En el ensayo *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial* (ASCOT) se comparan dos tipos diferentes de tratamiento antihipertensivo. Uno de los brazos del ensayo ha sido interrumpido porque los resultados mostraron un efecto beneficioso significativo en los pacientes que recibían a la vez atorvastatina. El Comité Directivo internacional del ensayo tomó esta decisión después de que se observara que entre 10.297 pacientes con hipertensión y niveles de colesterol inferiores a los actualmente recomendados para el tratamiento, los que recibían atorvastatina presentaban una tasa significativamente más baja de IAM e ictus, comparados con los que recibían placebo. Según uno de los investigadores principales, el Dr Dahlöf (el mismo que fue primer firmante del ensayo LIFE sobre losartán frente a atenolol), "el ensayo demuestra que los pacientes con hipertensión y niveles bajos de colesterol obtienen un efecto beneficioso claro de tomar una estatina. Es demasiado pronto para cuantificar de manera precisa este efecto, pero esperamos ver una reducción de la tasa de IAM de alrededor de una tercera parte". El resto del ensayo proseguirá, y ahora se ofrecerá tratamiento con la estatina a todos los participantes. En 2003 se darán más detalles sobre los resultados, y se espera que los resultados finales del ensayo completo estén disponibles en 2004. No se da información más concreta. El ensayo ASCOT, de 5 años de duración planificada, fue diseñado para comparar los efectos del tratamiento de la hipertensión con atenolol o con amlodipina. Se incluyó a 19.342 pacientes de 40 a 79 años con hipertensión y por lo menos otros tres factores de riesgo cardiovascular, de una lista preespecificada. Los aleatorizados a amlodipina que no alcanzan la presión arterial (PA) deseada reciben además perindopril, y los aleatorizados a atenolol en los que la PA no se reduce suficientemente reciben bendrofluacida.

**26. 64154. Collins R, Armitage J. High-risk elderly patients PROSPER from cholesterol-lowering therapy. Lancet 2002;360:1618-1619.**

El conjunto de los ensayos con estatinas en prevención cardiovascular indica que una reducción de 1 mmol/l del LDL en plasma mantenida durante unos 5 años reduce el riesgo de cardiopatía isquémica, ictus y procedimientos de revascularización en alrededor de un 25% (a pesar de que en el primer año la reducción parece ser algo menor).

En el ensayo PROSPER la reducción del riesgo observada fue "sólo" de 15%. Esta diferencia es compatible con el azar, pues los intervalos de confianza son compatibles con una reducción de 25% como la observada típicamente en otros ensayos. Pero también podría reflejar una dilución del efecto beneficioso debida a que el ensayo PROSPER duró 3 años y los demás duraron unos 5 años; dado que en el primer año el efecto es menor, la diferente duración puede explicar la diferencia de cuantía del efecto beneficioso.

En cuanto a un posible menor efecto preventivo de las estatinas en los pacientes de edad avanzada, los resultados del ensayo HPS, del LIPID y de otros grandes ensayos, en los que se incluyó a pacientes de más y de menos de 70 años, indican que la magnitud de la reducción proporcional del riesgo es la misma para todas las edades y subgrupos, independientemente de su riesgo absoluto basal.

El editorial comenta también:

1) Que la pravastatina protegió de cardiopatía isquémica (CI) pero no de ictus. Muy probablemente se debe a que la incidencia de ictus fue mucho menor de la esperada. Habría sido deseable una prueba de heterogeneidad entre los efectos preventivos cardíacos y los vasculares cerebrales.

2) El incremento marginal de la incidencia de cáncer, que no "se creen" porque no ha sido observado en otros ensayos de mayor duración.

3) La cuestión del aparente mayor efecto preventivo de la pravastatina en los individuos con las concentraciones más bajas de colesterol HDL, que, advierten, derivan de un análisis de subgrupos, y no corresponden con los resultados de otros grandes ensayos anteriores.

"En conclusión, el ensayo PROSPER y los demás grandes ensayos han demostrado que el tratamiento con estatinas reduce rápidamente los riesgos de acontecimientos vasculares mayores no sólo en personas de edad mediana, sino también en las de edad avanzada, y que el efecto beneficioso es sustancial entre los pacientes de riesgo elevado debido a arteriopatía oclusiva, diabetes u otros factores (entre ellos la propia edad). Estos estudios también han demostrado que este tratamiento es bien tolerado y seguro, incluso en pacientes de edad avanzada, y no hay buenas pruebas de que produzca un incremento de la incidencia de cáncer o de otra morbimortalidad no vascular. Por lo tanto, ahora el tratamiento prolongado con estatinas debe ser considerado de manera habitual en todos los pacientes de riesgo elevado, independientemente de sus concentraciones lipídicas o de su edad".

(Las conclusiones son contundentes. Habrá que ver sus consecuencias dentro de unos años. Es interesante que las patentes de las estatinas están caducando en estos años. Por otra parte, seguimos sin disponer de resultados en poblaciones "mediterráneas").

<<editorial. Véase también Shepherd et al-64157>>

## **27. 62208. Cordón Granados F, Solanas Saura P. ¿Son directamente aplicables las tablas de Framingham a la población mediterránea? Aten Primaria 2002;30:29-31.**

Paradójicamente, en los países mediterráneos hay una elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovascular pero una incidencia relativamente baja de cardiopatía isquémica. Desde 1996 se han publicado ensayos clínicos que indican que los hipocolesterolemiantes son eficaces en la prevención primaria de la cardiopatía isquémica. No obstante, estos ensayos no han sido realizados en poblaciones mediterráneas, ni tan sólo del sur de Europa. Las decisiones sobre la necesidad de prescribir tratamiento hipocolesterolemiante se basan en el cálculo del riesgo cardiovascular global de cada paciente. Desde hace más de 20 años existe en Girona un registro epidemiológico de cardiopatía isquémica (REGICOR), que se ha complementado con diversos estudios sobre la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular en la población de referencia del Registro. Esto ha permitido conocer que:

1) Los niveles de colesterol total, HDL y LDL se encontrarían en un nivel medio-alto en relación a otros países, resultados que coinciden con los del estudio *Seven Countries*.

2) La incidencia de cardiopatía isquémica en hombres y mujeres de 35-64 años es de las más bajas del mundo, de hasta una décima parte o menos de la observada en Escocia, Finlandia o Estados Unidos.

3) En Cataluña, según datos del *Servei Català de la Salut*, el cribado de la hipercolesterolemia es muy frecuente, de modo que ha alcanzado a un 70% de la población diana, que equivale a un 70% de la población general: un 31,8% muestra niveles de colesterol total de hasta 200 mg/100 ml, un 42,7% presenta niveles de entre 200 y 250, un 20,7% niveles de 250 a 300, y un 4,8% niveles de 300 o más.

4) Los protocolos y recomendaciones de sociedades científicas y otros organismos se basan en datos obtenidos en países y poblaciones que no son los nuestros. Las reducciones relativas de riesgo podrían incluso ser equivalentes en diferentes poblaciones, pero el valor sanitario de la prevención dependería en este caso sobre todo del riesgo inicial, siendo más alto cuanto más alto fuera este último.

5) La aplicación de las recomendaciones más habituales pueden conducir a tratar con fármacos a más de un 40% de la población española de entre 35 y 64 años.

28. **62687. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, Hsia J, Hulley S, Herd A, Khan S, Newby LK, Waters D, Vittinghoff E, Wenger N, for the HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Follow-up (HERS II). JAMA 2002;288: 49-57.**

**CONTEXTO:** En el ensayo HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) no se halló reducción global del riesgo de cardiopatía isquémica en mujeres postmenopáusicas con antecedentes de la enfermedad. Sin embargo, los resultados sugirieron una tasa más alta de cardiopatía isquémica en el primer año en el grupo que recibió tratamiento hormonal sustitutivo (THS) y una tasa más baja en los años 3 a 5. **OBJETIVO:** Determinar si la reducción de riesgo observada en los últimos años del HERS persistía y daba lugar a una reducción global del riesgo de acontecimientos coronarios en los años siguientes del seguimiento.

**DISEÑO:** Ensayo clínico controlado con placebo, a ciegas, de 4,1 años de duración (HERS), y seguimiento subsiguiente no a ciegas durante 2,7 años (HERS II), realizado en 20 clínicas ambulatorias y centros de atención primaria de Estados Unidos. **PARTICIPANTES:** Un total de 2.763 mujeres en edad postmenopáusica con cardiopatía isquémica y edad media de 67 años a la entrada en el HERS; 2.321 mujeres (de las que sobrevivían un 93%) dieron su consentimiento para su participación en el HERS II. **INTERVENCIÓN:** Las participantes fueron aleatorizadas a 0,625 mg al día de estrógenos conjugados y 2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona (n=1.380), o bien placebo (n=1.383) durante el HERS; durante el HERS II se prescribió THS a criterio facultativo de manera abierta (no a ciegas). En el grupo asignado a THS la proporción de las que presentaban una adhesión al tratamiento de por lo menos un 80% disminuyó de 81% (año 1) a 45% (año 6), y en el grupo placebo aumentó de 0% (año 1) a 8% (año 6). **VARIABLES PRINCIPALES:** La variable primaria fue infarto de miocardio (IAM) no mortal y muerte de origen coronario. Las variables cardiovasculares secundarias fueron procedimiento de revascularización coronaria, ingreso hospitalario por angina inestable o insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), arritmia ventricular no mortal, muerte súbita, ictus o crisis isquémica transitoria (TIA), y arteriopatía periférica.

**RESULTADOS:** Entre las mujeres aleatorizadas al THS, no se registraron incrementos significativos en las tasas de acontecimientos coronarios primarios o secundarios, comparadas con las asignadas a placebo en el HERS, el HERS II, ni ambos estudios en conjunto. El riesgo relativo no ajustado de acontecimientos coronarios en el HERS fue de 0,99 (IC95%, 0,81-1,22), en el HERS II de 1,00 (IC95%, 0,77-1,29), y en conjunto 0,99 (IC95%, 0,84-1,17). Los valores de riesgo fueron similares tras ajustar por factores de confusión potenciales y uso diferencial de estatinas entre los dos grupos de tratamiento (RR=0,97; IC95%, 0,82-1,14), así como en un análisis restringido a las mujeres que guardaron observancia con el tratamiento asignado por la aleatorización (RR=0,96; IC95%, 0,77-1,19).

**CONCLUSIONES:** Las tasas menores de acontecimientos coronarios entre las mujeres aleatorizadas a THS observadas en los últimos años del ensayo HERS no persistieron en los años subsiguientes de seguimiento. En mujeres con cardiopatía isquémica, tras 6,8 años, el THS no redujo el riesgo de acontecimientos cardiovasculares. En mujeres con cardiopatía isquémica no hay que usar el THS para reducir el riesgo de acontecimientos cardiovasculares.

<<Véanse también Hulley et al-62688, y el editorial de Petitti-62269>>

29. **62688. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, Cauley J, Grady D, Haskell W, Knopp R, Lowery M, Satterfield S, Schrott H, Vittinghoff E, Hunninghake D, for the HERS Research Group. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Follow-up (HERS II). JAMA 2002;288:58-66.**

**OBJETIVO:** Evaluar el efecto del tratamiento hormonal sustitutivo (THS) a largo plazo en mujeres postmenopáusicas sobre variables clínicas de naturaleza no cardiovascular.

**MÉTODO:** Ensayo clínico a doble ciego, y controlado con placebo de 4,1 años de duración (HERS), y estudio observacional subsiguiente de seguimiento durante 2,7 años (HERS II) llevados a cabo entre 1993 y 2000 en 20 centros ambulatorios de Estados Unidos. En el ensayo HERS se incluyeron 2.763 mujeres postmenopáusicas con cardiopatía isquémica y edad media de 67 años; de éstas, 2.321 (de las que sobrevivió 93%) fueron seguidas para el estudio HERS-II. Las participantes fueron asignadas de manera aleatoria a recibir 0,625 mg al día de estrógenos conjugados y 2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona (n=1.380) o placebo (n=1.383) durante el período que duró el ensayo clínico; posteriormente, durante la fase de seguimiento (HERS-II) las pacientes recibieron tratamiento hormonal sustitutivo según criterio facultativo. Las variables principales de estudio fueron acontecimientos tromboembólicos, cirugía biliar, cáncer, fracturas y mortalidad global.

**RESULTADOS:** El riesgo relativo no ajustado de un acontecimiento tromboembólico entre las mujeres tratadas respecto al grupo placebo se redujo desde 2,66 (IC95%, 1,41-5,04) durante el período del ensayo clínico hasta 1,40 (IC95%, 0,64-3,05) durante el período de seguimiento (p para tendencia temporal=0,08); este riesgo fue de 2,08 considerando todo el período de 6,8 años (IC95%, 1,28-3,40), y 3 de las 73 mujeres con tromboembolismo fallecieron en los primeros 30 días. El riesgo global de cirugía biliar fue de 1,48 (IC95%, 1,12-1,95), el de cáncer, 1,19 (IC95%, 0,95-1,50), y el de fractura, 1,04 (IC95%, 0,87-1,25). Hubo 261 muertes entre las mujeres tratadas, y 239 entre las mujeres asignadas al grupo placebo. Estos resultados no se modificaron tras los ajustes correspondientes.

**CONCLUSIONES:** Los autores concluyen que el THS durante 6,8 años con estrógenos y progestágenos en mujeres postmenopáusicas con cardiopatía isquémica aumenta las tasas de tromboembolismo venoso y cirugía de vías biliares. Las tendencias con otras variables fueron no favorables y deberían ser evaluadas mediante ensayos clínicos mayores y en poblaciones más amplias.

<<Véanse también Grady et al-62687, y el editorial de Petitti-62269>>

30. **62794. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002;288:321-333.**

Aunque el tratamiento hormonal sustitutivo (THS) ha sido utilizado durante décadas, sobre todo en Estados Unidos (USA) y el norte de Europa, las pruebas procedentes de la investigación clínica no habían conseguido aclarar si sus supuestos beneficios (reducción de fracturas por osteoporosis, prevención cardiovascular, mejoría de los síntomas de la menopausia o preservación de la función cognitiva) superaban los riesgos asociados (cánceres de mama y de endometrio, y tromboembolismo venoso). El National Heart, Lung and Blood Institute promovió el ensayo clínico *Women's Health Initiative* (WHI) que, entre otros objetivos, se proponía evaluar la eficacia y la toxicidad del THS.

**MÉTODO:** Se incluyó a 16.608 mujeres postmenopáusicas de entre 50 y 79 años, con útero intacto, que fueron aleatorizadas a recibir una combinación de estrógenos equinos conjugados (0,625 mg al día) con medroxiprogesterona (2,5 mg al día), o bien placebo, con un seguimiento previsto de 8,5 años. La variable principal fue la incidencia de cardiopatía isquémica (CI) —compuesta por infarto de miocardio (IAM) o muerte por CI—. El cáncer de mama invasivo fue considerado como el principal efecto adverso. Se calculó un índice global que resumía el conjunto de efectos beneficiosos y adversos, y que incluía los dos criterios principales junto con los casos de accidente vascular cerebral (AVC), tromboembolismo pulmonar (TEP), cáncer de endometrio, cáncer colorrectal, fractura de cadera y muerte asociada a otras causas.

**RESULTADOS:** El 31 de mayo de 2002, tras un seguimiento medio de 5,2 años, el comité del estudio recomendó interrumpir esta parte del ensayo WHI, porque los casos de cáncer de mama

en el grupo tratado con THS excedían los límites estadísticos previstos y el índice global mostraba un exceso de efectos adversos. Los resultados a 30 de abril de 2002 mostraron un riesgo relativo (RR) de CI de 1,29 (IC95%, 1,02-1,63) con 286 casos; cáncer de mama (RR=1,26; IC95%, 1,00-1,59) con 290 casos; AVC (RR=1,41; IC95%, 1,07-1,85) con 212 casos; TEP (RR=2,13; IC95%, 1,39-3,25) con 101 casos; cáncer colorrectal (RR=0,63; IC95%, 0,43-0,98) con 112 casos; cáncer de endometrio (RR=0,83; IC95%, 0,47-1,47) con 47 casos; fractura de cuello de fémur (RR=0,66; IC95%, 0,45-0,98) con 106 casos, y muerte por otras causas (RR=0,92; IC95%, 0,74-1,14) con 331 casos. Para las variables compuestas, los riesgos fueron de 1,22 (IC95%, 1,09-1,36) para todas las enfermedades cardiovasculares, 1,03 (IC95%, 0,90-1,17) para todo tipo de cáncer, 0,76 (IC95%, 0,69-0,85) para todas las fracturas, 0,98 (IC95%, 0,82-1,18) para la mortalidad total y 1,15 (IC95%, 1,03-1,28) para el índice global. El exceso de riesgo absoluto, por cada 10.000 mujeres y año, atribuible al THS combinado, fue de 7 acontecimientos más de CI, 8 AVC y 8 casos más de cáncer de mama respecto a placebo, y de 6 casos menos de cáncer colorrectal y 5 fracturas menos en el grupo tratado. El exceso de riesgo absoluto de acontecimientos incluidos en el índice global fue de 19 casos por 10.000 mujeres y año.

CONCLUSIONES: En conjunto, en mujeres postmenopáusicas sanas, los riesgos del THS durante 5,2 años exceden sus beneficios. La mortalidad por cualquier causa no se alteró. Los resultados sobre los beneficios y riesgos hallados en este ensayo no son compatibles con los que debería cumplir una intervención para la prevención primaria de enfermedades crónicas. Además, estos resultados sugieren que no se debe ni iniciar ni continuar un THS para la prevención primaria de la CI.

<<Véanse también Fletcher y Colditz-62798, y Beral et al-63296>>

**31. 62798. Fletcher SW, Colditz GA. Failure of estrogen plus progesting therapy for prevention. JAMA 2002;288:366-368.**

En conjunto, los resultados del ensayo *Women's Health Initiative (WHI)* confirman los hallazgos de estudios previos sobre los efectos de la combinación de estrógenos y progestágenos. Se observa un aumento de la incidencia de acontecimientos tromboembólicos (TVP y TEP), coronarios (CI) y vasculares cerebrales (AVC), así como de cáncer de mama (este último proporcional a la duración de uso). En contraposición, aparece un efecto protector sobre el cáncer colorrectal, y se confirma el efecto beneficioso en la prevención de fracturas por osteoporosis. Como apuntan los autores, en términos de riesgo absoluto significa que por cada 10.000 mujeres tratadas con THS durante un año habrá un exceso de 7 CI, 8 TEP, 8 AVC y 8 neoplasias de mama respecto al placebo, pero 6 neoplasias colorrectales y 5 fracturas de cadera menos. Aunque el riesgo absoluto del THS es bajo, se trata de una estrategia preventiva en mujeres sanas que requiere una evaluación rigurosa. Dado que es usado por millones de pacientes, los efectos adversos graves pueden afectar a un número elevado de mujeres. Concluye el editorial sobre la importancia y la necesidad de ensayos de prevención como el WHI, el *Breast Cancer Prevention Trial* o el *Múltiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Study*, a pesar de ser difíciles y costosos, porque sus resultados tienen importantes implicaciones de salud pública.

<<editorial.Véase también Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators-62794>>

**32. 64135. Waters DD, Alderman EL, Hsia J, Howard BV, Cobb FR, Rogers WJ; Ouyang P, Thompson P, Tardif JC, Higginson L, Bittner V, Steffes M, Gordon DJ, Proschan M, Younes N, Verter JI. Effects of hormone replacement therapy and antioxidant vitamin supplements on coronary atherosclerosis in postmenopausal women. A randomized controlled trial. JAMA 2002;288:2432-2440.**

OBJETIVO Y MÉTODO: Evaluar la eficacia del tratamiento hormonal sustitutivo (THS) o de vitaminas antioxidantes, solos o en combinación, sobre la progresión de la aterosclerosis coronaria en mujeres postmenopáusicas. El WAVE (*Women's Angiographic Vitamin and Estrogen trial*) fue un ensayo clínico a doble ciego en 423 mujeres postmenopáusicas con estenosis coronaria de como mínimo de un 15% a un 75% en la angiografía coronaria inicial. Con un diseño factorial 2 x 2, las pacientes fueron aleatorizadas a cuatro grupos de tratamiento: a) 400 UI de vitamina E y 500

mg de vitamina C, b) placebo, c) 0,625 mg al día de estrógenos equinos conjugados (más 2,5 mg al día de medroxiprogesterona si no estaban histerectomizadas), y d) la combinación de HRT y vitaminas antioxidantes.

RESULTADOS: La progresión coronaria empeoró con HRT en 0,047 mm/año, y en 0,024 mm/año con placebo de HRT ( $p=0,17$ ); y para las vitaminas antioxidantes en 0,044 mm/año y en 0,028 mm/año con placebo de vitaminas ( $p=0,32$ ). Si se incluían las pacientes con IAM o muerte, la variable principal mostró un incremento de riesgo en el grupo tratado con THS ( $p=0,045$ ) y sugirió un aumento de riesgo en las mujeres que recibieron vitaminas ( $p=0,09$ ). Catorce mujeres murieron en el grupo de THS frente a 8 en el grupo placebo de THS (riesgo relativo,  $RR=1,8$ ; IC95%, 0,75-4,3), y 16 en el grupo activo de vitaminas frente a 6 en el grupo placebo de vitaminas ( $RR=2,8$ ; IC95%, 1,1-7,2).

CONCLUSIÓN: En mujeres postmenopáusicas, el THS y las vitaminas antioxidantes no sólo no son eficaces en la prevención secundaria de la cardiopatía isquémica, sino que pueden ser perjudiciales.

**33. 64510. The ESPRIT team. Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomised placebo controlled trial. Lancet 2002;360:2001-2008.**

ANTECEDENTES: Los resultados de estudios observacionales sugieren que el tratamiento hormonal sustitutivo (THS) podría reducir el riesgo de cardiopatía isquémica (CI), pero los de ensayos clínicos no indican un riesgo menor en las usuarias de estrógenos+progestágenos. El objetivo de este estudio (*Estrogen in the Prevention of Reinfarction Trial*) fue determinar si el tratamiento estrogénico sin progestágeno reduce el riesgo de acontecimientos coronarios adicionales en mujeres postmenopáusicas que habían sobrevivido a un infarto de miocardio (IAM).

MÉTODOS: El estudio fue un ensayo clínico a ciegas, controlado con placebo, de prevención secundaria, en mujeres postmenopáusicas de 50 a 69 años ( $n=1.017$ ) que habían sobrevivido a un primer episodio de IAM, reclutadas en 35 hospitales de Inglaterra y Gales. Las participantes recibieron bien un comprimido de valerato de estradiol (2 mg;  $n=513$ ) o bien placebo ( $n=504$ ) diariamente durante dos años. Las variables principales fueron reinfarto o muerte de origen coronario y mortalidad por todas las causas, y los análisis por intención de tratar. Las variables secundarias fueron sangrado uterino, cáncer de endometrio, ictus u otros acontecimientos embólicos, y fracturas.

RESULTADOS: Al cabo de 24 meses la frecuencia de reinfarto o de muerte de origen coronaria no fue diferente entre los dos grupos de tratamiento [ $RR=0,99$  (IC95%, 0,70-1,41),  $p=0,97$ ]. Tampoco se observaron diferencias en la mortalidad por todas las causas. INTERPRETACIÓN: En mujeres en edad postmenopáusica que han sobrevivido a un primer episodio de IAM, el valerato de estradiol no reduce el riesgo global de ulteriores acontecimientos coronarios.

<<Véase también el editorial de Rossouw-64508>>

**34. 63928. White C. Second long term HRT trial stopped early. BMJ 2002;325:987.**

Un nuevo ensayo clínico sobre los efectos a largo plazo del tratamiento hormonal sustitutivo ha sido interrumpido antes de su finalización. El MRC anunció la semana pasada que el ensayo WISDOM había sido interrumpido por motivos "científicos y prácticos". El ensayo, que ha costado 10 millones de libras (15,5 millones de dólares, 15,9 millones de euros), y tenía que haber finalizado en el 2016, evaluaba los efectos a largo plazo del tratamiento hormonal sustitutivo con estrógenos y progestágenos, o estrógenos solos sobre la incidencia de enfermedad cardiovascular, cáncer de mama, demencia y osteoporosis, entre otras. En julio ya se había interrumpido el ensayo clínico WHI al observarse un aumento de los casos de infarto de miocardio entre las pacientes tratadas, además de otras patologías, y que estos riesgos superaban claramente los efectos beneficiosos sobre la tasa de fracturas osteoporóticas y tumores intestinales.

**35. 64508. Rossouw JE. Hormones for coronary disease - full circle. Lancet 2002;360:1996-1997.**

Los principales ensayos clínicos anteriores al ESPRIT (en el que el estradiol por vía oral no redujo la tasa de reinfarto ni la mortalidad coronaria en mujeres que habían padecido un infarto de miocardio, IAM) habían evaluado combinaciones de estrógenos equinos conjugados más acetato de medroxiprogesterona. En el HERS la combinación no redujo el riesgo de cardiopatía isquémica en un período de 4,1 años. El ensayo de la *Women's Health Initiative* (WHI) fue de prevención primaria, y la combinación incrementó de manera significativa el riesgo de cardiopatía isquémica en un período de 5,2 años; esto planteó la duda de si la falta de efecto protector se debía al estrógeno específicamente probado en cada ensayo, o a la adición de la medroxiprogesterona. El ensayo WEST (*Women's Estrogen and Stroke Trial*) dio las primeras señales que indicaron que el estradiol solo por vía oral no sería efectivo para la prevención secundaria de complicaciones de la arteriosclerosis; al igual que en el ESPRIT, el estradiol fue iniciado en las semanas siguientes al episodio que era criterio de inclusión en el ensayo (IAM en el ESPRIT, ictus en el WEST). Las comparaciones entre los efectos de los estrógenos solos o combinados con medroxiprogesterona indican que ninguna de estas pautas enlentece la progresión de la arteriosclerosis coronaria ni la recurrencia de síndromes isquémicos, ya fuera el estrógeno estradiol o estrógenos conjugados equinos. A diferencia de lo ocurrido en el ensayo ESPRIT, en los demás grandes ensayos no se observó un incremento inicial del riesgo (asociado a estrógenos). El ensayo ESPRIT ha tenido finalmente menos poder estadístico del planificado, pues se incluyó a 1.017 mujeres, cuando se había planificado incluir a 1.700. La observancia fue baja y se distribuyó de manera no simétrica entre los dos brazos del tratamiento; al final del ensayo la observancia mínima era de 43% en el grupo aleatorizado a estradiol, y 64% en el grupo placebo, en gran parte debido a una tasa de 56% de sangrado vaginal en la mayoría de las mujeres con útero intacto. La diferente tasa de abandono de las medicaciones comparadas puede haber enmascarado un verdadero efecto del tratamiento, pero puesto que no hubo un efecto discernible (es decir, puesto que los estimadores no mostraron una dirección consistente, aunque no fuera estadísticamente significativa), no se sabe si lo que enmascaró fue un efecto beneficioso o un efecto desfavorable. El ensayo WISDOM, sobre estrógenos conjugados equinos y estrógenos conjugados equinos con medroxiprogesterona, fue detenido tras el anuncio de los resultados de la WHI.

<<Véase también The ESPRIT team-64510>>

**36. 63296. Beral V, Banks E, Reeves G. Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. Lancet 2002;360:942-944.**

CONTEXTO: En las últimas décadas el uso de tratamiento hormonal sustitutivo (THS) por mujeres en edad postmenopáusica de países occidentales ha sido creciente. La necesidad de disponer de información objetiva sobre sus efectos a largo plazo condujo a realizar ensayos clínicos para evaluar sus efectos sobre la incidencia de cáncer y de enfermedad cardiovascular. Con la interrupción precoz de parte del ensayo de la *Women's Health Initiative* (WHI) (JAMA 2002;288:321-33), es el momento de revisar estos ensayos.

PUNTO DE PARTIDA: Hasta ahora se han publicado cuatro ensayos clínicos, con más de 20.000 participantes seguidas durante una media de 4,9 años, sobre el efecto del THS sobre enfermedades graves, potencialmente mortales. Hay algunos más en marcha. En conjunto, son los siguientes:

- 1) HERS, con 2.763 participantes y 4,1 años;
- 2) EVTET (*Estrogen in Venous Thromboembolism Trial*), con 140 mujeres con enfermedad tromboembólica previa, con seguimiento de 1,3 años;
- 3) WEST (*Women's Estrogen for Stroke Trial*), con 664 mujeres con antecedente de ictus durante 2,8 años;
- 4) WHI, con 16.608 mujeres sanas con útero durante 2,8 años, más 10.739 mujeres sanas histerectomizadas durante 8 años planificados;
- 5) ESPRIT-UK (*Estrogen in the Prevention of Re-Infarction Trial*), con 1.017 mujeres con antecedente de primer episodio de infarto de miocardio, durante 2 años planificados —y posteriormente suspendido a finales de 2002—, y
- 6) WISDOM (*Women's International Study of Long Duration Oestrogen after the Menopause*), con unas 22.000 mujeres sanas y duración planificada de 10 años).

En conjunto, las usuarias de THS presentaron un incremento significativo de la incidencia de cáncer de mama, ictus y tromboembolismo pulmonar (TEP); una reducción significativa de la incidencia de cáncer colorrectal y fracturas de cuello de fémur, y ningún cambio en la incidencia de

cáncer de endometrio ni de cardiopatía isquémica. No se registraron variaciones significativas entre los ensayos en relación con ninguna de estas enfermedades. En tres ensayos las participantes eran mujeres con antecedente de enfermedad vascular cerebral, y en el cuarto, el de la *Women's Health Initiative* (WHI) participaron mujeres sanas. En tres de los ensayos se usaron estrógenos combinados con progestágenos, y en uno estrógeno solo.

Se calcula que el uso de THS durante 5 años por mujeres postmenopáusicas sanas en países occidentales causa un caso adicional de cáncer de mama, ictus o TEP en alrededor de 6 por 1.000 usuarias de 50-59 años, y en 12 por 1.000 de 60-69 años. En el mismo período, la reducción estimada de la incidencia de cáncer colorrectal o de fractura de cuello de fémur es de 1,7 por 1.000 usuarias de 50-59 años, y de 5,5 por 1.000 usuarias de 60-69 años. En conjunto, la incidencia de estas enfermedades muestra un exceso neto en 5 años de 1 por 230 usuarias de 50-59 años y de uno por 150 usuarias de 60-69 años.

¿Y AHORA QUÉ: Pronto se dispondrá de una importante cantidad de nuevos resultados de ensayos clínicos sobre THS sólo con estrógeno comparado con placebo, y en la próxima década se espera la finalización de varios ensayos con combinación de estrógeno + progestágeno. Los ensayos clínicos actualmente disponibles son de tamaño demasiado reducido para describir de manera fiable cualquier efecto del THS sobre enfermedades importantes pero más raras que las citadas, como cáncer de ovario, o sobre la mortalidad por causas específicas. Tampoco dan información sobre otros tipos de estrógenos y progestágenos.

**37. 64515. Nelson R. Steroidal oestrogens added to list of known human carcinogens. Lancet 2002;360:2053.**

El gobierno norteamericano ha añadido los estrógenos esteroides, utilizados en la terapia hormonal sustitutiva, y los contraceptivos orales a su lista oficial de carcinógenos conocidos. "Los estrógenos conjugados han estado en la lista como carcinógenos conocidos durante 10 años", explicó el director del Programa Nacional de Toxicología Ambiental. "Algunos estrógenos ya estaban en la lista, pero ahora por primera vez se los incluye como grupo". Se han oído críticas a esta decisión, sobre todo basadas en que es cierto que es necesaria la acción estrogénica para que se desarrollen muchos tipos de cáncer, pero eso no significa que el estrógeno sea cancerígeno.

**38. 61886. Jüni P, Rutjes AWS, Dieppe PA. Are selective COX 2 inhibitors superior to traditional non steroidal anti-inflammatory drugs? BMJ 2002;324:1287-1288.**

En este artículo editorial se revelan graves irregularidades en la conducción, análisis, interpretación y publicación del principal ensayo clínico sobre celecoxib (ensayo CLASS), y se pone de manifiesto la necesidad de mayor transparencia en relación con los ensayos clínicos diseñados, promovidos, realizados, analizados, interpretados y publicados por las compañías farmacéuticas.

El artículo en el que se publicaron los resultados del ensayo CLASS está en contradicción con la información sobre el mismo ensayo disponible en el web de la FDA:

- 1) El ensayo descrito en el artículo contenía un análisis combinado de dos ensayos diferentes; uno en el que se comparaba celecoxib con ibuprofeno, y el otro comparativo con diclofenaco. El artículo sobre el ensayo CLASS no advertía de esta manipulación (se trataba en realidad de dos ensayos clínicos).
- 2) Estos ensayos tenían una duración prevista de 12 a 15 meses. Aunque se disponía de los resultados tras 12 meses de tratamiento (que no mostraban diferencias entre los tres fármacos), se publicaron los resultados tras 6 meses (que mostraban diferencias favorables a celecoxib).
- 3) La variable de medida inicialmente prevista, según la cual se diseñaron los ensayos y se calculó el tamaño de la muestra, era la incidencia de complicaciones de la úlcera (perforación, obstrucción y hemorragia). Esta variable compuesta no mostraba diferencias entre celecoxib y los otros dos AINE, pero se añadió la incidencia de úlceras sintomáticas para que diera una diferencia estadísticamente significativa.

En el artículo se presentan dos figuras. En la primera se muestra el resultado tal como fue presentado por los autores (mayor seguridad de celecoxib), comparado con los resultados tal como fueron interpretados por funcionarios de la FDA, y con los resultados interpretados según otra forma de análisis de estos ensayos (estos dos últimos muestran el primero superioridad de diclofenaco, y el segundo igualdad de seguridad). La segunda figura muestra la incidencia

acumulada de úlceras complicadas: a 6 meses se observa una diferencia favorable a celecoxib (no estadísticamente significativa), pero a 12 meses no había diferencias, e incluso se observa una tendencia no significativa favorable al diclofenaco.

Las explicaciones que dieron los autores sobre estas irregularidades fueron insatisfactorias: no pudieron justificar la modificación *post hoc* del diseño, la variable principal y el análisis, y dieron una explicación no convincente sobre el análisis a 6 meses en lugar de 12 meses: dijeron que en la segunda mitad del ensayo se había producido una tasa elevada (y diferente en cada grupo) de pérdidas para el seguimiento, que dio lugar a una depleción de los pacientes con acontecimientos adversos gastrointestinales preferentemente en los grupos tratados con diclofenaco e ibuprofeno, y que estos pacientes tenían un riesgo más elevado de presentar complicaciones.

Los resultados manipulados del artículo original fueron ampliamente distribuidos (y creídos): Pharmacia adquirió unas 30.000 separatas del artículo, y una búsqueda reciente en el *Science Citation Index* identificó 169 artículos que lo citan, un número más de 10 veces más alto que el que sería de esperar para otros artículos que fueron publicados en el mismo número de JAMA.

Las ventas de celecoxib han aumentado desde 2.623 millones de US\$ en el 2000, a 3.114 en el 2001.

<<Véanse también Silverstein et al-52626,, Hrachovec y Mora-59489, Wright et al-59490, y Silverstein et al-59491>>

### 39. 62055. Anónimo. The COX-2 inhibitors. WHO Drug Information 2002;16:12-14.

Se cita la rigurosa revisión sistemática realizada por la *Therapeutics Letter* de la Universidad de British Columbia en Canadá (<http://www.ti.ubc.ca>), en la que se sintetizan las publicaciones sobre los coxibs hasta noviembre de 2001. La evaluación se basa en una búsqueda bibliográfica seguida de una revisión por 120 expertos. A continuación se resumen las principales conclusiones.

El éxito comercial de los coxibs se basa en la presunción de que el mecanismo de la toxicidad gastrointestinal de los AINE es la inhibición de la COX-1, de modo que los inhibidores selectivos de la COX-2 tendrían menor toxicidad gastrointestinal por la misma potencia antiinflamatoria.

En ensayos clínicos cortos con seguimiento endoscópico se observó una tasa menor de erosiones y úlceras con los inhibidores selectivos de la COX-2 (9 a 15%) que con los AINE clásicos (41 a 46%). El objetivo de los ensayos VIGOR y CLASS fue demostrar una menor incidencia de úlceras con los nuevos inhibidores selectivos de la COX-2.

Estos ensayos fueron publicados en el 2000. Poco después de que la *Therapeutics Newsletter* nº 39 fuera publicada con un resumen de los ensayos VIGOR y CLASS tal como fueron publicados, la FDA publicó su revisión completa en su web, con una interpretación diferente de sus resultados. La publicación del ensayo CLASS correspondía a los resultados obtenidos al cabo de 6 meses de seguimiento, y además el CLASS no era en realidad un ensayo clínico, sino la suma de los resultados de dos ensayos de duración prevista más larga. En uno de los ensayos, de 15 meses, se comparaba celecoxib con ibuprofeno, y en el otro, de 12 meses, con diclofenaco. Por otra parte, como no se observaron diferencias significativas en la variable para la que fue diseñado (hemorragia gastrointestinal, perforación u obstrucción pilórica), se añadió a posteriori la sintomatología ulcerosa en la variable, con la que se falseó el resultado (que no indicaba diferencias entre celecoxib y los otros dos fármacos). El informe de la FDA es más completo en lo que se refiere a la evaluación de los acontecimientos adversos.

Cuando se comparó rofecoxib con naproxeno, la incidencia de IAM fue más elevada con el primero (RR=4,9; IC95%, 1,7-14,3), al igual que la de acontecimientos tromboembólicos (RR=2,38; IC95%, 1,39-4,00).

Ninguno de los análisis publicados de estos dos ensayos explica el incremento global del riesgo absoluto (en un 1,0-1,9%) de otros acontecimientos adversos graves, asociado a celecoxib y a rofecoxib. Por ejemplo, cuando se compara rofecoxib con naproxeno, el número total de acontecimientos adversos graves (muerte + ingreso hospitalario + alargamiento del ingreso en hospital + cualquier acontecimiento que amenace la vida del paciente o produzca incapacidad grave) fue 1,9% más alto con rofecoxib, a pesar de que este fármaco se asociara a una incidencia de úlcera complicada de un 0,5% inferior a la de naproxeno. En el no-ensayo CLASS, un 0,65% de los tratados con celecoxib y un 1,0% de los tratados con otros AINE presentaron úlcera sintomática (RR=0,63; IC95%, 0,39-1,03), pero la interpretación de esta tendencia es difícil, porque hubo menos pacientes en el grupo celecoxib (3,4%) que fueran sometidos a endoscopia, comparados con los tratados con otros AINE (4,9%); RR=0,70; IC95%, 0,57-0,87).

CONCLUSIONES:

- 1) Sobre la base de los datos de la FDA sobre los ensayos CLASS y VIGOR, en comparación con los AINE clásicos, los inhibidores selectivos de la COX-2 se asocian a un incremento de la incidencia de acontecimientos adversos graves (que amenazan la vida del paciente).
- 2) Las versiones publicadas de los ensayos CLASS y VIGOR se centraron en los acontecimientos gastrointestinales y no se informó de manera completa sobre otros acontecimientos adversos graves.
- 3) En interés de la salud pública, se deberían publicar las tasas de los acontecimientos adversos graves de todos los ensayos.

**40. 62049. Blain H, Boileau C, Lapicque F, Nédélec E, Loeuille D, Guillaume C, Gaucher A, Jeandel C, Netter P, Jouzeau J-Y. Limitation of the in vitro whole blood assay for predicting the COX selectivity of NSAIDs in clinical use. Br J Clin Pharmacol 2002;53:255-265.**

En este estudio, realizado en 24 voluntarios sanos, se midió el grado de inhibición de las dos isoformas de la ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2) tras la administración de dosis únicas de ibuprofeno, diclofenaco y meloxicam.

Antes de la administración de cualquiera de estos tres fármacos se registró amplia variabilidad intraindividual (de  $26\pm 18\%$  para la actividad de la COX-1 y de  $18\pm 13\%$  para la de la COX-2). La variabilidad interindividual fue, respectivamente, de 39% y 36%.

En muestras in vitro, diclofenaco y meloxicam se mostraron como inhibidores preferentes de la COX-2, e ibuprofeno como inhibidor preferente de la COX-1. Sin embargo, tras su ingesta por vía oral, el ibuprofeno inhibió ex vivo la COX-2 en un 80%, y el diclofenaco inhibió la COX-1 en un 70%. El pobre valor predictivo del sistema no mejoró si se consideraba la fracción fijada a las proteínas plasmáticas ni si se consideraba la inversión quiral variable del ibuprofeno.

Los autores concluyen que la evaluación de la selectividad por la COX-2 basada en estudios in vitro y modelización farmacológica tiene una relevancia clínica limitada. El diclofenaco mostró una mayor selectividad por la COX-2 que el meloxicam in vitro, pero ex vivo inhibió la COX-1 de manera más eficiente que el meloxicam tras la administración de dosis única y de dosis repetidas por vía oral. Se registró además una influencia variable de la concentración plasmática de meloxicam sobre su propia actividad sobre la COX-1 y la COX-2, que según los autores podría reflejar una mayor acumulación en los monocitos que en las plaquetas.

Este estudio muestra que es necesario investigar la selectividad por la COX-2 a concentraciones plasmáticas terapéuticas de los AINE, con la técnica de determinación ex vivo en sangre entera, y que las razones de especificidad COX-2/COX-1 obtenidas in vitro (que son las publicadas y diseminadas por las compañías fabricantes) no tienen valor para predecir la especificidad sobre la COX-1 o la COX-2 de los AINE.

**41. 63584. Ray WA, Stein CM, Daugherty JR, Hall K, Arbogast PG, Griffin MR. COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease. Lancet 2002;360:1071-1073.**

Los resultados de los ensayos clínicos anteriores y posteriores a la comercialización han planteado dudas sobre la seguridad cardiovascular del AINE rofecoxib, sobre todo a dosis de más de 25 mg al día.

Entre el 1 de enero de 1999 y el 30 de junio de 2001 los autores realizaron un estudio retrospectivo de cohortes sobre los beneficiarios del programa ampliado de Medicaid de Tennessee, en el que se evaluó la aparición de cardiopatía isquémica grave en no usuarios ( $n=202.916$ ) y en usuarios de rofecoxib y de otros AINE (rofecoxib,  $n=24.132$ , otros,  $n=151.728$ ). Los participantes tenían 50 a 84 años, vivían en sus casas y no presentaban enfermedad cardiovascular que amenazara su pronóstico vital.

Los usuarios de rofecoxib a dosis altas tuvieron una probabilidad 1,70 veces (IC95%, 0,98-2,95,  $p=0,058$ ) mayor que la de los no usuarios de padecer cardiopatía isquémica. Entre los nuevos usuarios este riesgo aumentó a 1,93 (IC95%, 1,09-3,42,  $p=0,024$ ). Por el contrario, no se encontró asociación entre el riesgo de cardiopatía isquémica y el uso de rofecoxib a dosis de 25 mg o menos, ni entre los usuarios de otros AINE. El riesgo asociado a ibuprofeno fue de 1,01 (IC95%,

0,77-1,33), el asociado a naproxeno fue de 0,92 (IC95%, 0,73-1,16), y el asociado a celecoxib fue de 0,88 (IC95%, 0,67-1,16).

Se trata de un estudio en la base de datos administrativa de Medicaid, en el que la exposición es definida por la dispensación de una receta, y en el que no se valida la información sobre exposiciones mediante entrevista del paciente. Por lo tanto, hay que considerarlo hipotético, a falta de otros estudios que examinen esta cuestión con métodos más refinados. En cualquier caso, los resultados del ensayo clínico VIGOR, en el que rofecoxib fue comparado con naproxeno, fueron en la misma dirección.

**42. 63438. Mamdani M, Rochon PA, Juurlink DN, Kopp A, Anderson GM, Naglie G, Austin PC, Laupacis A. Observational study of upper gastrointestinal haemorrhage in elderly patients given selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs. BMJ 2002;325:624-627.**

**OBJETIVO:** Comparar las tasas de hemorragia gastrointestinal (HGI) alta en pacientes de edad avanzada usuarios de inhibidores selectivos de la COX-2 y de otros AINE no selectivos.

**MÉTODOS:** Se realizó un estudio observacional de cohortes de base poblacional con información administrativa de la base de datos de Ontario, del 17 de abril de 2000 al 31 de marzo del 2001. Se identificó a los mayores de 65 años que comenzaron tratamiento con un AINE no selectivo (n=5.391), diclofenac + misoprostol (n=5.087), rofecoxib (n=14.583) o celecoxib (n=18.908), más una muestra seleccionada al azar de no usuarios de AINE (n=100.000). Las variables principales fueron las tasas de ingreso hospitalario por HGI en cada cohorte, tras ajustar por factores de confusión.

**RESULTADOS:** En comparación con los controles no expuestos, el incremento del riesgo a corto plazo entre los usuarios de AINE no selectivos fue de 4,0 (IC95%, 2,3-6,9), el asociado a diclofenac + misoprostol fue de 3,0 (IC95%, 1,7-5,6), y el asociado a rofecoxib fue de 1,9 (IC95%, 1,3-2,8). No se observó riesgo asociado a celecoxib [RR=1,0 (IC95%, 0,7-1,6)]. Comparados con celecoxib, los AINE no selectivos mostraron un riesgo de 4,4 (IC95%, 2,3-8,5), el diclofenac + misoprostol de 3,2 (IC95%, 1,6-6,5), y el rofecoxib de 1,9 (IC95%, 1,2-2,8). En comparación con rofecoxib, los usuarios de AINE no selectivos presentaron un mayor riesgo de HGI [1,9 (IC95%, 1,0-3,5)].

**CONCLUSIONES:** Este estudio observacional de base poblacional encontró un riesgo a corto plazo de HGI más bajo con los inhibidores selectivos de la COX-2, comparados con los no selectivos. En el texto se dice que entre los usuarios de celecoxib y rofecoxib había más pacientes con antecedentes de enfermedad gastrointestinal alta, y también más pacientes expuestos a gastroprotectores. Los análisis tomando solamente controles emparejados por edad y sexo, los análisis separados para hombres y mujeres y el análisis tras excluir a los sujetos con antecedentes de HGI dieron resultados similares>

**43. 64540. Chan FKL, Hung LCT, Suen BY, Wu JCY, Lee KC, Leung VKS, Hui AJ, To KF, Leung WK, Wong VWS, Chung S, Sung JJY. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. N Engl J Med 2002;347:2104-2110.**

Las guías actuales recomiendan que los pacientes con riesgo de enfermedad ulcerosa que requieren tratamiento para la artrosis reciban un AINE inhibidor selectivo de la COX-2 o la combinación de un AINE no selectivo con un inhibidor de la bomba de protones.

**OBJETIVO Y MÉTODO:** El objetivo de este ensayo clínico fue evaluar si el celecoxib es similar a la combinación de diclofenaco más omeprazol para reducir el riesgo de recurrencia de hemorragia gastrointestinal (HGI) en pacientes con riesgo de sangrado.

Se incluyeron pacientes tratados con AINE que presentaron una HGI. Tras la curación de la úlcera, los pacientes no infectados por *H. pylori* fueron aleatorizados a recibir celecoxib (200 mg dos veces al día) o diclofenaco (75 mg dos veces al día) más omeprazol (20 mg al día) durante 6 meses. La variable principal evaluada fue la recurrencia de HGI.

**RESULTADOS:** En el análisis por intención de tratar, con 287 pacientes incluidos (144 tratados con celecoxib y 143 con diclofenaco más omeprazol), la recurrencia de sangrado se produjo en 7

pacientes tratados con celecoxib y 9 con diclofenaco más omeprazol. La probabilidad de sangrado recurrente durante el período de 6 meses fue de 4,9% (IC95%, 3,1-6,7) para los pacientes tratados con celecoxib y de 6,4% (IC95%, 4,3-8,4) para los tratados con diclofenaco más omeprazol (diferencia de -1,5 puntos de porcentaje; IC95%, de -6,8 a 3,8), es decir no significativa. Un 24,3% de los pacientes tratados con celecoxib presentaron efectos adversos renales, como hipertensión, edema periférico e insuficiencia renal, en comparación con un 30,8% de los tratados con diclofenaco más omeprazol.

CONCLUSIONES: Entre los pacientes con historia reciente de HGI, el celecoxib fue tan eficaz como la combinación de diclofenaco más omeprazol para prevenir la recurrencia de sangrado. Los efectos adversos renales son frecuentes en pacientes de riesgo tratados con ambos fármacos.

<<Véase también Graham-64543>>

**44. 63421. Lewis SC, Langman MJS, Laporte J-R, Matthews JNS, Rawlins MD, Wiholm B-E. Dose-response relationships between individual nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NNSAIDs) and serious upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis based on individual patient data. Br J Clin Pharmacol 2002;54:320-326.**

Con el objetivo de determinar el riesgo de hemorragia gastrointestinal asociado al uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) según la dosis y la duración del uso, se realizó un metanálisis con los datos individuales de pacientes procedentes de tres estudios de casos y controles realizados en Cataluña, Inglaterra y Escocia y Suecia, cuyos protocolos de recogida de datos eran similares. Se estudiaron 2.472 casos de hemorragia gastrointestinal y 5.877 controles. El ibuprofeno presentó el riesgo menor (OR=1,7; IC95%, 1,1-2,5), seguido de diclofenaco (OR=4,9; IC95%, 3,3-7,1), indometacina (OR=6,0; IC95%, 3,6-10,0), naproxeno (OR=9,1; IC95%, 6,0-13,7), piroxicam (OR=13,1; IC95%, 7,9-21,8) y ketoprofeno (OR=34,9; IC95%, 12,7-96,5). Para cada AINE, el riesgo de hemorragia gastrointestinal aumentó con la dosis. El incremento del riesgo se situó entre 4 y 8 con dosis habituales, excepto con ketoprofeno, que se asoció a un riesgo particularmente elevado, aunque basado en un escaso número de pacientes. El uso concomitante de más de un AINE aumentó el riesgo de manera considerable.

CONCLUSIONES: El riesgo de hemorragia gastrointestinal por AINE varía veinte veces según el fármaco y de tres a siete veces según la dosis. El riesgo es máximo durante la primera semana y disminuye después. El paracetamol, a cualquier dosis, no se asocia a hemorragia gastrointestinal y debería considerarse el analgésico de elección siempre que sea posible.

**45. 63663. Pavelká K, Gatterová J, Olejarová M, Machacek S, Giacobelli G, Rovati LC. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis. A 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. Arch Intern Med 2002;162:2113-2123.**

OBJETIVO: Determinar si el tratamiento a largo plazo (3 años) con sulfato de glucosamina modifica la progresión de la estructura articular y de los síntomas en pacientes con artrosis de rodilla.

MÉTODO: Ensayo clínico a doble ciego y controlado con placebo en 202 pacientes que fueron aleatorizados a recibir 1500 mg al día de glucosamina o placebo. Se evaluaron las modificaciones radiológicas articulares y los síntomas, mediante los índices funcionales de Lequesne y WOMAC.

RESULTADOS: Al cabo de 3 años, se observó un estrechamiento progresivo del espacio interarticular de -0,19 mm (IC95% -0,29--0,09) en el grupo asignado a placebo, mientras que no hubo modificaciones entre los pacientes asignados a sulfato de glucosamina (0,04 mm; IC95% -0,06-0,14), con una diferencia significativa entre grupos ( $p=0,001$ ). Los síntomas mejoraron de forma modesta en los pacientes del grupo placebo y entre un 20% y un 25% entre los pacientes tratados con glucosamina, con diferencias significativas respecto a las escalas de dolor, capacidad funcional y rigidez. Las variables de seguridad no mostraron diferencias entre grupos.

CONCLUSIONES: Los autores sugieren que el tratamiento a largo plazo con sulfato de glucosamina retrasa la progresión de la enfermedad, lo cual podría determinar una modificación de su curso.

**46. 60575. Petrella RJ, DiSilvestro MD, Hildebrand C. Effects of hyaluronate sodium on pain and physical functioning in osteoarthritis of the knee. Arch Intern Med 2002;162:292-298.**

En este ensayo clínico, 120 pacientes con artrosis de rodilla fueron aleatorizados a uno de los 4 grupos de tratamiento; ácido hialurónico, AINE (diclofenaco), la combinación de ambos o placebo. A las 4 semanas, se observó una disminución del dolor (en una escala analógica visual) y una mejoría funcional (según la escala de WOMAC) en los tres grupos de tratamiento farmacológico. Los autores concluyen que el ácido hialurónico es tan eficaz como un AINE.

<<Véase también el editorial de Felson y Anderson-60571>>

**47. 60571. Felson DT, Anderson JJ. Hyaluronate sodium injections for osteoarthritis. Hope, hype and hard truths. Arch Intern Med 2002;162:245-247.**

En contra de las conclusiones de los investigadores del ensayo clínico que acompaña este editorial en las que se afirma que "el hialuronato sódico pare ser tan eficaz como los AINE en la osteoartritis", el editorialista no halla pruebas que sugieran que el hialuronato es superior a placebo. Un reanálisis de los datos de los ensayos publicados con el fármaco en artrosis de rodilla no mostraron mejoras significativas del dolor, la discapacidad u otras variables respecto a placebo.

**48. 64204. Felson DT, Anderson JJ, Mass B. Hyaluronate sodium injections for osteoarthritis: the truth. In reply. Arch Intern Med 2002;162:2499-2500.**

Respuesta de los autores del editorial sobre la eficacia del ácido hialurónico en la artrosis (Arch Intern Med 2002;162:245-7) a la carta en contra del editorial y argumentan cada una de las críticas. Aunque otras revisiones y guías no están de acuerdo con el editorial y sugieren que el ácido hialurónico es eficaz en el tratamiento de la artrosis, muchas de ellas están patrocinadas por la industria y no están basadas en pruebas. En estudios preclínicos se han observado deferentes efectos del ácido hialurónico sobre el líquido sinovial, por lo que el mecanismo de acción no es del todo conocido. Se adjunta una tabla con la descripción de los grandes ensayos clínicos controlados con placebo, actualizada con un nuevo ensayo desde la publicación del editorial con resultados también negativos. En conclusión, los autores confirman los efectos escasos o nulos del ácido hialurónico sobre el tratamiento de la artrosis, respecto al placebo.

<<c.Véase también Altman y Moskowitz-64203>>

**49. 63555. Thomas KS, Muir KR, Doherty M, Jones AC, O'Reilly SC, Bassey EJ, on behalf of the Community Osteoarthritis Research Group. Home based exercise programme for knee pain and knee osteoarthritis: randomised controlled trial. BMJ 2002;325:752-755.**

Con el objetivo de evaluar la eficacia de un programa domiciliario de ejercicios en pacientes con gonalgia, se diseñó un ensayo clínico pragmático, con diseño factorial, de dos años de duración. Se incluyeron 786 pacientes con gonalgia que fueron distribuidos de manera aleatoria en cuatro grupos para seguir un programa de ejercicios, contacto telefónico mensual, ejercicios más contacto telefónico, o no intervención. A los dos años, se observaron reducciones significativas del dolor de rodilla (evaluado según la escala WOMAC) en los grupos que siguieron el programa de ejercicios, en comparación con los que no lo hicieron (diferencia media -0,82; IC95%, -1,3 a -0,3). El contacto telefónico solo no redujo el dolor. La reducción del dolor fue mayor en los pacientes que más siguieron el plan de ejercicios. Los autores concluyen que un programa sencillo de ejercicios domiciliarios puede reducir de manera importante el dolor de rodilla. La falta de respuesta en los pacientes que siguieron sólo contacto telefónico sugiere que las mejorías no son sólo debidas a los efectos psicosociales derivados del contacto con el terapeuta.

**50. 63074. Solomon PR, Adams F, Silver A, Zimmer J, DeVeaux R. Ginkgo for memory enhancement. A randomized controlled trial. JAMA 2002;288:835-840.**

Aunque diversos tratamientos de venta sin receta son comercializados para mejorar la memoria, la atención y las funciones cognitivas relacionadas, estos preparados no tienen una eficacia demostrada. Con el objeto de evaluar si Ginkgo biloba mejora la memoria en adultos de edad avanzada, se realizó un ensayo clínico aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo de 6 semanas de duración en 230 individuos sanos mayores de 60 años con una puntuación de *Mini-Mental State Examination* superior a 26. Mediante tests neuropsicológicos estandarizados se evaluaron funciones como aprendizaje, memoria, atención, concentración o lenguaje. Los resultados mostraron que a las 6 semanas Ginkgo biloba no mejoró la memoria ni las funciones cognitivas relacionadas en adultos sanos de edad avanzada sin alteración cognitiva.

**51. 63217. Frankish H. Ginkgo biloba does not enhance memory in healthy adults, US study finds. Lancet 2002;360:624.**

Sobre el ensayo clínico de Solomon et al-63074, publicado en JAMA 2002;288:835-40, en el que 230 hombres y mujeres de 60 años o más fueron aleatorizados a recibir Ginkgo biloba según la recomendación del fabricante (40 mg tres veces al día) o placebo durante 6 semanas. Los participantes no presentaban déficit de función cognitiva al inicio y gozaban de buena salud. Todos ellos completaron una serie de pruebas de aprendizaje, memoria y atención y concentración al inicio y al final del período de observación. Además, un acompañante que veía al participante por lo menos 4 veces por semana rellenaba un cuestionario sobre su impresión en relación con posibles cambios de memoria del participante. No se hallaron diferencias en ninguna de las 14 pruebas. La dosis citada es también recomendada por un Comité de Expertos sobre la seguridad y la eficacia de suplementos a base de hierbas de Alemania, llamado Comisión E.

Es realmente sorprendente que no hubiera diferencias en ninguna de 14 pruebas, pues la probabilidad de error de tipo I es mayor cuanto mayor es el número de variables evaluadas. Existen pruebas estadísticas para corregir por comparaciones múltiples.

También da que pensar sobre los "Comités de Expertos" en cuestiones "no convencionales", como las hierbas medicinales: ¿sus recomendaciones sobre control de calidad, eficacia, seguridad y relación coste-beneficio se basan en los mismos criterios ("medicina basada en pruebas" y farmacoepidemiología) que las relativas a medicamentos convencionales?

**52. 61145. Pirisi A. Antidepressant drug trials exclude most "real" patients. Lancet 2002;359:768.**

Un nuevo estudio ha demostrado que los ensayos clínicos en los que se evalúa la eficacia de los antidepresivos son poco representativos de la práctica real, porque sólo incluyen a un subgrupo de pacientes y excluyen a los que presentan comorbilidad psiquiátrica y a los que padecen depresión ligera. Desafortunadamente, esto excluye casi a 9 pacientes de cada 10 de los que son tratados con antidepresivos en la práctica.

Zimmerman et al (Am J Psychiatry 2002;159:469-473) revisaron las publicaciones prestando atención a los criterios de inclusión y exclusión usados en ensayos clínicos sobre el tratamiento de la depresión publicados entre 1994 y 1998 en cinco revistas. A continuación estimaron el porcentaje de pacientes deprimidos visitados en la práctica clínica habitual que serían elegibles para estos ensayos. Los resultados mostraron que de 346 pacientes de 18 a 65 años evaluados en la consulta externa de un hospital de Rhode Island (Estados Unidos), sólo un 15% habrían sido incluidos en los ensayos.

Alrededor de dos terceras partes de los pacientes son excluidos debido a cinco criterios de aplicación frecuente, utilizados por lo menos en tres cuartas partes de los ensayos sobre eficacia: historia de episodios de manía, características psicóticas, baja puntuación en la escala de Hamilton, historia de dependencia de alcohol u otras drogas y riesgo de suicidio. Si se aplican otros criterios adicionales, como comorbilidad por ansiedad, se excluiría a más de un 85%.

El primer autor afirma que "dado que los ensayos se realizan en la actualidad para evaluar las diferencias entre fármaco y placebo, los individuos en los que se espera una elevada tasa de respuesta a placebo o una baja tasa de respuesta al fármaco suelen ser excluidos".

**53. 63931. Furukawa TA, McGuire H, Barbui C. Meta-analysis of effects and side effects of low dosage tricyclic antidepressants in depression: systematic review. BMJ 2002;325:991-995.**

**OBJETIVO:** Comparar los efectos y los efectos indeseados (EI) de dosis bajas de antidepresivos tricíclicos frente a placebo y a las dosis habituales en el tratamiento de la fase aguda de la depresión.

**METODO:** Revisión sistemática y metanálisis de ensayos clínicos comparativos entre antidepresivos tricíclicos a dosis bajas (inferiores a 100 mg al día), a dosis habituales y placebo en pacientes con depresión. Se evaluó el riesgo relativo de respuesta considerando como tal un 50% de reducción de la gravedad clínica. También se evaluaron los riesgos de retiradas globales y retiradas secundarias a EI.

**RESULTADOS:** Un total de 35 estudios (2.013 participantes) compararon tricíclicos a dosis bajas frente a placebo, y 6 (551 pacientes) compararon dosis bajas con dosis habituales. Las dosis bajas, generalmente entre 75 y 100 mg al día, mostraron respectivamente 1,65 (IC95%, 1,36-2,0) y 1,47 (IC95%, 1,12-1,94) más probabilidades de respuesta que placebo entre las semanas 4 y 6-8. Las pautas con dosis habituales no fueron más eficaces y produjeron más retiradas por EI que las pautas a dosis bajas.

**CONCLUSIONES:** Los resultados sugieren que el tratamiento con antidepresivos tricíclicos a dosis bajas en pacientes con depresión está justificado. No obstante, hacen falta más estudios que acaben de establecer de forma rigurosa los beneficios relativos y los riesgos de las diferentes dosis. No obstante, la cuantía del efecto beneficioso sugerida por estos valores de riesgo relativo es más bien modesta.

**54. 64149. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr E, Alvarez FB, Chiacchierini LM, Jansen KU, for the Proof of Principle Study Investigators. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. N Engl J Med 2002;347:1645-1651.**

Aproximadamente un 20% de adultos se infectan por el papilomavirus humano de tipo 16 (HPV-16). Aunque la mayoría de infecciones son benignas, algunas degeneran en cáncer anogenital. Una vacuna que reduzca la incidencia de infección por HPV puede ser muy beneficiosa en salud pública. En este ensayo clínico a doble ciego, 2.392 mujeres jóvenes (entre 16 y 23 años) fueron aleatorizadas a recibir placebo o tres dosis de vacuna del HPV (40 µg por dosis). Se obtuvieron muestras cervicales por biopsia para detectar el ADN del virus por PCR y la presencia de neoplasia cervical intraepitelial, y se evaluó como variable principal la infección persistente por HPV. Después de un seguimiento medio de 17,4 meses tras completar la pauta de vacunación, la incidencia de infección persistente por HPV-16 fue de 3,8 por 100 años-mujer con riesgo en el grupo placebo y 0 por 100 años-mujer en el grupo que recibió la vacuna (100% de eficacia; IC95%, 90-100; p<0,001). Los nueve casos de neoplasia cervical intraepitelial relacionada con el HPV-16 se produjeron en el grupo placebo. Los autores concluyen que la administración de esta vacuna en mujeres con el HPV negativo podría reducir la incidencia de neoplasia cervical intraepitelial.

<<Véase también Crum-64151>>

**55. 63631. Brenner H. Long-term survival rates of cancer patients achieved by the end of the 20th century: a period analysis. Lancet 2002;360:1131-1135.**

**ANTECEDENTES:** En las últimas décadas las tasas de supervivencia a largo plazo de muchos tipos de cáncer han mejorado de manera sustancial gracias a los avances en la detección precoz y el tratamiento. Sin embargo, con los métodos tradicionales basados en la estrategia de cohortes, gran parte de esta mejoría sólo se observa muchos años después. El autor se propuso evaluar los logros alcanzados en la supervivencia de pacientes con cáncer con un método alternativo de análisis de la supervivencia, que da estimadores más puestos al día de las tasas de supervivencia a largo plazo, en comparación con los métodos convencionales.

**MÉTODOS:** Se usó la base de datos de 1973 a 1998 del programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos, cuyos datos fueron analizados por análisis por períodos.

**RESULTADOS:** Los estimadores de supervivencia a 5, 10, 15 y 20 años para el conjunto de todos los tipos de cáncer fueron, respectivamente, 63%, 57%, 53% y 51%, según el análisis por períodos. Según los resultados del análisis por períodos, las tasas relativas de supervivencia a 20 años fueron cercanas al 90% para los cánceres de tiroides y de testículo, de más de 80% para melanomas y cáncer de próstata, de alrededor de 80% para el cáncer de endometrio, y casi de

70% para el cáncer de vejiga y la enfermedad de Hodgkin. Se calculó una tasa de supervivencia a 20 años de 65% para el cáncer de mama, de 60% para el de cuello uterino, y de alrededor de 50% para los cánceres colorrectales, de ovario y de riñón.

INTERPRETACIÓN: La detección a tiempo de las mejorías en las tasas de supervivencia a largo plazo podría ayudar a evitar que clínicos y pacientes se desanimen o depriman indebidamente por esperanzas de supervivencia caducadas y a menudo demasiado pesimistas. También sirve para la vigilancia del cáncer, como base para la toma apropiada de decisiones en salud pública.

**56. 62917. Garattini S, Bertele V. Efficacy, safety, and cost of new anticancer drugs. BMJ 2002;325:269-271.**

"Los farmacólogos italianos Silvio Garattini y Vittorio Bertele' consideran que los nuevos fármacos antineoplásicos introducidos en el mercado europeo entre los años 1995 y 2000 ofrecen muy pocas o ninguna ventaja sustancial respecto a los productos ya existentes a pesar de que el coste resulta varias —en algún caso 350— veces superior". "Los medicamentos autorizados durante los 6 primeros meses de funcionamiento de la EMEA no cumplieron con las expectativas generadas sobre la mejora en el conocimiento básico del cáncer.

Para acceder al mercado rápidamente, los nuevos productos se presentan a menudo como candidatos de segunda línea en tipos de cáncer raros, y son evaluados en ensayos de fase II con muy pocos pacientes que establecen la equivalencia o la no inferioridad, más que su superioridad, frente a los tratamientos de referencia.

Además de no mejorar la supervivencia, la calidad de vida o la seguridad, los nuevos antineoplásicos son mucho más caros. Por todo ello sería deseable que en un futuro las investigaciones se centrasen en encontrar verdaderas ventajas para los pacientes con el objetivo de aportar beneficios clínicamente relevantes para ellos".

**57. 63953. Anónimo. US ruling favours medical marijuana. Scrip 2002;2796:17.**

Un tribunal de apelación de California ha prohibido al Gobierno Federal que revoque los privilegios de prescripción de los médicos que recomiendan, pero no prescriben, la marihuana como tratamiento médico. Se recordará que hace un tiempo el Gobierno Federal (bajo administración Clinton) declaró que retiraría la licencia profesional a los médicos que "recomendaran" marihuana con fines terapéuticos. La decisión fue tomada en votación por 3 a 0, y se basó en la Primera Enmienda de la Constitución, sobre la libertad de expresión, y también se aplica a otros estados occidentales: Alaska, Arizona, Hawaii, Nevada, Oregon y Washington, que tienen legislaciones similares que permiten a los pacientes poseer marihuana cuando se lo ha recomendado un médico. El tribunal ha declarado que "los médicos deben poder hablar con franqueza y de manera abierta con sus pacientes".

Los clubs de cannabis de San Francisco, que habían sido autorizados por las autoridades locales a distribuir marihuana a personas enfermas, han recibido numerosas visitas de agentes de la DEA. Según fuentes del Departamento de Justicia y de la DEA, la Administración Bush está revisando la norma. En mayo de 2001 el Tribunal Supremo de Estados Unidos determinó que no existían excepciones médicas a la ley federal que prohíbe la venta de marihuana en Estados Unidos, pero no se ha pronunciado (porque no se le ha pedido) sobre si los médicos pueden recomendarla a sus pacientes sin violar la ley.

**58. 63577. Anónimo. GW's cannabis products effective. Scrip 2002;2786:21.**

Los resultados de estudios en fase II en pacientes con esclerosis múltiple indican que los cannabinoides mejoran el dolor resistente al tratamiento convencional y mejoran los trastornos del sueño asociados a la esclerosis múltiple. De 34 pacientes incluidos, 28 consideraron que los "productos a base de cannabis" aliviaban el dolor, y decidieron proseguir su uso a más largo plazo. Hay todavía 25 pacientes en el ensayo, que los han estado tomando durante más de dos años. Los productos fueron tres preparados no fumados: hierba rica en tetrahidrocannabinol (THC), hierba rica en cannabidiol (CBD) y hierba con una razón igual de THC y CBD. Todos ellos mejoraron los síntomas de dolor, en comparación con placebo.

Subanálisis del ensayo indicaron que el producto con THC y CBD a razón 1:1 y el producto rico en THC reducían de manera significativa las puntuaciones sintomáticas en los 16 pacientes con esclerosis múltiple incluidos en el ensayo (no se dice si había otros pacientes con patologías diferentes de la EM). Estos dos preparados de cannabis también mejoraron de manera significativa la calidad y la duración del sueño, comparados con placebo. Todos los productos fueron bien tolerados, aunque el conjunto de los datos en poder de GW Pharmaceuticals indicaría que el producto con proporciones 1:1 de THC y CBD se asociaría a una incidencia significativamente más baja de efectos indeseados que el producto a base de THC.

GW Pharmaceuticals considera que "en su momento habrá mercado" para los tres productos en el tratamiento del dolor. GW Pharmaceuticals espera que los tres productos sean comercializados en 2004.

Se están realizando nueve ensayos clínicos en fase III en el tratamiento de varias patologías, y dado que el reclutamiento de pacientes y el análisis de datos están procediendo con mayor rapidez de la prevista en algunos ensayos, se podrían publicar los primeros resultados en noviembre.

La compañía ha comunicado que los resultados "positivos" con el preparado de CBD eran particularmente interesantes, porque en general se considera que este componente del cannabis tiene efecto antiinflamatorio más que analgésico, a pesar de que el pasado mes de julio se notificaron resultados similares sobre la actividad del CBD procedentes de un ensayo en fase II.

**59. 64054. Anónimo. GW cannabis spray edges closer to mkt. Scrip 2002;2798:26.**

Tras los resultados positivos de los cuatro ensayos clínicos en fase III en esclerosis múltiple y en dolor neuropático, el spray para administración sublingual de cannabinoides de GW Pharmaceuticals podría ser comercializado en 2003. Al conocerse la noticia las acciones de la compañía aumentaron un 25,7% (el mercado no tiene corazón ni conciencia contra las drogas).

Además, se comenzó un nuevo ensayo clínico con un extracto de THC y cannabidiol (CBD) en abril, en lesión medular, esclerosis múltiple (EM) y dolor. También hay en marcha ensayos en dolor neoplásico, trastornos del sueño y lesiones del plexo braquial.

GW Pharmaceuticals es la única compañía británica con permiso para desarrollar medicamentos derivados de cannabis. En total, han participado en los cuatro ensayos en fase III 350 pacientes con esclerosis múltiple o dolor neuropático, y en todos los ensayos se registró una mejoría significativa en dolor, espasticidad y trastornos del sueño.

En el primero de estos ensayos, de grupos paralelos, controlado con placebo y a doble ciego, en 66 pacientes con EM, el producto redujo de manera significativa el dolor y los trastornos del sueño.

En un segundo ensayo con 70 pacientes con EM y otros cuadros neurológicos, un producto de THC y CBD a partes iguales redujo de manera significativa el dolor y los trastornos del sueño, y en un tercero, con 160 pacientes, redujo de manera significativa la espasticidad de la EM en comparación con placebo. En un cuarto ensayo a doble ciego y cruzado en 48 pacientes con lesión del plexo braquial y dolor neuropático, el producto de THC y CBD y el de THC solo se asociaron a reducciones significativas del dolor y de los trastornos del sueño. En los cuatro ensayos los cannabinoides fueron seguros y bien tolerados.

**60. 64225. Anónimo. Essential Nutrition researching cannabis. Scrip 2002;2803:10.**

Essential Nutrition está desarrollando un cannabinoide (al parecer de origen natural) para administración, al igual que GW Pharmaceuticals, por vía sublingual, para el tratamiento del dolor neuropático. La compañía obtiene el cáñamo de suministros aprehendidos por la policía.

**61. 63452. Prandoni P, Bruchi O, Sabbion P, Tanduo C, Scudeller A, Sardella C, Errigo G, Pietrobelli F, Maso G, Girolami A. Prolonged thromboprophylaxis with oral anticoagulants after total hip arthroplasty. Arch Intern Med 2002;162:1966-1971.**

ANTECEDENTES: La duración óptima de la tromboprofilaxis tras cirugía ortopédica mayor es controvertida. Aunque los anticoagulantes orales son ampliamente usados para la prevención del tromboembolismo venoso tras cirugía ortopédica de cadera, no se han publicado estudios en los que se haya evaluado el beneficio de prolongar la anticoagulación más allá del ingreso hospitalario.

**MÉTODOS:** Pacientes consecutivos que habían recibido profilaxis con warfarina tras artroplastia total de cadera fueron distribuidos de manera aleatoria a interrumpir el fármaco en el momento del alta o seguir tomándolo durante 4 semanas más. Se comparó la incidencia de acontecimientos tromboembólicos venosos sintomáticos y asintomáticos durante el período de estudio entre ambos grupos. El estudio fue interrumpido de manera precoz tras la inclusión de los primeros 360 pacientes, porque se observó que el alargamiento de la tromboprofilaxis era más eficaz.

**RESULTADOS:** Se registraron complicaciones tromboembólicas venosas confirmadas en 10 pacientes: 9 (5,1%) en el grupo de 176 controles y 1 (0,5%) en el grupo de 184 pacientes que siguieron el tratamiento con warfarina. La diferencia absoluta en la incidencia de acontecimientos fue 4,57% (IC95%, 1,15-7,99). El riesgo relativo de tromboembolismo venoso en los controles en comparación con los pacientes asignados a prolongar la tromboprofilaxis fue de 9,4 (IC95%, 1,2-73,5), por lo que hay que tratar a 22 pacientes para evitar un acontecimiento. Se registró un episodio de hemorragia mayor (retroperitoneal) en un paciente del grupo asignado a alargar la profilaxis (0,5%; IC95%, 0,02-3,0) y ninguno en el grupo control.

**CONCLUSIONES:** En pacientes sometidos a artroplastia de cadera, el alargamiento de la profilaxis con warfarina durante 4 semanas más después del alta hospitalaria reduce la incidencia de complicaciones tromboembólicas venosas tardías sin aumentar el riesgo de hemorragia. Se requieren estudios para identificar predictores de tromboembolismo venoso tardío tras cirugía ortopédica, que permitirían seleccionar a los pacientes que se beneficiarían del alargamiento de la profilaxis.

Actualmente, existe una tendencia —seguramente inducida por intereses comerciales— a usar heparinas de bajo peso molecular para extender el período de profilaxis de la enfermedad tromboembólica en los pacientes que reciben prótesis de cadera o de rodilla. Pero este ensayo muestra que con un fármaco administrable por vía oral, y de coste mucho menor, se puede obtener el mismo efecto preventivo.

**62. 61545. Wilkins MR, Aldashev A, Morrell NW. Nitric oxide, phosphodiesterase inhibition, and adaption to hypoxic conditions. Lancet 2002;359:1539-1540.**

Unos 14 millones de personas viven permanentemente a alturas superiores a 2.500 m, en donde, además del frío y las condiciones climáticas adversas, hay poco oxígeno. En el mal de altura, incluso los que no manifiestan síntomas tienen mayor probabilidad de desarrollar hipertensión pulmonar y tienen una capacidad de ejercicio reducida, porque las arteriolas pulmonares se constriñen cuando se exponen a la hipoxia. La vasoconstricción pulmonar hipóxica es beneficiosa a alturas bajas, porque ayuda a preservar el equilibrio entre la ventilación y la perfusión desviando parte del flujo de sangre lejos de las regiones pulmonares mal ventiladas (por ej., a consecuencia de la obstrucción de un bronquio segmentario). Por el contrario, una respuesta enérgica de vasoconstricción a la altura determina desventaja fisiológica, porque se extiende por todo el pulmón e incrementa la presión arterial pulmonar sin mejorar el intercambio de gases. De hecho, una respuesta vasoconstrictora hipóxica exagerada predispone al edema pulmonar de altura.

Además, la exposición crónica a la hipoxia da lugar a hipertensión pulmonar sostenida, que es consecuencia de la remodelación estructural del lecho vascular pulmonar y de la hipertrofia ventricular derecha. Los estudios de grupos étnicos adaptados a la altura revelan que existe sin embargo amplia variabilidad interindividual en la susceptibilidad a la hipertensión pulmonar inducida por la hipoxia. Los tibetanos, que han estado viviendo a más de 4.000 m de altura durante más de 20.000 años, responden menos a la hipoxia que los europeos o los nativos andinos; parece que estas diferencias se deben a mutaciones genéticas. Las concentraciones de óxido nítrico (NO) en el aire expelido por tibetanos crónicamente hipóxicos son mayores que las de aymaras bolivianos y que las de individuos sanos a altitudes menores; el NO exhalado sería un indicador de la dinámica de la producción y producción de NO en el pulmón. La mejor adaptación de tibetanos y aymaras a las alturas se explicaría por una mayor capacidad de producción de NO. Implicaciones prácticas para poblaciones indígenas menos adaptadas a la altura y para viajeros: inhalar suplementos de NO no es práctico.

Los efectos cardiovasculares beneficiosos del NO son mediados por el monofosfato de guanosina cíclico (cGMP), cuyas concentraciones son reguladas por fosfodiesterasas específicas (PDEs). Durante la exposición crónica a la hipoxia, la actividad de algunas isoformas de las PDE, sobre todo la PDE5, que es la principal responsable de la hidrólisis del cGMP en los pulmones está

aumentada. Por lo tanto, una estrategia alternativa para potenciar la actividad del NO consiste en inhibir el metabolismo del cGMP por la PDE5.

Así, se han desarrollado inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (el más conocido es el sildenafil), cuyos estudios indican que podrían ser efectivos para prevenir la hipertensión pulmonar severa inducida por hipoxia. En voluntarios sanos, el pretratamiento con sildenafil inhibe la respuesta presora de la circulación pulmonar frente a la hipoxia aguda. Estudios preliminares sugieren que podría ser efectivo en el tratamiento de la hipertensión pulmonar, a dosis inferiores a las recomendadas para la disfunción eréctil. Con el uso continuado los efectos sobre el pene no son un problema, porque las erecciones sólo resultan facilitadas en el contexto de la atracción sexual (en este caso ya depende del coco de cada uno). Además de la comodidad del tratamiento por vía oral, los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 tienen otras ventajas sobre el NO inhalado: incrementan el efecto de los péptidos natriuréticos, cuyas concentraciones aumentan en caso de hipertensión pulmonar inducida por hipoxia, y actúan a través del cGMP para promover la vasodilatación e inhibir la remodelación de los vasos y el corazón. Es demasiado pronto para recomendar el empleo habitual de los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 para la hipertensión pulmonar inducida por la hipoxia en regiones montañosas.

**63. 61649. Lasser KE, Allen PD, Woolhandler SJ, Himmelstein DU, Wolfe SM, Bor DH. Timing of new black box warnings and withdrawals for prescription medications. JAMA 2002;287:2215-2220.**

Los fármacos de reciente comercialización son más susceptibles de provocar efectos indeseados no conocidos previamente, pero no se conoce con qué frecuencia. La vigilancia postcomercialización identifica estos efectos indeseados. Aproximadamente unos 20 millones de pacientes, sólo en Estados Unidos, tomaron por lo menos uno de los cinco medicamentos retirados del mercado entre septiembre de 1997 y septiembre de 1998. Tres de estos cinco medicamentos eran nuevos, y habían estado comercializados durante menos de dos años. Siete medicamentos aprobados desde 1993 y posteriormente retirados del mercado han sido señalados como responsables de haber contribuido posiblemente a un total de 1.002 casos mortales (estimación evidente, dado que estas cifras proceden de programas de notificación voluntaria).

OBJETIVO: Determinar la frecuencia y el tiempo transcurrido hasta que se detectaron nuevas reacciones adversas que provocaron alertas o motivaron la retirada de un fármaco del mercado en Estados Unidos.

MÉTODOS: Se revisaron todos los medicamentos registrados por la FDA y comercializados entre 1975 y 1999, y todos los retirados del mercado durante este período (con o sin alerta previa). Se evaluaron la frecuencia y el período de tiempo hasta la aparición de la alerta o su retirada.

RESULTADOS: Entre 1975 y 1999 se autorizó un total de 548 nuevas entidades químicas; 56 (10,2%) fueron objeto de una alerta de seguridad o fueron retiradas [45 (8,2%) motivaron alerta y 16 (2,9%) fueron retiradas]. Según el análisis de Kaplan-Meier, la probabilidad estimada de motivar la aparición de una alerta o de ser retirado durante un período de 25 años fue de un 20%. Se realizaron 81 modificaciones de la ficha técnica del producto; la mitad de estas modificaciones ocurrió durante los primeros 7 años de comercialización; para estos medicamentos, la mitad de las retiradas se produjo durante los dos primeros años tras la comercialización.

CONCLUSIONES: A menudo, tras la autorización de comercialización de un nuevo fármaco por la FDA, aparecen reacciones adversas graves. Es difícil conocer con certeza la seguridad de los nuevos fármacos hasta que el producto lleva unos años en el mercado.

Los FÁRMACOS RETIRADOS POR RAZONES DE SEGURIDAD ENTRE 1975 Y 2000 fueron los siguientes: azaribina (para psoriasis), por tromboembolismo; ticrinafeno (antihipertensivo) por hepatotoxicidad; zomepirac (AINE, analgésico) por anafilaxia; benoxaprofeno (AINE) por ictericia; suprofen (AINE) por dolor lumbar; nomifensina (antidepresivo) por anemia hemolítica; terfenadina (antihistaminico H1) por interacciones farmacológicas que daban lugar a cardiotoxicidad (alargamiento del QT y torsades de pointes); encainida (antiarrítmico) por incremento de la mortalidad en pacientes con arritmias ventriculares asintomáticas; astemizol (antihistamínico H1) por interacciones (y alargamiento del QT); temafloxacina (fluoroquinolona) por anemia hemolítica, hipoglucemia en pacientes de edad avanzada, insuficiencia renal, alteración de pruebas funcionales hepáticas y coagulopatía); flosequinán (para la insuficiencia cardíaca) por incremento de la mortalidad; cisaprida (trastornos acidopépticos) por interacciones farmacológicas que daban

lugar a cardiotoxicidad (alargamiento del QT); mibefradilo (bloqueador de los canales del calcio comercializado como antihipertensivo) por interacciones farmacológicas (que daban lugar a bloqueo AV y paro cardíaco); bromfenaco (AINE) por hepatotoxicidad, y grepafloxacin (fluoroquinolona) por acontecimientos cardiovasculares (alargamiento del QT).

<<Véase también el editorial de Temple y Himmel-61652>>

**64. 62089. Anónimo. European pharmacovigilance: opening Pandora's box. Prescrire Int 2002;11:130.**

A veces, nos enteramos a través de los medios de comunicación de que un fármaco hipocolesterolemiante o un analgésico ha sido retirado por problemas de seguridad. Las autoridades sanitarias parecen estar alerta, pero no han advertido aún a médicos y farmacéuticos. Ciertamente, los problemas de seguridad no pueden ser totalmente evitados, pero es esencial una buena prevención y un tratamiento adecuado. Una gestión inapropiada de un problema de seguridad es negativa para todos los actores implicados. Crea confusión a los profesionales sanitarios y siembra el pánico entre los pacientes. Genera desconfianza en las autoridades sanitarias y es obviamente malo para la compañía.

La prevención de los problemas de seguridad es inadecuada porque la evaluación del riesgo no es una prioridad en el desarrollo de los fármacos. Los estudios se centran sobre todo en la eficacia, en vez de basarse en la relación entre los beneficios y los riesgos.

La farmacovigilancia postcomercialización es pasiva, médicos y farmacéuticos reciben insuficiente apoyo y estímulo para notificar reacciones adversas. Para empeorar las cosas, las compañías farmacéuticas y la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA) se comportan como si la información sobre seguridad consistiera mayoritariamente en datos confidenciales para las partes farmacéuticas, y no una parte normal de la educación del uso racional de medicamentos.

La experiencia de los profesionales sanitarios implicados en proporcionar información comparativa y equilibrada sobre los medicamentos muestra que es casi imposible acceder a los datos decisivos sobre efectos adversos sospechosos o confirmados de la EMA. La respuesta previsible es siempre la misma: "Lo que usted solicita es confidencial"; o bien, "Le rogamos consulte a las autoridades sanitarias nacionales". Al contactar con las autoridades nacionales, sienten decirte que no pueden responder a la petición porque toda la información está siendo recopilada en la Agencia Europea en Londres y que se está esperando un posicionamiento europeo... en colaboración en exclusiva con el centro de Uppsala de la Organización Mundial de la Salud.

Esta actitud paternalista y secretista hacia los profesionales sanitarios no puede ser aceptable, porque la Unión Europea tiene una normativa vinculante sobre el acceso público a todos los documentos de la Comisión y sus agencias. La única manera de prevenir las crisis de seguridad y tratarlas cuando ocurren es establecer un proceso en el que los datos clave sean compartidos con los profesionales sanitarios y el público de una manera responsable y oportuna. ¿Quiénes son los más afectados por los efectos adversos: pacientes y profesionales, o los accionistas? Los que deciden la política europea tienen que decidir.

**65. 61518. Finsterer J. Earl Grey tea intoxication. Lancet 2002;359:1484.**

Se describe un caso de intoxicación por té Earl Grey.

Se trata de un hombre de 44 años sin antecedentes, excepto el consumo de hasta 4 litros de té al día en los 25 años anteriores, que recientemente había pasado a ser Earl Grey. Presentaba calambres que afectaron a un número creciente de grupos musculares, fasciculaciones, parestesias distales en ambas extremidades, y sensación de presión en los ojos, asociada a visión borrosa, sobre todo en la oscuridad. La conducción nerviosa motora era normal y la electromiografía con aguja mostraba fasciculaciones en 6 de 20 localizaciones, pero preservación de la unidad motora. Los exámenes oftalmológicos fueron normales y no se apreciaron alteraciones en parámetros de laboratorio habituales. No tenía polidipsia, y era fácilmente capaz de reducir la ingesta a 1-2 litros al día. Se excluyeron neuropatías motoras, polineuropatía, miopatía, neuromiotonía, síndrome de hombre rígido y enfermedad de Machado-Joseph.

El paciente pensó que los síntomas tenían que ver con el consumo de té Earl Grey, y al cabo de 5 meses detuvo su consumo, y volvió al té negro que había consumido anteriormente. Los síntomas desaparecieron completamente en una semana.

La esencia de aceite de bergamota se obtiene de la naranja bergamota (*Citrus aurantium*, ssp bergamia). Contiene bergapteno (5-metoxipsoraleno, bergamotina (5-geraniloxipsoraleno) y citropteno (5,7-dimetoxicumarina), que también pueden encontrarse en el jugo de pomelo, el apio, chirivías y jugo de naranja amarga.

El aceite de bergamota es un bien conocido fotosensibilizante con UVA, con un fuerte efecto fototóxico, y es utilizado en el tratamiento de la psoriasis, el vitíligo, la micosis fungoide y linfomas cutáneos. A causa de sus efectos tóxicos, ha sido prohibido en muchos países como componente de cosméticos. También es hepatotóxico y puede ser causa de alergia de contacto.

Los efectos en el paciente descrito se pueden explicar por el efecto del bergapteno como bloqueador de canales de potasio axolemal selectivo, lo que reduciría la permeabilidad al potasio en los nódulos de Ranvier; esto puede ser la causa de la hiperexcitabilidad de la membrana axonal y de alteraciones fásicas de las corrientes de potasio, lo que daría lugar a fasciculaciones y calambres. La afectación de los canales de potasio tiene un papel patogénico en otras enfermedades que cursan con fasciculaciones, mioquimia y calambres, como el síndrome de Isaacs, el síndrome de ataxia/mioquimia episódica y la esclerosis lateral amiotrófica. La hiperexcitabilidad puede ser potenciada por la apertura prolongada de canales de sodio regulados por el voltaje, debida al bergapteno.

Naturalmente, esta maravilla de compuesto es lo que se añade al té para que sea té Earl Grey. Cuando éste es consumido en cantidades excesivas, puede producir calambres musculares, fasciculaciones, parestesias y visión borrosa.

**66. 61688. Liccardi G, Gilder JA, D'Amato M, D'Amato G. Drug allergy transmitted by passionate kissing. Lancet 2002;359:1700.**

Una mujer de 45 años acudió a consulta de un centro de alergología tras dos episodios de urticaria-angioedema. El primer episodio había ocurrido 4 años antes, alrededor de una hora después de tomar la quinta dosis de un comprimido de 1.200 mg de bacampicilina. Los signos cutáneos desaparecieron 2 h después de administrar 10 mg de cetiricina (un antihistamínico H1) y 500 mg de hidrocortisona por vía intravenosa.

En el segundo episodio, motivo de la presente consulta, presentó ligera picazón y edema labiales y prurito e hinchazón cutáneos de intensidad moderada alrededor de media hora después de hacer el amor con su marido. No había tomado medicamentos ni comido alimentos.

Su marido estaba tomando 1.200 mg de bacampicilina dos veces al día por una gingivitis, y había tomado el último comprimido dos horas antes. El marido usaba condón, de modo que el único contacto entre las mucosas de ambos fue el beso. Los síntomas de la paciente habían desaparecido unas 2 h después de haber tomado 10 mg de cetiricina. Seis meses más tarde se realizaron pruebas de sensibilidad cutánea, y una exposición a claritromicina por vía oral, que no se siguieron de ningún acontecimiento. A continuación se realizó una nueva prueba de exposición: se administró (al marido) placebo, 120, 360 o 520 mg de bacampicilina en días diferentes, y se le pidió que besara a su esposa dos horas después de tomar los comprimidos, cuando el fármaco ya habría alcanzado concentraciones suficientes en saliva. La paciente experimentó una ligera picazón en la boca, y prurito y algunas ronchas en la cara y los brazos, unos 20 min después del beso, tras la ingesta por el marido de 360 mg de bacampicilina. Estos síntomas volvieron a desaparecer una hora después de tomar 10 mg de cetiricina.

**67. 61612. Moynihan R, Heath I, Henry D. Selling sickness: the pharmaceutical industry and disease mongering. BMJ 2002;324:886-891.**

Se puede ganar mucho dinero haciendo creer a personas sanas que están enfermas. Algunas formas de medicalización actual de la vida cotidiana podrían ser descritas más bien como "especulación con la enfermedad": se amplían los límites de una entidad tratable para expandir mercados susceptibles a la introducción de nuevos productos. Las compañías farmacéuticas trabajan activamente en patrocinar la definición de enfermedades y promoverlas a prescriptores y

consumidores. La construcción social de la enfermedad está siendo reemplazada por la construcción corporativa de la enfermedad. Las alianzas entre laboratorios farmacéuticos, médicos y grupos de usuarios utilizan los medios de comunicación para promover la conceptualización de algunas patologías como generalizadas y graves. Estas campañas están basadas en la creación de "conciencia de enfermedad". Por el contrario, los planteamientos alternativos, basados en enfatizar la historia natural autolimitada o relativamente benigna de un problema, son minimizados. Las consecuencias negativas de esta medicalización inadecuada son múltiples; etiquetado innecesario, decisiones de tratamiento inapropiadas, enfermedades yatrógenas, y derroche económico, así como la pérdida que resulta de desviar recursos necesarios para tratar o prevenir enfermedades más graves.

En este artículo, se exponen algunos ejemplos de "enfermedades inventadas" y se sugiere cómo prevenir el crecimiento de esta práctica.

La medicalización de la calvicie —y la promoción de finasterida por Merck— muestra claramente la transformación de un proceso normal de la vida en un fenómeno médico.

El síndrome de colon irritable, considerado como un trastorno funcional benigno y como un diagnóstico de exclusión, se ha convertido en una enfermedad grave que requiere una marca y un fármaco, con los riesgos y costes que ello supone.

La promoción del antidepresivo moclobemida para el tratamiento de la fobia social (presentada como "timidez") ha convertido un problema social o personal en un problema médico de una prevalencia exagerada.

La concepción de la osteoporosis como enfermedad ha dado lugar a la medicalización generalizada de la disminución de la densidad ósea, que en realidad es un factor de riesgo asociado a la edad.

Por último, la gran promoción de la disfunción eréctil en los medios de comunicación ha exagerado la magnitud del problema.

Es imprescindible, concluyen los autores, que se sustituya la información corporativa y sesgada por información rigurosa e independiente, alejada de los intereses puramente especulativos.

<<Véase también Gotzsche-61613>>

**68. 63401. Lièvre M. Alosetron for irritable bowel syndrome. BMJ 2002;325:555-556.**

En febrero de 2000 el alosetrón (Lotronex®), un antagonista de los receptores 5-HT<sub>3</sub> de la serotonina, fue aprobado por la FDA para el tratamiento del síndrome de colon irritable. En noviembre, tras la notificación de 49 casos de colitis isquémica y 21 de estreñimiento grave, tres de ellos mortales, el alosetrón fue retirado del mercado. Se siguieron notificando reacciones adversas graves, con un total de 84 casos de colitis isquémica, 113 de estreñimiento grave, 143 ingresos y 7 muertes.

A pesar de la fuerte oposición del Profesor Paul Stolley, el 7 de junio de 2002 la FDA anunció la reintroducción del alosetrón, a través de un programa de prescripción para el tratamiento de mujeres con síndrome de colon irritable con diarrea grave como síntoma predominante.

Es poco probable que este programa de prescripción pueda prevenir las reacciones adversas graves por alosetrón, ya que el riesgo de colitis isquémica no es predecible y que los efectos adversos pueden confundirse con los síntomas de la enfermedad que se trata. Uno de cada 1.000 pacientes tratados durante 6 meses puede presentar estreñimiento grave y uno de cada 350 colitis isquémica, lo que podría traducirse en 2.000 casos de estreñimiento grave, 5.714 de colitis isquémica, 1.109 intervenciones quirúrgicas y 329 muertes; 240.000 mujeres podrían experimentar alguna mejoría de los síntomas. El coste de este efecto beneficioso parece muy elevado. La presión por parte del grupo de Acción Lotronex (que acepta el patrocinio de la industria) y de la propia industria farmacéutica, junto con un cambio de actitud de la FDA (con una visión más republicana de la salud pública), pueden haber motivado la decisión de la FDA.

<<editorial.Véanse también Moynihan-63403 y Moynihan-63405>>

**69. 63403. Moynihan R. FDA advisers warn of more deaths if drug is relaunched. BMJ 2002;325:561.**

Asesores de la FDA advierten sobre el riesgo de más efectos adversos graves y muertes si el alosetrón es reintroducido en el mercado a finales de este año. Aprobado en febrero del 2000 para el tratamiento del síndrome de colon irritable en mujeres con diarrea como síntoma predominante, fue retirado nueve meses más tarde a raíz de efectos adversos graves con resultado de ingreso, cirugía y muerte. Tras la presión de grupos de pacientes, la FDA y el laboratorio decidieron reintroducirlo en el mercado y en abril de este año se estableció un programa de prescripción. Cuando la FDA anunció la reintroducción, se ignoró la restricción inicial de que debía ser prescrito sólo por médicos con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento del síndrome.

<<Véanse también Lièvere-63401 y Moynihan-63405>>

**70. 63405. Moynihan R. Alosetron: a case study in regulatory capture, or a victory for patients' rights? BMJ 2002;325:592-595.**

En abril de 2002, un comité asesor de la FDA recomendó la reintroducción del alosetrón en el mercado, tras su retirada en el 2000 a causa de efectos adversos graves, e incluso mortales. El fármaco, un antagonista de los receptores de la serotonina desarrollado por GSK, fue recomendado para su aprobación por un comité asesor de la FDA el 16 de noviembre de 1999, y fue autorizado para el tratamiento del síndrome de colon irritable el 9 de febrero del 2000.

El 27 de junio del mismo año, a pesar de los casos de efectos indeseados graves, un comité de seguridad decidió mantener el fármaco en el mercado.

El 1 de julio, el profesor Paul Stolley se incorporó a la FDA como consultor y al cabo de sólo dos meses elaboró un informe en el que alertaba sobre la seguridad de alosetrón y recomendaba considerar la posibilidad de su retirada. Tres días después de reunirse con miembros de la compañía fabricante, Stolley y su equipo enviaron un documento al director de la división gastrointestinal de GSK advirtiéndole de que la elaboración de una estrategia para el manejo de los riesgos que proponía el laboratorio no evitaría el aumento de casos de muerte, colectomía o colitis isquémica, que no habían sido vistas nunca antes en pacientes con síndrome del colon irritable. El documento refutaba el argumento de la compañía según el cual el control del estreñimiento entre los pacientes tratados permitiría "evitar el riesgo" de efectos adversos graves, incluidos los casos de colitis isquémica.

A pesar de todo, la compañía retiró el fármaco voluntariamente el 28 de noviembre, y casi de manera simultánea, grupos de pacientes iniciaron campañas para su reintroducción. De estas organizaciones, la "Fundación Internacional sobre Trastornos de la Función Gastrointestinal" había sido creada con fondos de CSK a pesar de que su presidenta, Nancy Norton, nunca lo había revelado.

A partir de entonces se iniciaron acciones por parte de miembros de la propia FDA en defensa del fármaco, y se apartó del asunto a las voces discrepantes como la del Prof Stolley y colaboradores cercanos. Con el argumento de responder a las necesidades de los pacientes, y a pesar de que se seguían notificando casos de efectos indeseados graves y de muerte, el 23 de abril del 2002, el tercer comité de seguridad de la FDA recomendó reintroducir el fármaco con restricciones en su prescripción, a pesar de que asesores de la FDA advirtieron sobre el riesgo de más muertes si el alosetrón (Lotronex®) se reintroducía en el mercado.

Finalmente, el 7 de junio la FDA reautorizó el alosetrón ignorando las recomendaciones del comité sobre la restricción de su prescripción a médicos especialistas (en un cuadro se describe la cronología de los acontecimientos).

El Prof Stolley afirma que la agencia reguladora estadounidense se ha convertido en servidor de la industria farmacéutica, y cita su experiencia con alosetrón como un ejemplo de trabajo mal hecho. "Es una vergüenza... en vez de una negociación, fue una alianza entre la FDA y el laboratorio, dada la financiación que recibe de la industria" (en un cuadro se explica cómo los laboratorios financian la FDA, y que en 2002 la FDA recibió de la industria casi la mitad del coste de revisar los dossiers de medicamentos).

La FDA y GSK rechazan estas alegaciones y defienden que la decisión sobre el alosetrón fue motivada por preocupación de los pacientes. Es necesaria una reforma que debería acabar con la financiación de la "industria de las evaluaciones farmacológicas" de la FDA. Posiblemente, acaba concluyendo el autor, se necesitarán más asesores como Paul Stolley para denunciar la influencia corporativa inadecuada, y quizás más muertes relacionadas con el fármaco, antes de que estas reformas sean tomadas en serio.

<<Véanse también Lièvre-63401 y Moynihan-63403>>

**71. 62261. Ashraf H. US drug industry and FDA prepare for closer ties. Lancet 2002;359:1923.**

La FDA está pendiente de una votación prevista para esta misma semana en el Senado norteamericano, que permitiría incrementar las tasas pagadas por la industria farmacéutica, desde unos 133 millones de US\$ al año (unos 530.000 US\$ por expediente) a 260 millones al año en el 2007. A cambio, la FDA encargará más revisiones médicas externas, proseguirá las revisiones rápidas e iniciará programas piloto que puedan acelerar todavía más la aprobación de nuevos medicamentos. La nueva legislación tiene dos efectos positivos para las compañías farmacéuticas: 1) los tiempos de revisión pasaron de 30 meses a finales de los ochenta a 22 meses en 1993, y a 12 meses en 1999. El tiempo mediano para la aprobación de fármacos priorizados pasó de 13 meses en 1993 a 6 meses en 2000. Entre 1993 y 2001 la FDA autorizó 285 nuevas entidades moleculares y 73 productos biológicos, muchos más que en cualquier otro período de la historia de la FDA.

2) El acortamiento de los períodos de evaluación también reduce los costes de investigación y desarrollo de la industria, pues cada mes ahorrado de tiempo de revisión supone un ahorro económico promedio para la compañía implicada de 2,5 millones de US\$. La FDA aprueba unos 40 nuevos medicamentos cada año (moleculares o biológicos), y en 2001, al pagar 133 millones de US\$ en tasas, la industria logró ahorrar 1.200 millones de US\$ en costes de investigación y desarrollo.

**72. 64545. Abraham J. The pharmaceutical industry as a political player. Lancet 2002;360:1498-1502.**

RESUMEN: La industria farmacéutica (IF) ha producido muchos medicamentos que han beneficiado a la especie humana. Los mecanismos políticos diseñados para gobernar a la industria deben asegurar que estos efectos beneficiosos se mantengan. No obstante, la regulación debe ser suficientemente robusta para proteger la salud pública de fármacos no seguros, ineficaces e innecesarios. El grado de influencia de la IF sobre la regulación de medicamentos, a expensas de otras partes interesadas, sugiere que el sistema actual podría mejorarse. En este artículo se describen las muchas maneras que usa la IF para influir sobre los gobiernos y agencias reguladoras, y se sugieren modos de detener esta influencia.

Se calcula que la IF gasta anualmente unos 6.000 millones de US\$ en desarrollo de fármacos. Sólo en Estados Unidos, el mercado de medicamentos de prescripción es de unos 130.000 millones de US\$, y en el Reino Unido es de unos 7.000 millones. Algunas de las mayores compañías tienen una fuerza laboral de unas 100.000 personas. La IF desea que los criterios aplicados por las autoridades reguladoras para evaluar la eficacia y la seguridad sean suficientemente altos para evitar desastres yatrogénicos frecuentes, que la desprestigiarían, pero no tanto como para amenazar su viabilidad comercial. Por ejemplo, una compañía puede perder una media de un millón de US\$ por cada día de retraso en la autorización de comercialización de un nuevo medicamento. Dado que los gobiernos regulan a la industria, en principio en nombre de los intereses de los pacientes, la IF deja de ser una mera entidad comercial, para convertirse en un actor político dispuesto a fijar los criterios y procesos de la regulación.

CAPTURA DE LAS AGENCIAS REGULADORAS. Cuando los intereses de la industria no coinciden con los de la salud pública, el papel de la agencia reguladora gubernamental es crucial. Se puede decir que cuanto mayor es la influencia de la IF sobre la perspectiva de la agencia reguladora –hasta el punto de que ésta puede adoptar los intereses de la industria por encima de los de los pacientes– más se puede decir que la agencia ha sido capturada. La IF tiene estrategias de presión bien engrasadas para capturar las agencias reguladoras.

De manera más sutil, la IF puede penetrar en el corazón de la subcultura de la política reguladora por la llamada puerta de atrás: los funcionarios reguladores inician su carrera en la IF, luego trabajan unos años en la agencia reguladora, hasta que son promovidos de vuelta a la industria, a un nivel más alto del que ocupaban antes. Una elevada proporción de los científicos de la agencia británica comenzaron su carrera en la industria.

La FDA norteamericana es la agencia con más recursos en el mundo, y tiene fama de someter a la IF a controles estrictos, porque debe operar en un ambiente relativamente transparente, bajo el control del Congreso y la posibilidad de revisión judicial en los tribunales. No obstante, también allí

muchos reguladores veteranos que proceden de la IF pueden aportar valores a la FDA que son coincidentes con los de la IF, sobre todo si perciben el desarrollo de su carrera en términos de futura promoción en esta misma industria.

En ocasiones esta regulación amistosa con la IF ha ido más allá; a principios de los setenta la dirección de la FDA estableció una política deliberada para que la agencia fuera más cooperativa con las compañías farmacéuticas, y trató de bloquear a los médicos de la FDA que seguían una filosofía diferente. La consecuencia fue que algunos científicos de la FDA afirmaban que, cuando recomendaban la aprobación de un fármaco, sus análisis eran raramente comprobados. No obstante, las recomendaciones de no aprobación eran excesivamente revisadas por causas injustificadas. Una encuesta realizada en 2001 reveló que una tercera parte de los funcionarios de evaluación de medicamentos en la FDA no se sentían cómodos cuando expresaban sus opiniones científicas, y algunos dijeron haber sido presionados en favor de los fabricantes, por encima de los intereses de la ciencia y la salud pública, y haber recibido presiones de sus superiores para que cambiaran sus opiniones.

Por ejemplo, a finales de los noventa, cuando algunos científicos de la FDA entregaron documentos al Congreso debido a su preocupación por los efectos indeseados de la troglitazona cuando estaba todavía comercializada, recibieron amenazas de acciones disciplinarias de la dirección de la agencia. La captura de los reguladores es importante, porque la evaluación beneficio/riesgo de los fármacos tiene un alto grado de incertidumbre técnica, que es inherente a la toxicología, los ensayos clínicos y la epidemiología. Por lo tanto, es crucial saber hasta qué punto los reguladores están dispuestos a otorgar a la IF el beneficio de la duda científica sobre cuestiones de seguridad y de eficacia. Esto ocurre con demasiada frecuencia.

**CONFLICTOS ENTRE EL GOBIERNO Y LA AUTORIDAD REGULADORA:** La IF percibe que las "trabas" reguladoras afectan de manera negativa la economía de un país, y pueden producir desempleo. Además, trata de convencer de ello a otros sectores. Desde los años sesenta la asociación británica de la IF (ABPI) presionó mucho a la MCA con este argumento, y el resultado fue que en 1972-83 se aprobaron más nuevos medicamentos en el Reino Unido que en Francia, Alemania, Italia, Suecia y Estados Unidos. De lo que la industria no habla es de que las megafusiones de compañías dan lugar a la pérdida de miles de puestos de trabajo. A pesar de que en 1961-85 el Reino Unido aprobó más medicamentos que Austria, Países Bajos, Bélgica, Italia, España, Suiza y Estados Unidos, y de que en 1988 el Reino Unido era el país de la UE que aprobaba los medicamentos con mayor rapidez, en 1989 se creó la nueva MCA, cuyos costes son cubiertos en su totalidad por las tasas de la industria, y cuyo objetivo es "dar un servicio eficiente y coste-efectivo que proteja a los usuarios de medicamentos sin amenazar la efectividad de la industria farmacéutica". El tiempo medio de evaluación de un nuevo medicamento en la MCA era de 154 días laborables en 1989, y disminuyó a 93 días en 1990, 75 en 1991, 67 en 1993 y sólo 44 en 1998.

En la FDA alrededor de un 12% del presupuesto procede de las tasas pagadas por la IF.

Este efecto ha sido particularmente importante en la UE, tras la introducción, en 1995, del sistema de aprobación por reconocimiento mutuo (por el que el fabricante elige el país en el que presenta la solicitud, lo que da lugar a un informe de evaluación que se convierte en "referencia" en los demás países). Así, se ha creado una situación en la que las agencias nacionales compiten entre ellas, presentándose como las más rápidas para aprobar nuevos fármacos. En resumen, hay incentivos para la rapidez, pero no para el rigor en la evaluación..

**CONFLICTOS DE INTERESES DE LOS EXPERTOS.** Cuando las agencias reguladoras evalúan datos de eficacia y seguridad, generalmente buscan el consejo de científicos expertos, generalmente de hospitales y universidades. A la IF esto le entusiasma.

De 70 consejeros científicos que participaban en los diversos comités técnicos de la MCA en 1996, sólo 12 no tenían intereses relacionados con la IF, 29 los tenían personales y 29 los tenían de su departamento o institución. En 1996, de los 23 miembros del CSM británico, 3 tenían intereses en veinte compañías o más, 7 los tenían en diez compañías o más, y 20 los tenían en cinco compañías o más. A pesar de que hay transparencia sobre esta cuestión, esto no resuelve el efecto general del conflicto de intereses sobre la visión de los intereses de la IF que tiene cada experto. En este contexto, los expertos encuentran dificultad para oponerse a propuestas de la IF, dado que pueden perder ingresos por consultorías y su departamento puede dejar de recibir sus ayudas financieras. En ocasiones, hasta un 90% de los miembros de los Comités de Expertos de la FDA han declarado conflictos de intereses con compañías farmacéuticas.

**GLOBALIZACIÓN DE LOS CRITERIOS CIENTÍFICOS: LA CONFERENCIA ICH.** La IF también juega un papel importante en determinar los criterios reguladores del desarrollo de fármacos. Con el fin de aumentar el acceso al mercado global y disminuir el coste y la duración de la investigación y el desarrollo, la industria ha intentado armonizar los criterios de pruebas de fármacos,

organizando la Conferencia Internacional de Armonización de los Requerimientos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano (ICH).

Los principales participantes en la ICH son las asociaciones industriales de Europa, Japón y Estados Unidos y sus respectivas agencias reguladoras. La secretaría es ocupada por la Federación Internacional de Asociaciones de Fabricantes de Medicamentos (IFPMA).

La ICH ha permitido a la IF renegociar extensamente los criterios científicos que se supone que las agencias reguladoras deben aplicar para proteger la salud pública. La ICH ha conseguido armonizar los criterios para la toma de decisiones en Estados Unidos, la UE y Japón, y muchos otros países adoptan actualmente los criterios ICH para la toma de decisiones. Además, se presiona a la OMS para que también recomiende su adopción en los países en desarrollo. La IFPMA dice que esto facilita el rápido acceso de los pacientes a los nuevos medicamentos, elimina duplicaciones innecesarias en el desarrollo de fármacos y en la regulación, y mejora la calidad de la fabricación en los países en desarrollo. Por ejemplo, a pesar de que la FDA exige pruebas de carcinogénesis para los fármacos que deban ser usados durante más de 3 meses, la ICH recomienda no practicarlas, ni tan sólo para los fármacos que vayan a ser usados durante más de 6 meses.

**RENDICIÓN DE CUENTAS.** La IF ha logrado convencer a reguladores y gobiernos de que las demás partes interesadas (organizaciones de consumidores, asociaciones de pacientes y la comunidad médica y científica) no deben tener derecho a acceder al proceso regulador. En muchas agencias reguladoras (británica, finlandesa, francesa, alemana, holandesa y española entre otras) se exige a los miembros de sus comités de expertos que traten la información sobre nuevas solicitudes de comercialización de manera secreta, con el fin de proteger los secretos comerciales de las compañías farmacéuticas.

**CONCLUSIONES:** El sistema actual de regulación de medicamentos es insuficientemente fuerte en sus relaciones políticas con la IF, porque impide la rendición de cuentas, es muy vulnerable a la captura por la industria y permite que los expertos científicos tengan extensos conflictos de intereses. Es necesario un sistema plenamente capaz de defender la salud pública.

Primero, todos los países deberían permitir el acceso público a la información sobre regulación, como ocurre en Estados Unidos.

Segundo, las agencias reguladoras deberían identificar unas pocas pruebas clave para cada solicitud de comercialización, que sus propios científicos deberían realizar de manera independiente del fabricante, aunque con financiación de la compañía interesada; los datos obtenidos podrían ser compartidos por las diferentes agencias nacionales.

Tercero, el estado debería reasumir la responsabilidad de financiar la evaluación reguladora, de modo que las agencias no tengan que competir entre ellas por las tasas de la industria para sobrevivir.

Finalmente, se debería pedir a los consejeros expertos externos de las agencias reguladoras que suspendan todos sus conflictos de intereses durante su período de servicio.

<Véanse también James-63907, Collier e Iheanacho-63919, Henry y Lexchin-64085, y Dukes-64164>.

### 73. 62275. Davies P. Industry funding in medical education. *Lancet* 2002;359:1949-1950.

"En la primera mitad de 2001 el Reino Unido sufrió un número jamás observado de brotes de tuberculosis. Uno, ocurrido en Leicester, fue el mayor desde que se dispone de quimioterapia. En este brote y por lo menos en otro, el paciente índice había sido diagnosticado de asma y tratado como tal durante varios meses antes de ser realmente diagnosticado de tuberculosis, lo que dio tiempo para que contagiara a familiares y amigos.

¿Cómo pueden médicos respetables y competentes cometer estos errores? Estoy seguro de que la formación médica continuada sesgada depende demasiado del patrocinio de compañías farmacéuticas, y juega un papel importante en los errores diagnósticos. Hay muchas compañías con medicamentos contra el asma que para vender repiten el mensaje "¿Tos? Piense en asma". Ninguna dice: "¿Tos? Piense en tuberculosis". El último fármaco efectivo en el tratamiento de la tuberculosis fue inventado hace 30 años...

Las sociedades científicas británicas que se ocupan de las enfermedades respiratorias han fracasado en asegurar (la necesaria existencia de organismos independientes que guíen la formación continuada)".

### 74. 61220. Anónimo. Pfizer publicly reprimanded. *Scrip* 2002;2732:5.

Pfizer ha sido públicamente advertida por el comité de la Asociación Británica de la Industria Farmacéutica (ABPI) sobre (auto)control de las prácticas de promoción, por la promoción de medicamentos e indicaciones no aprobados entre personal sanitario del NHS. Se trata de la segunda firma multinacional en cuatro meses que recibe tal advertencia pública. GSK fue advertida el año pasado por la publicidad sobre su antidiabético rosiglitazona. Pfizer había promovido indicaciones no autorizadas para atorvastatina y amlodipina, y también estaba promoviendo el uso de ziprasidona, que todavía no había sido aprobada en el Reino Unido.

**75. 62946. Trouiller P, Olliaro P, Orbinski J, Laing R, Ford N. Drug development for neglected diseases: a deficient market and a public-health policy failure. Lancet 2002;359:2188-2194.**

RESUMEN: "No se dispone de medicamentos efectivos, seguros y a precio razonable para combatir las enfermedades infecciosas que son causa de elevada mortalidad y morbilidad entre la gente pobre del mundo en desarrollo. Los autores analizaron los resultados de la investigación y desarrollo de medicamentos en los últimos 25 años, y revisaron las actuales iniciativas públicas y privadas dirigidas a corregir el desequilibrio en investigación y desarrollo de medicamentos que hace que las enfermedades que ocurren de manera predominante en el mundo desarrollado permanezcan sin ser enfrentadas. Se recogió información por búsquedas en Medline y bases de datos de la FDA norteamericana y la EMEA, y se revisaron las actuales iniciativas públicas y privadas mediante un análisis de estudios recientemente publicados. Se encontró que, de las 1.393 nuevas entidades químicas comercializadas entre 1975 y 1999, sólo 16 eran para enfermedades tropicales y tuberculosis. Existe una probabilidad 13 veces mayor de que un fármaco sea comercializado para enfermedades del sistema nervioso central o para el cáncer, que para una enfermedad olvidada (negligida). La industria farmacéutica argumenta que la I+D es demasiado cara y tiene demasiado riesgo para que valga la pena invertir en enfermedades que dan pocos beneficios, y algunas iniciativas públicas y privadas han intentado superar esta limitación del mercado mediante la oferta de incentivos y de alianzas entre el sector público y el privado. La falta de I+D sobre fármacos para enfermedades infecciosas "que no dan beneficios" requerirá de nuevas estrategias. No se obtendrá una solución sostenible para las enfermedades que afectan de manera predominante a las personas pobres del sur sin el establecimiento de una política farmacéutica internacional para todas las enfermedades negligidas. Se deben explorar las obligaciones del sector privado, y se debe promover capacidad de I+D sin ánimo de lucro en el sector público."

OTROS CONTENIDOS: En la tabla 1 se resumen las características de las 1.393 nuevas moléculas: 211 de SNC, 179 de cardiovascular, 111 citostáticos, 89 para respiratorio, 224 antiinfecciosos y antiparasitarios y 579 "otros". De los 224 antiinfecciosos y antiparasitarios, hay 3 para tuberculosis (piracinamida, rifabutina, rifapentina), 13 para enfermedades tropicales [benznidazol, nifurtimox (enfermedad de Chagas), albendazol (antihelmíntico), eflornitina (tripanosomiasis africana humana), artemeter, atovacuona + proguanilo, halofantrina, mefloquina (paludismo), ivermectina (oncocerquiasis), oxamniquina, praziquantel (esquistosomiasis)], 2 reformulaciones de medicamentos anteriormente aprobados [anfotericina B liposomal (leishmaniasis) y pentamidina (tripanosomiasis africana)]; hay que añadir la combinación de artemeter y lumefantrina. También hay 26 antirretrovirales.

De las 1.393 nuevas entidades químicas, 37 están incluidas en la Lista de Medicamentos Esenciales de OMS: cisplatino, levotiroxina, aciclovir, benznidazol, captoprilo, cimetidina, ceftriaxona, ácido clavulánico, concentrado de factor VIII, complejo de factor IX, iohexol, nifedipina, nifurtimox, oxamniquina, pentamidina, praziquantel, piracinamida, enantato de testosterona, albendazol, ceftazidina, ciprofloxacina, fluconazol, ivermectina, halofantrina, mefloquina, zidovudina, atenolol, ciclosporina, eflornitina, imipenem-cilastatina, anfotericina B liposomal, artemeter, atovacuona, etopósido, nevirapina, rifabutina y rifapentina. De estas 37, 16 están en la Lista indicadas para enfermedades negligidas.

La totalidad de los 16 fármacos desarrollados para enfermedades negligidas habían sido incluidos en la Lista de ME de la OMS, por sólo un 2% de los demás fármacos nuevos.

No se realiza desarrollo clínico para tripanosomiasis africana, enfermedad de Chagas o dengue. Hay un total de 18 planes de desarrollo de nuevos fármacos en marcha (12 avanzados, 6 iniciales; por ejemplo, clorproguanilo/dapsona/artesunato, pironaridina/artesunato, cloroquina modificada en

cadena lateral, dihidroartemisinina, fosmidomicina o desbutilhalofantrina para paludismo; sitamaquina para leishmaniasis visceral; moxidectina y eflornitina oral en oncocercosis; artemeter en esquistosomiasis; moxifloxacina o gatifloxacina en tuberculosis), por unos 2.100 nuevos fármacos para otras indicaciones actualmente en desarrollo clínico.

En 1998 más de un 90% del consumo mundial de medicamentos en valor, y un 97% de las actividades de I+D ocurrieron en los países más desarrollados.

CONCLUSIONES: Hay necesidad de I+D en enfermedades negligidas; las perspectivas de mercado y los beneficios determinan las inversiones de la industria farmacéutica, con lo que muchas necesidades no resultan cubiertas. Se han puesto en marcha diversos tipos de iniciativas para convencer a la industria de invertir o reinvertir en esta área, pero los esfuerzos son hasta ahora insuficientes; en los últimos 20 años la duración de la patente ha aumentado pero la velocidad de la innovación no lo ha hecho, lo que plantea la duda de si la creciente protección de patentes constituye un estímulo efectivo para la innovación. Un incentivo de monopolio de mercado es irrelevante cuando no hay perspectivas de mercado. Es necesaria una respuesta que probablemente necesitará un cambio de paradigma en las políticas de salud e I+D. El sector público, que es el principal comprador de medicamentos, le da al sector privado incentivos de patente para la innovación, pero tiene poco que decir sobre las prioridades de la investigación. Se podría legislar un compromiso de investigación en enfermedades negligidas que obligara a la industria a reinvertir un porcentaje de sus ventas en I+D sobre estas enfermedades, bien directamente o bien a través de programas públicos. El Grupo de Trabajo sobre Medicamentos para Enfermedades negligidas de MSF está trabajando actualmente en explorar la factibilidad de una iniciativa internacional sin ánimo de lucro que se centrara en el desarrollo de proyectos para las enfermedades más negligidas.

**76. 62975. De Cock KM, Mbori-Ngacha D, Marum E. Shadow on the continent: public health and HIV/AIDS in Africa in the 21st century. Lancet 2002;360:67-72.**

Las estrategias para la prevención y el control de la epidemia de VIH/sida en África se han basado sobre todo en las primeras experiencias y políticas aplicadas en países industrializados, en los que la enfermedad afecta a grupos específicos de riesgo. La epidemia ha sido enfrentada de maneras diferentes a la manera como se han enfrentado otras enfermedades de transmisión sexual e infecciones letales, a pesar de que se trata de la primera causa de mortalidad en África. En esta revisión se describen la evolución de la respuesta global a la epidemia y la importancia de redefinir el VIH/sida en África como una emergencia de salud pública y de enfermedad contagiosa. Se proponen reconsideraciones de las políticas y las aplicaciones prácticas en relación con las pruebas diagnósticas de sida y la notificación a los contactos, y se insiste en la necesidad de incrementar los esfuerzos de tratamiento. Las estrategias de prevención del VIH/sida basadas en valores de derechos humanos podrían haber reducido el papel de la salud pública y la justicia social, que ofrecen un contexto más ampliado y práctico para la prevención y el tratamiento del VIH/sida en esta epidemia que está devastando África. (Artículo ciertamente polémico y bien fundamentado. Por ejemplo, he aquí un párrafo: "¿Qué ocurriría si la prevalencia fuera de 30% en Nueva York o en Ginebra? Una estrategia excepcionalista de prevención casi ciertamente no sería aplicada en Estados Unidos o en Europa si existiera una epidemia de la gravedad de la africana entre la población general. Una amenaza que redujera la esperanza de vida en décadas y que diezmará a la juventud escolarizada sería enfrentada con una respuesta de emergencia enorme, en la que se insistiría en la práctica de pruebas diagnósticas regulares, diagnóstico, prevención, tratamiento y mitigación de los efectos sociales, con evaluación de las intervenciones basada en datos epidemiológicos y de vigilancia")>

<<Véanse también Anónimo-62962, Grulich y Kaldor-62964, Weidle et al-62968, Mbulaiteye et al-62969, Stover et al-62976, Parkhurst-62977, Carr-62978, Piot et al-62979, Goemaere et al-62980, Gonsalves-62981, Marseille et al-62982, Creese et al-62983, y Wilson-62984>>

**77. 63999. Rabkin M, El-Sadr W, Katzenstein DA, Mukherjee J, Masur H, Mugenyi P, Munderi P, Darbyshire J. Antiretroviral treatment in source-poor settings: clinical research priorities. Lancet 2002;360:1503-1505.**

RECOMENDACIONES FINALES: Los seis primeros años de tratamiento antirretroviral han dado lugar a importantes efectos positivos en muchos países. Sin embargo, todavía no se puede responder a preguntas sobre la mejor manera de utilizarlos. Los expertos de países ricos siguen discutiendo cuándo comenzar el tratamiento antirretroviral, qué fármacos utilizar, cómo vigilar los efectos indeseados y la efectividad, y cómo mejorar la observancia. El empleo de antirretrovirales en países pobres plantea problemas y complejidad adicionales. Es urgentemente necesario disponer de respuestas a estas preguntas con el fin de extender de manera efectiva y rápida el tratamiento antirretroviral a millones de personas infectadas por el VIH. Se ha hecho muy poca investigación sobre antirretrovirales dirigida a responder a las preocupaciones clave en países pobres, y esta situación debe cambiar. La necesidad de responder a estas preguntas no debe retrasar la provisión de tratamiento contra la infección por VIH a los que la necesitan con urgencia. Lo que se puede y se debe hacer es construir la investigación sobre los programas de tratamiento, con el fin de facilitar un uso más amplio de estos medicamentos que pueden salvar vidas.

CUADRO 1. SOBRE CUÁNDO INICIAR EL TRATAMIENTO: Tiene ventajas clínicas iniciar el tratamiento con antirretrovirales en pacientes asintomáticos con un recuento de CD4 de más de 200? ¿Existen métodos más baratos y sencillos para medir los CD4? ¿Existen métodos más baratos y sencillos para medir la carga viral? ¿Hay marcadores de laboratorio diferentes de los CD4 y la carga viral que sirvan para guiar las decisiones sobre cuándo comenzar el tratamiento antirretroviral? ¿En ausencia de datos de laboratorio los criterios clínicos son suficientes para guiar las decisiones sobre cuándo iniciar el tratamiento antirretroviral?

CUADRO 2. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN SOBRE EL SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL: ¿Es necesario hacer pruebas de laboratorio de efectividad y efectos tóxicos cada 3-4 meses o basta con pruebas de laboratorio menos frecuentes? ¿Qué seguimiento mínimo de laboratorio es necesario para asegurar la seguridad y la efectividad? ¿Existen métodos menos caros pero igualmente útiles para medir la función inmunitaria y la carga viral en el seguimiento de la efectividad de los antirretrovirales? ¿Sería suficiente un algoritmo en el que sólo se usaran variables clínicas (aumento de peso, calidad de vida, menos y menos graves complicaciones) para la evaluación de los éxitos y los fracasos de tratamiento?

CUADRO 3. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN SOBRE LA SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS: ¿Los antirretrovirales pueden ser prescritos de manera segura y efectiva por personal no médico que use pautas estándar y algoritmos clínicos estructurados en países pobres? ¿Cuáles son los tratamientos iniciales más adecuados en países pobres? ¿Cómo definir el fracaso terapéutico? ¿Cuándo se debe cambiar o detener un tratamiento antirretroviral? ¿Esta decisión debe basarse en índices virológicos, inmunológicos o clínicos? ¿Las interrupciones estructuradas del tratamiento, el tratamiento en bolos o el tratamiento guiado por los efectos tóxicos constituyen estrategias seguras y efectivas?

CUADRO 4. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN SOBRE OBSERVANCIA DEL TRATAMIENTO: ¿Cuáles son los principales determinantes/correlatos de la observancia en países pobres? Si existen barreras predecibles a la observancia en estos contextos, ¿son modificables? ¿El miedo a la publicidad, la estigmatización o ambos constituyen una barrera a la observancia? ¿Qué efecto tendrán los curanderos y el sistema paralelo de salud sobre la observancia? ¿Qué intervenciones son efectivas para asegurar la observancia? ¿Difieren de región a región o se puede desarrollar un conjunto de medidas estándar?

**78. 62258. The Magpie Trial Collaborative Group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002;359:1877-1890.**

ANTECEDENTES: Para el tratamiento de las mujeres con preeclampsia se usan anticonvulsivantes, sobre la base de la creencia de que previenen las convulsiones por eclampsia, y por lo tanto mejoran el pronóstico. Los resultados de ensayos clínicos de pequeño tamaño indican que el sulfato de magnesio debe ser evaluado en esta indicación.

MÉTODOS: Las mujeres elegibles (n=10.141) no habían dado a luz o lo habían hecho en las 24 h anteriores; debían presentar presión arterial (PA) de 140/90 mm Hg o más y proteinuria 1+ (30 mg/dl) o más; además, debía haber incertidumbre sobre la indicación del sulfato de magnesio. Fueron aleatorizadas en 33 países a sulfato magnésico (n=5.071) o placebo (n=5.070). Las variables principales fueron eclampsia, y, para las mujeres aleatorizadas antes del parto, muerte del bebé. Se efectuó seguimiento hasta el alta hospitalaria tras el parto. Análisis por intención de tratar.

RESULTADOS: Se dispuso de información de seguimiento para 10.110 mujeres (99,7%), de las que 9.992 (99%) recibieron el tratamiento asignado. Refirieron efectos adversos 1.201 de 4.999 (24%) tratadas con sulfato magnésico, comparado con 228 de las 4.993 aleatorizadas a placebo (5%). Las del primer grupo presentaron un riesgo un 58% menor de eclampsia (IC95%, 40%-71%) comparadas con las que recibieron placebo: 40 (0,8%) frente a 96 (1,9%); 11 menos por cada 1.000 tratadas). La mortalidad materna también fue inferior entre las tratadas: RR=0,55; IC95%, 0,26-1,14). Entre las mujeres aleatorizadas antes del parto, no se observaron diferencias claras en el riesgo de muerte del recién nacido [576 (12,7%) frente a 558 (12,4%), RR=1,02 (IC95%, 0,92-1,14)]. La única diferencia notable en morbilidad materna o neonatal fue la abrupcio placenta [RR=0,67 (IC95%, 0,45-0,89)].

INTERPRETACIÓN: El sulfato de magnesio reduce el riesgo de eclampsia a la mitad, y probablemente reduce la mortalidad materna. No parece que dé lugar a efectos perjudiciales sustanciales a corto plazo sobre la madre o el recién nacido.

<<Véase también el editorial de Sheth y Chalmers-62255>>

**79. 62255. Sheth SS, Chalmers I. Magnesium for preventing and treating eclampsia: time for international action. Lancet 2002;359:1872-1873.**

Cada minuto muere una mujer durante la gestación o el parto, y 99 de cada 100 que mueren son de países en desarrollo. Alrededor de una cuarta parte de estas muertes se asocian a preeclampsia o eclampsia.

En 1995 un estudio calificado por un editoralista como el ensayo clínico más importante del siglo XX en obstetricia, demostró que, de tres medidas comunes utilizadas en el tratamiento de las convulsiones por eclampsia, el sulfato magnésico era la más eficaz.

El *Collaborative Eclampsia Trial* incluyó a 1.687 mujeres y sus médicos en 27 hospitales en nueve países en desarrollo consiguió más que los estudios controlados a pequeña escala realizados en los 50 años anteriores, principalmente en los países en los que sólo ocurre un 1% de los casos de eclampsia en el mundo. Este ensayo modificó la práctica obstétrica en el Reino Unido, y constituye un excelente ejemplo de la posible colaboración en investigación entre países desarrollados y no desarrollados, que puede dar lugar a mejoras de la práctica clínica.

A pesar de que el mecanismo de acción del sulfato magnésico no está claro, los resultados de este ensayo llevaron a especular si el fármaco podría prevenir el desarrollo de eclampsia en mujeres con preeclampsia. Una revisión sistemática de ensayos clínicos en preeclampsia sugería que sí, pero los resultados se basaban en variables que diferían según el estudio.

El ensayo *The Magpie Trial*-62258, con 10.141 mujeres con preeclampsia y sus médicos en 175 hospitales de 33 países, demuestra que el sulfato de magnesio reduce el riesgo de eclampsia en mujeres con preeclampsia.

Todo ello puede afectar muy positivamente el pronóstico de centenares de miles de mujeres en el mundo, pero es necesario tener en cuenta que en muchos sitios las instalaciones para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la preeclampsia simplemente no existen...

Como organización que inició el *Collaborative Eclampsia Trial*, la OMS tiene poder para asumir la responsabilidad de facilitar la aplicación de este avance terapéutico. En 1995, la publicación de este ensayo decía: "Desde la primera vez que se usó el sulfato de magnesio en 1906 hasta la introducción del diacepam en 1968, una cifra estimada de 33 millones de mujeres habrían padecido una convulsión por eclampsia, y habrían muerto 3 millones. Hasta 1987, cuando se introdujo la fenitoína, 9 millones más posiblemente padecieron una convulsión ecláptica, y murió un millón". Y el editoralista añade: "Ha habido un número desconocido de mujeres con convulsiones por eclampsia en los últimos 7 años simplemente porque el sulfato de magnesio no estaba disponible!!

<<Véase también The Magpie Trial Collaborative Group-62258>>

**80. 63423. Debesa F, Jiménez G, Figueras A, Diogène E, Pérez Peña J, Avila J, Laporte J-R. Spontaneous reporting of adverse drug reactions in Cuba: integrating continuous education, training and research in a network approach. Br J Clin Pharmacol 2002;54:335-336.**

La notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas es el método más frecuente de vigilancia de la seguridad de medicamentos. Actualmente, 65 países participan en el Programa de la OMS de Farmacovigilancia. En 1994 Cuba entró a formar parte del programa y en 1998 el sistema de farmacovigilancia cubano reunió alrededor de 900 notificaciones (equivalente a una tasa de notificación de 75 por millón de habitantes). En 1999 la responsabilidad de la farmacovigilancia fue transferida al Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología (CDF) y se fundó una Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia. Desde entonces, la promoción de la notificación de reacciones adversas ha constituido una de las actividades de educación continuada de la Red Nacional Cubana de Farmacoepidemiología y ha dado lugar a un incremento en el número anual de notificaciones (de una magnitud superior a la conseguida en países más desarrollados). En una tabla se describen las características de las notificaciones recibidas en el 2000. La Red Nacional Cubana de Farmacoepidemiología y el CDF fueron creados por el Ministerio de Salud de Cuba en 1995, con el asesoramiento y apoyo de la *Fundació Institut Català de Farmacologia*, por Convenio del Programa de las Naciones Unidas para el desarrollo (PNUD).