

## CARDIOVASCULAR / DIABETES

- |    |   |    |
|----|---|----|
| 01 | <a href="#">Efecto del tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 en el desarrollo del deterioro cognitivo y demencia</a>                     | 02 |
| 02 | <a href="#">Canaglifozina y eventos renales y cardiovasculares en Diabetes Tipo 2</a>   | 03 |
| 03 | <a href="#">Úlceras de pie diabético y su recurrencia</a>   | 04 |
| 04 | <a href="#">Automonitorización de la glucemia en diabéticos tipo 2 no tratados con insulina en atención primaria</a>                          | 04 |
| 05 | <a href="#">Riesgo de infarto agudo de miocardio con aine en la vida real: Metanálisis Bayesiano de datos individuales de pacientes</a>       | 05 |
| 06 | <a href="#">Resultados cardiovasculares con un agonista beta2/ corticoide inhalado en pacientes con EPOC y alto riesgo cardiovascular</a>     | 06 |
| 07 | <a href="#">Riesgo cardiovascular y neuropsiquiátrico de vareniclina y bupropión en fumadores con enfermedad pulmonar obstructiva crónica</a> | 06 |
| 08 | <a href="#">Anticuerpos monoclonales PCSK9 para la prevención primaria y secundaria de la enfermedad cardiovascular</a>                       | 07 |

## GERIATRÍA

- |    |  |    |
|----|--|----|
| 09 | <a href="#">Prevalencia del maltrato a ancianos en entornos comunitarios: revisión sistemática y metanálisis</a> | 09 |
|----|--|----|

## GINECOLOGÍA

- |    |   |    |
|----|---|----|
| 10 | <a href="#">Asociación del aumento de peso gestacional con los resultados maternos e infantiles</a> | 10 |
|----|---|----|

## HÁBITOS DE VIDA / SALUD PÚBLICA / SEGURIDAD

- |    |   |    |
|----|---|----|
| 11 | <a href="#">Retirada post-comercialización de fármacos antiobesidad por reacciones adversas: revisión sistemática</a>             | 11 |
| 12 | <a href="#">Estatus socioeconómico como modificador en el consumo y daño de alcohol: análisis de datos de cohortes vinculados</a> | 12 |

## LOCOMOTOR

- |    |  |    |
|----|--|----|
| 13 | <a href="#">Terapia con bisfosfonatos a largo plazo en ancianas: el ensayo Women's Health Initiative</a> | 13 |
| 14 | <a href="#">Repensando la evaluación y aprobación de medicamentos para la prevención de fracturas</a>    | 13 |

## SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

- |    |  |    |
|----|--|----|
| 15 | <a href="#">Asociación entre el uso de suplementos antioxidantes y la demencia en el estudio para la prevención de la enfermedad de Alzheimer con vitamina E y selenio (PREADViSE)</a> | 15 |
| 16 | <a href="#">Uso prenatal de antidepresivos y riesgo de trastorno por déficit de atención / hiperactividad en la descendencia: estudio poblacional de cohortes</a>                      | 16 |

## VARIOS

- |    |  |    |
|----|--|----|
| 17 | <a href="#">La OMS degrada el oseltamivir en sus listas de medicamentos después de revisar la evidencia científica</a> | 17 |
|----|--|----|

## CARDIOVASCULAR / DIABETES

## 01

**EFFECTO DEL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN EL DESARROLLO DEL DE-TERIORO COGNITIVO Y DEMENCIA.** AREOSA SAS-TREA, ET AL. COCHRANE DATABASE OF SYSTEMATIC RE-VIEWS 2017, ISSUE 6, ART. NO.: CD003804. PUBLISHED JUNE 15, 2017 (INGLÉS)

La evidencia epidemiológica muestra una relación entre el de-terioro cognitivo y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). El riesgo de demencia aumenta según la duración de la enfermedad. El objetivo de la revisión fue evaluar los efectos de diferentes estrategias para el manejo de la DM2 sobre la función cog-nitiva y la incidencia de demencia.

Para la obtención de los datos se realizó una búsqueda en ALOIS (Registro Especializado del Grupo Cochrane de demen-cia y mejora cognitiva), Biblioteca Cochrane, MEDLINE, Emba-se, PsycINFO, CINAHL y LILACS. Se incluyeron aquellos en-sayos controlados aleatorizados que compararon dos o más tratamientos diferentes para la DM2 y en el que la función cognitiva se midió al inicio y después del tratamiento; y se eva-luó la calidad de la evidencia. Se eligieron siete estudios que incluían aquellos tratamientos recomendados por directrices de práctica clínica para el manejo de DM2 y pruebas objetivas de la función cognitiva, pero en dos de ellos no se obtuvieron datos utilizables. Por tanto, se obtuvieron resultados compa-rables de los estudios:

- 1 En un estudio con una muestra de 156 pacientes, que com-paró repaglinida con glibenclamida, con una evidencia de baja calidad, no se obtuvieron diferencias clínicamente sig-nificativas sobre la función cognitiva global, según resul-tados del cuestionario para la detección de la demencia MMSE después de 12 meses de tratamiento.
- 2 Control glucémico estándar versus control glucémico in-tensivo: se encontraron cuatro estudios con 16081 parti-cipantes, de los que tres informaban de efectos adversos hipoglucémicos. Y sugieren que probablemente haya po-ca o ninguna diferencia entre el control intensivo y están-dar, con una calidad de la evidencia moderada.
- 3 Rosiglitazona más metformina frente a glibenclamida (gli-burida) más metformina: se encontró un estudio con 145 participantes, que sugiere una mejora en la función cog-nitiva en el tratamiento con rosiglitazona más metformina, con una baja calidad de la evidencia.

Se concluye que no se encuentra una alta calidad de la evi-dencia de que cualquier tratamiento o estrategia de manejo en DM2 pueda prevenir o retrasar el desarrollo de demencia. La mejor evidencia se obtuvo al comparar el control glucémi-co intensivo con el estándar y no se encontraron que hubiese diferencias sobre la función cognitiva.

## 02

**CANAGLIFOZINA Y EVENTOS RENALES Y CARDIOVASCULARES EN DIABETES TIPO 2.** NEAL B, ET AL. N ENGL J MED 2017; DOI: 10.1056/NEJMOA1611925 (INGLÉS)

La canagliflozina es un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa 2 que reduce la glucemia, la presión arterial, el peso corporal y la albuminuria en personas con diabetes. Se estudiaron los efectos a nivel cardiovascular, renal y resultados de seguridad del tratamiento con canagliflozina.

El Programa CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study) estuvo compuesto por dos ensayos clínicos aleatorizados doble ciego de no inferioridad, en el que pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) y alto riesgo cardiovascular fueron asignados a una rama de tratamiento con canagliflozina (100 mg/día inicialmente y hasta 300 mg/día después de la semana 13) o placebo, añadidos al tratamiento habitual). Participaron 10142 pacientes (edad media 63,3 años; DM2 de 13,5 años de evolución; FG: 76,5 ml/min; 65,6% con historial de enfermedad cardiovascular).

Los criterios de inclusión fueron: >30 años, DM2;  $7,0\% < \text{HbA1c} < 10,5\%$ ; historial de enfermedad cardiovascular o alto riesgo de padecerla. Entre los criterios de exclusión, destacaron: DM1; historia de cetoacidosis metabólica; glucemia capilar en ayunas  $\geq 270$  mg/ml ( $< 110$  mg/ml si tratamiento con sulfonilureas o insulina). La variable principal fue una variable combinada de muerte de origen cardiovascular e infartos y accidentes cardiovasculares no mortales. Análisis por intención de tratar. Seguimiento medio de 3,6 años.

La variable principal fue inferior en el grupo de canagliflozina que en el de placebo (HR: 0,86 (IC95% 0,75 a 0,97;  $p < 0,001$  para la no inferioridad;  $p = 0,02$  para la superioridad; RAR: 46%; NNT: 218). Otras variables secundarias incluyeron el impacto sobre la función renal, como la progresión a albuminuria o la reducción del 40% del filtrado glomerular, la necesidad de terapia de reemplazo renal o muerte por causa renal (26,9 vs 31,5 participantes por 1000 pacientes-año; HR, 0,60; IC95%, 0,47 a 0,77) y fueron estadísticamente significativas y favorables a canagliflozina. Las reacciones adversas fueron consistentes con los riesgos asociados de canagliflozina excepto por un mayor riesgo de amputación (6,3 vs 3,4 participantes por 1000 pacientes-año; HR, 1,97; IC del 95%, 1,41 a 2,75). Las amputaciones fueron principalmente a nivel del dedo del pie o del metatarsiano.

El estudio concluye que los pacientes tratados con canagliflozina tuvieron un menor riesgo eventos cardiovasculares que los que recibieron placebo pero un mayor riesgo de amputación principalmente a nivel del dedo del pie o del metatarsiano.

03

### **ÚLCERAS DE PIE DIABÉTICO Y SURECURRENCIA.** ARMSTRONG DG, ET AL. N ENGL J MED 2017;376:2367-75 DOI: 10.1056/NEJMRA1615439 (INGLÉS)

Las complicaciones de la diabetes que afectan a las extremidades inferiores son comunes, complejas y costosas. La más frecuente es la ulceración del pie.

En un estudio realizado en Reino Unido se observó una prevalencia del 1,7% de úlceras activas en pacientes diabéticos y una incidencia anual de 2,2%. El riesgo de muerte a los 5 años para un paciente diabético con úlcera es 2,5 veces más alto que en un paciente diabético sin úlcera.

La posibilidad de que un paciente diabético desarrolle una herida o úlcera de pie diabético es de entre el 15% y el 25%. El riesgo aumenta cuando la diabetes está mal controlada o se suman otros factores como la obesidad, la hipertensión, enfermedad arterial periférica o el tabaquismo. Más de la mitad de úlceras de pie diabético se infectan, siendo la primera causa de hospitalización, y la amputación (mayor o menor) es la principal complicación. La mortalidad después de la amputación supera el 70% de los casos a los 5 años.

Sin embargo, es posible una curación completa en aproximadamente el 90% de las úlceras mediante una atención adecuada, basada en un enfoque multidisciplinar. Desafortunadamente, incluso después de la resolución, la recurrencia es común. En 2015, el Grupo de Trabajo Internacional del Pie Diabético realizó una revisión sistemática sobre las intervenciones para la prevención de la recurrencia de la úlcera considerando que la educación al paciente, el calzado terapéutico adecuado o los cuidados integrales de los pies son importantes para prevenir las recurrencias. Se estima que el 40% de los pacientes pueden sufrir una recurrencia dentro del año de curación, casi el 60% en 3 años y el 65% en 5 años. Quizá haya que tener presente que aunque se haya logrado cerrar la herida probablemente no se haya conseguido la curación.

04

### **AUTOMONITORIZACIÓN DE LA GLUCEMIA EN DIABÉTICOS TIPO 2 NO TRATADOS CON INSULINA EN ATENCIÓN PRIMARIA.** YOUNG LA, ET AL. JAMA INTERN MED. PUBLISHED ONLINE JUNE 10, 2017. DOI:10.1001/JAMAINTERNMED.2017.1233 (INGLÉS)

Hay debate acerca del valor de la automonitorización de la glucemia en diabéticos tipo 2 que no usan insulina. Los defensores postulan que promueve una mayor conciencia de los niveles de glucosa lo que lleva a mejorar la dieta y los estilos de vida.

Se realizó un ensayo clínico pragmático, abierto, con el objetivo de responder a la siguiente pregunta: ¿Es la automonitorización de la glucemia eficaz para diabéticos tipo 2 no tratados con insulina en términos de mejorar los niveles de hemoglobina A1c o la calidad de vida relacionada con la salud?

Desde consultas de atención primaria en EE.UU., se reclutaron 450 pacientes mayores de 30 años con niveles de hemoglobina A1c entre 6,5% y 9,5% en los 6 meses precedentes. Fueron aleatorizados en tres grupos: sin automonitorización, con automonitorización diaria y con automonitorización diaria con apoyo de mensajes automáticos a través del medidor. El algoritmo de mensajería explicaba el valor de glucosa en sangre, la hora del día y la relación con la ingesta de alimentos. Los mensajes tenían por objeto educar y motivar a los pacientes. La calidad de vida se medía con el cuestionario SF-36. El seguimiento fue de 52 semanas.

Los resultados fueron que no hubo diferencias significativas entre los grupos ni en hemoglobina A1c ni en calidad de vida. Tampoco se encontraron diferencia en eventos adversos, utilización de recursos sanitarios ni en inicio de insulina. Los autores concluyen que, en estos pacientes, la automonitorización no mejora el control glucémico ni la calidad de vida. Los mensajes automáticos tampoco aportan ventajas.

## 05

### **RIESGO DE INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO CON AINE EN LA VIDA REAL: METANÁLISIS BAYESIANO DE DATOS INDIVIDUALES DE PACIENTES. BALLY M, ET AL. BMJ 2017;357:J1909 (INGLÉS)**

Se acepta que los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) aumentan el riesgo de infarto agudo de miocardio, pero los ensayos clínicos tienen una utilidad limitada para valorar este efecto adverso por excluir a los pacientes con alto riesgo cardiovascular. El ensayo PRECISION evaluó este resultado para celecoxib, ibuprofeno y naproxeno pero sin incluir un grupo placebo. Faltan datos de otros AINE y de uso en la vida real, donde frecuentemente se usan de forma intermitente, a dosis variables o se cambia de principio activo.

Para abordar esta cuestión, se realizó esta revisión sistemática de estudios observacionales con bases de datos, en la población general o anciana, que compararan el riesgo de infarto agudo de miocardio en los usuarios de AINE frente a no usuarios, permitieran análisis dependientes del tiempo y minimizaran los efectos del sesgo de confusión y mala clasificación. Se solicitaron los datos individuales de pacientes. Se incluyeron datos de dos repositorios de Canadá, uno de Finlandia y otro del Reino Unido, con un total de 446763 individuos, 61460 con infarto.

La exposición a los fármacos fue modelada como una variable que incorporaba el AINE específico, la proximidad del uso, la duración y la dosis. Las medidas de resultado fueron las odds ratios (OR) de primer infarto agudo de miocardio para cada categoría de uso de AINE en la fecha índice frente al usarlos en el año previo y la posterior probabilidad de infarto.

Los resultados fueron que el tomar cualquier dosis de AINE durante una semana, un mes o más de un mes se asoció con un mayor riesgo de infarto de miocardio. Con el uso de uno a siete días, las OR (intervalo de credibilidad del 95%) fueron 1,24 (0,91 a 1,82) para el celecoxib, 1,48 (1,00 a 2,26) para el ibuprofeno, 1,50 (1,06 a 2,04) para el diclofenaco, 1,53 (1,07 a 2,33) para el naproxeno y 1,58 (1,07 a 2,17) para el rofecoxib. Había un mayor riesgo con dosis más altas. Con el uso duran-

te más de un mes, los riesgos no parecen superar a los asociados con períodos más cortos.

Se concluye que los AINE tradicionales, incluido el naproxeno, se asocian con un incremento del riesgo de infarto agudo de miocardio. El riesgo con celecoxib no parece ser mayor que con AINE tradicionales. Hubo más riesgo durante el primer mes de uso de AINE y con dosis más altas.

**06**

---

**RESULTADOS CARDIOVASCULARES CON UN AGONISTA BETA2/CORTICOIDE INHALADO EN PACIENTES CON EPOC Y ALTO RIESGO CARDIOVASCULAR.** BROOK RD, ET AL. HEART. PUBLISHED ONLINE FIRST. DOI:10.1136/HEARTJNL-2016-310897 (INGLÉS)

---

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y la enfermedad cardiovascular son muy prevalentes y frecuentemente coexisten en los mismos pacientes. Además hay dudas sobre la seguridad cardiovascular de los agonistas beta2 de larga duración.

Para abordar esta cuestión se llevó a cabo el ensayo clínico SUMMIT, aleatorizado, doble ciego, financiado por GSK. Incluyó 16 485 pacientes (edad media 65 años, 75% hombres) con EPOC moderada que tuvieran enfermedad cardiovascular o riesgo elevado de la misma. Fueron aleatorizados a recibir por vía inhalada placebo, vilanterol, fluticasona o la asociación fluticasona/vilanterol. El seguimiento fue de tres años. La variable principal de resultado era mortalidad. En este artículo se presentan los resultados de la variable secundaria eventos cardiovasculares que comprende muerte de causa cardiovascular, infarto de miocardio, ictus, angina inestable y ataque isquémico transitorio. Se analizó mediante un modelo de supervivencia de Cox.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ninguno de los tratamientos activos y el placebo. Los autores concluyen que en estos pacientes, el vilanterol, la fluticasona o su combinación no tienen impacto en los resultados cardiovasculares.

## 07

**RIESGO CARDIOVASCULAR Y NEUROPSIQUIÁTRICO DE VARENICLINA Y BUPROPIÓN EN FUMADORES CON ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA.** KOTZ D, ET AL. THORAX. 2017;0:1-7. DOI:10.1136/THORAXJNL-2017-210067 (INGLÉS)

Tanto vareniclina como bupropión son principios activos utilizados en la deshabituación tabáquica, cuya seguridad en fumadores con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) aún requiere ser mejor conocida. En el presente artículo se investiga si vareniclina o bupropión se asocian con eventos adversos graves cardiovasculares o neuropsiquiátricos.

Para ello se empleó un diseño de estudio retrospectivo de cohortes, utilizando la información de 14350 pacientes con EPOC, tratados para la deshabituación tabáquica e incluidos en la base de datos inglesa 'QResearch'. El grupo que recibió terapia sustitutiva de nicotina (TSN) (n=10426) fue considerado como grupo de referencia, frente al que se compararon el grupo de vareniclina (n=3574) y el de bupropión (n=350).

El estudio se desarrolló entre 2007 y 2012, estableciendo un seguimiento de hasta 6 meses para el registro de eventos cardiovasculares (enfermedad isquémica cardíaca, ictus, insuficiencia cardíaca, enfermedad periférica vascular, arritmias) y neuropsiquiátricos (depresión, conducta autolesiva). Los resultados se analizaron aplicando un modelo de riesgos proporcionales de Cox, ajustado por potenciales variables de confusión.

En cuanto al análisis principal, ni vareniclina ni bupropión mostraron un riesgo incrementado de eventos cardiovasculares o neuropsiquiátricos en comparación al grupo de TSN. El análisis secundario realizado mediante un índice de propensión obtuvo resultados similares. Los autores concluyeron que, en pacientes fumadores con EPOC, vareniclina y bupropión no parecen estar asociados con un mayor riesgo de sufrir eventos cardiovasculares o neuropsiquiátricos en comparación con la TSN.

## 08

**ANTICUERPOS MONOCLONALES PCSK9 PARA LA PREVENCIÓN PRIMARIA Y SECUNDARIA DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR.** SCHMIDT AF, ET AL. COCHRANE DATABASE OF SYSTEMATIC REVIEWS. 2017; ISSUE 4. ART. NO.: CD011748. DOI: 10.1002/14651858.CD011748.PUB2 (INGLÉS)

A pesar de la disponibilidad de terapias para reducir el colesterol-LDL, la enfermedad cardiovascular (CV) sigue siendo una importante causa de morbi-mortalidad. Los anticuerpos monoclonales que inhiben la enzima PCSK9 consiguen reducciones adicionales del colesterol-LDL, lo que también podría suponer la disminución del riesgo cardiovascular. La presente revisión sistemática Cochrane pretende cuantificar en

el corto plazo (24 semanas), medio plazo (1 año) y largo plazo (5 años) los efectos de dichos anticuerpos monoclonales en los parámetros lipídicos y la incidencia de enfermedad CV.

Se incluyeron 20 ensayos clínicos con 67237 participantes (mediana de edad: 61 años; rango 52-64 años). Los fármacos evaluados fueron alirocumab (12 estudios), evolocumab (4 estudios) y otras moléculas (4 estudios), los cuales se compararon con placebo (13 estudios), ezetimiba + estatinas (5 estudios) y ezetimiba en monoterapia (2 estudios).

Los inhibidores PCSK9 disminuyeron el colesterol-LDL en relación a sus comparadores entre un 30-54% a las 24 semanas, con calidad de evidencia moderada. Tanto al compararse con placebo [OR=0,86 (IC95% 0,80 a 0,92)], como con ezetimiba + estatinas [OR=0,45 (IC95% 0,27 a 0,75)], los inhibidores PCSK9 mostraron una disminución del riesgo de eventos CV. Las diferencias de riesgo alcanzadas en términos absolutos fueron modestas, por lo general menores del 1%. Por otro lado, no se detectaron beneficios en mortalidad y sí se constató un aumento en la proporción de eventos adversos con esta medicación [OR=1,08 (IC95% 1,04 a 1,12)].

En conclusión, los inhibidores PCSK9 reducen el colesterol-LDL y frente a placebo son capaces de disminuir el riesgo CV, sin incidencia en la mortalidad, en el corto/medio plazo, aunque pueden aumentar el riesgo de eventos adversos. En cuanto a la evidencia de eficacia frente a otros fármacos, es de baja o muy baja calidad, con periodos cortos de seguimiento y pocos eventos identificados.



**PREVALENCIA DEL MALTRATO A ANCIANOS EN ENTORNOS COMUNITARIOS: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METANÁLISIS.** YONY ET AL. LANCET GLOB HEALTH. 2017 FEB;5(2):E147-E156. DOI: 10.1016/S2214-109X(17)30006-2 (INGLÉS)

El maltrato a ancianos supone una violación de los derechos humanos y un problema de salud pública que requiere de una intervención urgente. Se realizó una revisión sistemática y metanálisis de estudios publicados entre 2002 y 2015. Se buscó en 14 bases de datos (PubMed, MEDLINE, EMBASE, etc.), en plataformas online y se consultó por correo electrónico a 26 expertos en este tema. Después se realizó un cribado de toda la información, teniendo como criterio de inclusión estudios con mayores de 60 años.

Se extrajeron los siguientes datos: características de las muestras, metodología, características de cada estudio y prevalencia del maltrato y subtipo. Los estudios se agruparon según el periodo de prevalencia para evitar sesgos en el metanálisis. Se obtuvieron 52 estudios que incluían 28 países de diferentes niveles económicos. La mayoría (38) habían sido realizados con entrevistas cara a cara, otros con encuestas (8) y otra parte (6) con entrevistas telefónicas. La tasa de prevalencia de maltrato se incluyó en 44 estudios (59.203 ancianos) siendo esta una combinación de subtipos.

La prevalencia estimada fue del 11,6% (IC95%, 8,1-16,3) para el maltrato psicológico, 6,8% (IC95%, 5,0-9,2) para el abuso económico, 4,2% (IC95%, 2,1-8,1) para la negligencia en los cuidados, 2,6% (IC95%, 1,6-4,4) para el maltrato físico, y 0,9% (IC95%, 0,6-1,4) para el abuso sexual. La prevalencia global se estimó uno de cada seis ancianos (15,7%). Se encontraron diferencias regionales con 20,2% en Asia, 15,4% en Europa y un 11,7% en América. No se observaron diferencias significativas entre hombres y mujeres.

En conclusión, los hallazgos de este estudio sustentan la necesidad de ampliar los esfuerzos por prevenir y apoyar a las víctimas de maltrato, así como del importante rol que desempeñan los profesionales de la salud en la prevención y la concienciación de este problema prioritario.

## ASOCIACIÓN DEL AUMENTO DE PESO GESTACIONAL CON LOS RESULTADOS MATERNOS E INFANTILES. GOLDSTEIN RF ET AL. JAMA. 2017 JUN 6;317(21):2207-25. DOI: 10.1001/JAMA.2017.3635 (INGLÉS)

El objetivo de esta revisión y metanálisis fue comparar y evaluar la ganancia de peso durante la gestación de distintas cohortes internacionales con las guías estadounidenses de la IOM (*National Academy of Medicine*). La ganancia de peso gestacional se definió como la diferencia entre el peso final y el peso antes del embarazo.

Las variables principales fueron: bajo peso al nacer (por debajo del percentil 10), parto prematuro (parto espontáneo antes de la semana 37) y peso al nacimiento por encima del percentil 90. Se incluyeron los estudios con datos de IMC antes del embarazo, estratificados según la ganancia total de peso. Finalmente se obtuvieron 23 estudios de cohortes (n=1309136) de América, Asia y Europa. Las mujeres incluidas tenían un IMC bajo (7%), normal (55%), sobrepeso (18%) y obesidad (20%). El 23% tuvo una ganancia de peso por debajo de lo recomendado y el 47% por encima.

La ganancia de peso gestacional por debajo de lo recomendado por las guías se asoció con un mayor riesgo de bajo peso al nacer, de parto prematuro y menor riesgo de peso por encima del percentil 90. La ganancia por encima de las recomendaciones se asoció a un menor riesgo de bajo peso al nacer, de parto prematuro y un mayor riesgo de peso por encima del percentil 90. La heterogeneidad fue tan alta que las conclusiones son poco concluyentes.

Además se estratificó en subgrupos de obesidad según el IMC obteniéndose que la ganancia de peso en las menos obesas se asociaba a un menor riesgo de bajo peso al nacer y a un mayor riesgo de peso al nacimiento por encima del percentil 90 en comparación con el resto.

Se observó que las mujeres con menor IMC y con una ganancia de peso menor de la recomendada, y las mujeres obesas con pérdida de peso durante el embarazo, son los grupos con mayor riesgo de bajo peso al nacer (8% y 3% respectivamente).

## RETIRADA POST-COMERCIALIZACIÓN DE FÁRMACOS ANTI-OBESIDAD POR REACCIONES ADVERSAS: REVISIÓN SISTEMÁTICA. ONAKPOYA IJ ET AL. BMC MED. 2016 NOV 29;14(1):191. DOI: 10.1186/S12916-016-0735-Y (INGLÉS)

En los últimos años se han desarrollado nuevos fármacos para el tratamiento de la obesidad, pero también, muchos se han retirado del mercado por la aparición de reacciones adversas. El objetivo de este estudio es identificar estos fármacos, examinar la evidencia para su retirada, determinar el mecanismo de acción de la RA y revisar los patrones de retirada a lo largo del tiempo.

Se realizó una búsqueda acerca de estos fármacos entre 1950 y 2015 en las siguientes fuentes: OMS, MHRA, FDA y EMA. Se excluyeron aquellos fármacos que se retiraron por razones comerciales, plantas, uso no-humano y fármacos sin prescripción médica. El nivel de evidencia se evaluó usando el criterio del *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*. Para cada fármaco se identificó la fecha de autorización, el tipo de fármaco, el mecanismo de acción y la indicación terapéutica; la fecha en la que se notificó la reacción adversa y los países donde se retiró.

Se identificaron 25 fármacos antiobesidad retirados. De éstos, 22 (92%) eran supresores del apetito que actuaban sobre neurotransmisores de las monoaminas (8 inhibidores de la reabsorción y 14 liberadores), otro fármaco actuaba sobre los receptores cannabinoides, otro estimulaba la secreción de biliar y un último se fijaba a proteínas de unión de la hormona tiroidea.

En el 83% de los casos, la retirada fue debido a reacciones adversas cardiovasculares, psiquiátricas o situaciones de abuso y dependencia. Se observó que, en los fármacos liberadores de monoaminas eran más frecuentes los trastornos cardiovasculares y, en el caso de los inhibidores de la reabsorción, los casos de abuso y dependencia. En el 28% de los casos hubo muertes asociadas al fármaco. El tiempo medio de retirada fue de un año. El intervalo de tiempo entre la comercialización del fármaco y el registro de la primera reacción adversa que conllevó la retirada fue considerablemente menor con los inhibidores de la recaptación que con los liberadores: 5,5 años (IQR\*=1,3 a 13 años) vs 18 años (IQR=5,8 a 28 años). En el 48% de los casos, la retirada del mercado se producía a los 2 años desde el registro de la primera reacción adversa.

Además en este estudio se observó la falta de uniformidad en la retirada por parte de las distintas autoridades reguladoras, lo que contribuye a discrepancias en los distintos patrones de autorización de esta clase de fármacos.

(\*)IQR: rango intercuartil

## 12

**ESTATUS SOCIOECONÓMICO COMO MODIFICADOR EN EL CONSUMO Y DAÑO DE ALCOHOL: ANÁLISIS DE DATOS DE COHORTES VINCULADOS.** VITTAL KATIKIREDDI S, ET AL. LANCET PUBLIC HEALTH 2017; 2: E267–76. PUBLISHED ONLINE MAY 10, 2017 (INGLÉS)

Las tasas de mortalidad y morbilidad relacionadas con el alcohol son mayores en las poblaciones socioeconómicamente desfavorecidas en comparación con áreas favorecidas. No está claro si este aumento del daño refleja diferencias en el consumo entre estos grupos socioeconómicos, causalidad inversa (por ejemplo, un bajo nivel social en bebedores) o mayor riesgo de daño en individuos de nivel socioeconómico bajo, tras consumo similar. El objetivo del estudio fue investigar si los efectos nocivos del alcohol difieren según el nivel socioeconómico, cantidad de alcohol consumida y otros factores relacionados con la salud.

En la muestra de estudio se incluyeron 50.236 participantes cuyos datos demográficos y datos de consumo de alcohol (unidades por semana) se obtuvieron de las encuestas de salud escocesa, representativa de la población adulta de Escocia, realizadas entre los años 1995 y 2012. Estos datos se vincularon con los registros de muertes, hospitalizaciones y prescripción de medicación relacionada con la dependencia alcohólica (acamprosato, disulfiram y clordiazepóxido).

La variable principal fue el ingreso hospitalario o muerte. Se investigó la relación entre el daño atribuible al alcohol y el nivel socioeconómico para cuatro medidas (nivel educativo, clase social, ingresos económicos familiares y escasez de recursos) así como el consumo de alcohol y otros factores de riesgo (incluyendo tabaquismo y el índice de masa corporal [IMC]).

Se observaron variaciones en los cuatro factores socioeconómicos. Por ejemplo, en zonas favorecidas, el riesgo de hospitalización o muerte fue superior en bebedores excesivos que con bajo consumo [HR 6,12 (IC95%: 4,45-8,41)] y el aumento del riesgo fue mayor en caso de zonas desfavorecidas [HR 10,22 (IC95%: 7,73-13,53)].

El daño por consumo de alcohol se asocia con todos los grupos socioeconómicos, pero aumenta notablemente en individuos con bajo nivel socioeconómico. No se atribuye variaciones respecto a tabaquismo e IMC. Existe poca evidencia de causalidad inversa.

**TERAPIA CON BISFOSFONATOS A LARGO PLAZO EN ANCIANAS: EL ENSAYO WOMEN'S HEALTH INITIATIVE.** DRIELING R L. , ET AL. J AM GERIATR SOC. DOI:10.1111/JGS.14911 (INGLÉS)

El objetivo de este estudio fue evaluar la posible asociación entre el uso de bisfosfonatos a largo plazo y la incidencia de fracturas en mujeres ancianas con alto riesgo de fracturas. Para ello se estableció una cohorte retrospectiva con mujeres que participaron en el estudio Women's Health Initiative y que al menos habían recibido tratamiento con estos fármacos durante dos años (n = 5,120).

Las variables evaluadas fueron fractura de cadera, fractura vertebral clínica, fractura de muñeca, antebrazo o cualquier fractura clínica. Estas variables se monitorizaron de forma anual. Se evaluó el efecto de la duración del tratamiento con bisfosfonatos (3-5, 6-9, 10-13 años) en comparación con el grupo de referencia, es decir, las mujeres que recibieron el tratamiento durante dos años.

La edad media de las participantes fue de 80 años fueron seguidas durante  $3,7 \pm 1,2$  años. El número de fracturas observadas fue 127 (cadera), 159 (muñeca o antebrazo), 235 (vertebrales clínicas) y 1.313 fracturas clínicas. En un análisis multivariate ajustado, el uso de bisfosfonatos durante 10 a 13 años se asoció con un mayor riesgo de fracturas clínicas HR = 1,29 (IC95%; 1,07-1,57). Esta asociación se mantenía en el análisis limitado a mujeres con fractura previa, HR = 1,30 (IC95%; 1,01-1,67) y mujeres sin historia previa de cáncer, HR = 1,36 (IC95%; 1,10-1,68). La asociación del uso de bisfosfonatos durante 10-13 años en comparación con las mujeres que los usaron durante dos años no presentó diferencias estadísticamente significativas en el caso de fractura de cadera, HR = 1,66 (IC95%; 0,81-3,40), fracturas vertebrales clínicas, HR = 1,65 (IC95%; 0,99-2,76) o fracturas de muñeca, HR = 1,16 (IC95%; 0,67-2,00).

En mujeres mayores con alto riesgo de fracturas, el uso de bisfosfonatos durante 10 a 13 años se asoció con un mayor riesgo de fracturas clínicas respecto a las mujeres que los usaron durante dos años. Estos resultados añaden preocupación sobre los teóricos beneficios del uso de bisfosfonatos a largo plazo.

## 14

**REPENSANDO LA EVALUACIÓN Y APROBACIÓN DE MEDICAMENTOS PARA LA PREVENCIÓN DE FRACTURAS.** ERVITI J ET AL. FRONT. PHARMACOL., 15 MAY 2017 (INGLÉS)

En enero de 2014, el Comité de Farmacovigilancia de la EMA (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) recomendó la suspensión del uso del ranelato de estroncio para la osteoporosis. Sin embargo, el comité de la EMA de medicamentos de uso humano (*Committee for Medicinal Products for Human Use*) decidió restringir su uso en vez de prohibirlo. A partir de este hecho, vamos a repasar la evidencia científica de los medicamentos para la prevención de fracturas que ha sido utilizados en los últimos 30 años y subrayaremos las principales lecciones aprendidas de esta historia.

Podemos desafiar la creencia de que la terapia farmacológica es una buena solución para la prevención de fracturas. Los aspectos clave de este artículo son los siguientes:

Lecciones 1 a 5: la densidad ósea y las fracturas vertebrales morfométricas no son variables subrogadas fiables. De hecho, las variables clínicamente relevantes son esenciales para evaluar los beneficios y daños en los ensayos clínicos. Se necesita evaluar el balance beneficio-riesgo global en ensayos bien diseñados, teniendo en consideración que la terapia farmacológica puede no ser más efectiva en pacientes de alto riesgo.

Lecciones 6 a 10: los bisfosfonatos y el ranelato de estroncio muestran una relación beneficio-riesgo cuestionable en la prevención de fracturas de cadera. El denosumab presenta resultados poco claros y no se ha observado ningún beneficio con las calcitoninas o teriparatida. Después de décadas de uso masivo de estos medicamentos, su eficacia en osteoporosis sigue siendo dudosa y los efectos adversos cada vez más relevantes.

En conclusión, se necesitan ensayos clínicos bien diseñados, de tamaño muestral adecuado y duración suficiente, que evalúen los resultados en variables clínicamente relevantes como fracturas de cadera, para poder valorar con criterio la relación beneficio-riesgo de los fármacos más prescritos habitualmente. Las agencias regulatorias deberían ser más transparentes y publicar los datos individuales de pacientes de todos los ensayos clínicos, permitiendo así una evaluación independiente de sus resultados y la realización de análisis agregados de los datos.

**ASOCIACIÓN ENTRE EL USO DE SUPLEMENTOS ANTIOXIDANTES Y LA DEMENCIA EN EL ESTUDIO PARA LA PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER CON VITAMINA E Y SELENIO (PREADViSE).** KRYSZCIO RJ, ET AL. JAMA NEUROL. 2017 MAY 1;74(5):567-73. DOI: 10.1001/JAMANEUROL.2016.5778 (INGLÉS)

El estrés oxidativo es un factor que está relacionado con la demencia pero se desconoce si el uso de suplementos antioxidantes puede prevenirla. Este estudio se realizó en Estados Unidos y consistió en determinar si los suplementos antioxidantes (vitamina E o selenio utilizados solos o en combinación) pueden prevenir la demencia en varones ancianos asintomáticos.

El estudio para la prevención de enfermedad de Alzheimer con vitamina E y selenio (PREADViSE), comenzó en 2002 como un ensayo clínico aleatorizado doble ciego y más adelante se transformó en un estudio de cohortes (2009-2015). Análisis por intención de tratar.

Los pacientes fueron aleatorizados a recibir vitamina E, selenio, vitamina E y selenio o placebo. PREADViSE fue secundario a otro ensayo previo llamado SELECT, en el que se valoraba la utilidad de los mismos suplementos para el cáncer de próstata, finalizado en 2009. Los criterios de inclusión para SELECT que se mantuvieron para PREADViSE fueron: pacientes varones de más de 60 años. Los criterios de exclusión fueron: demencia, enfermedades neurológicas activas o afecciones neuropsiquiátricas, un historial de lesiones cerebrales graves (> 30 minutos de pérdida de conciencia dentro de los últimos 5 años antes del inicio) y/o consumo de drogas de abuso.

El grado de demencia se evaluó en dos etapas. Al principio del estudio se utilizó el test *Memory Impairment Screening* (MIS) y a los participantes que estaban por debajo del punto de corte se les realizaron otros test según el *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease* (CERAD). Durante el estudio de cohortes, los pacientes recibían llamadas telefónicas para evaluar el grado de demencia. En ambas etapas, los pacientes además debían asistir a una consulta presencial si se detectaban síntomas de deterioro cognitivo.

Se reclutaron 7540 varones, de los cuales, 3786 continuaron en el estudio de cohortes. La edad media (DE) 67,5 (5,3) años, el 52,2% con estudios universitarios, el 10% de raza negra y el 6,7% eran hispanos.

La incidencia de demencia (325 de 7338 hombres [4,4%]) fue similar entre los 4 brazos de estudio. El uso de suplementos de vitamina E y/o selenio no previno la demencia en ningún caso, por lo que no se recomiendan como agentes preventivos.

## 16

**USO PRENATAL DE ANTIDEPRESIVOS Y RIESGO DE TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN/HIPERACTIVIDAD EN LA DESCENDENCIA: ESTUDIO POBLACIONAL DE COHORTES. MAN KKC, ET AL. BMJ. 2017;357:J2350. DOI: 10.1136/BMJ.J2350 (INGLÉS)**

Este artículo tiene como objetivo la evaluación de la potencial asociación entre el uso de antidepresivos durante el embarazo y el riesgo de que la descendencia sea diagnosticada de Trastorno por Déficit de Atención / Hiperactividad (TDAH).

Se escogió un diseño de estudio poblacional de cohortes, obteniendo los datos a partir de historias clínicas en la población de Hong Kong. Los participantes fueron 190618 niños nacidos en hospitales públicos entre 2001-2009, los cuales fueron seguidos hasta el año 2015. El análisis principal fue el Hazard Ratio, en usuarias de antidepresivos durante la gestación o fuera de la misma, del diagnóstico de TDAH en su descendencia (a las edades de 6-14 años). La media del tiempo de seguimiento fue de 9,3 años [rango 7,4-11,0].

De los 190618 niños incluidos en el estudio, se identificó a 1252 madres usuarias de antidepresivos durante el embarazo y 5659 niños (3%) recibieron un diagnóstico de TDAH. El Hazard Ratio no ajustado para este diagnóstico se duplicó en las usuarias de antidepresivos durante la gestación frente a las usuarias fuera del embarazo [HR=2,26 (IC95% 1,80-2,84)]. Después del ajuste por diversos potenciales factores de confusión, incluyendo trastornos psiquiátricos de la madre y uso de otros psicofármacos, la fuerza de la asociación se redujo pero manteniéndose estadísticamente significativa [HR=1,39 (IC95% 1,07-1,82)].

Los autores concluyen que, en función de los hallazgos encontrados, la asociación entre el uso prenatal de antidepresivos y el riesgo de que la descendencia sea diagnosticada de TDAH podría ser parcialmente explicada por la confusión por indicación de antidepresivos. En el caso de haber una relación causal, la magnitud del efecto será probablemente inferior a la comunicada en estudios anteriores.



VARIOS

17

## LA OMS DEGRADA EL OSELTAMIVIR EN SUS LISTAS DE MEDICAMENTOS DESPUÉS DE REVISAR LA EVIDENCIA CIENTÍFICA. KMIETOWICZ Z. BMJ 2017;357:J284 (INGLÉS)

La OMS ha degradado al oseltamivir (Tamiflu) de la lista de medicamentos esenciales de una calificación de "principal" a "complementario", categoría reservada para los fármacos que son menos coste-eficaces.

El comité de expertos de la OMS actualiza la lista cada dos años y añadió el oseltamivir en 2009. Ahora concluye que hay evidencia adicional sobre los efectos del oseltamivir en la pandemia de gripe que nos muestran que la magnitud del efecto real en variables clínicamente relevantes es menor que lo estimado previamente.

Parte de la nueva evidencia procede de un análisis realizado por investigadores de la Cochrane y publicado en el BMJ en 2014, después de una campaña realizada por la revista durante cuatro años y medio para que la compañía Roche accediese a publicar los resultados de varios estudios clínicos sobre oseltamivir. La revisión encontró que el tratamiento con oseltamivir redujo la duración de los síntomas en adultos aproximadamente en un día, pero no disminuyó la incidencia de hospitalización ni de complicaciones de la gripe.

El comité de expertos de la OMS concluyó que el uso de oseltamivir debería restringirse a "casos graves de infección por virus de la gripe en pacientes hospitalizados en estado crítico". Gran Bretaña ha gastado 560 millones de libras en antivirales desde 2006-07 hasta 2012-13. De ellos, 424 millones se gastaron en oseltamivir y 136 millones en zanamivir (Relenza). También se gastaron 49 millones de libras adicionales en 2014 para reemplazar las reservas de oseltamivir estaban a punto de caducar.

Margaret Hodge, presidente del comité de finanzas de la casa de los comunes, calificó como "extremadamente preocupante" la decisión de adquirir oseltamivir a un coste tan alto "a pesar de los interrogantes sobre la eficacia del fármaco".

## Observaciones

En esta publicación se incluyen los resúmenes elaborados de los artículos estimados más interesantes de la literatura biomédica reciente.

La información que aquí se resume pretende servir de estímulo a la lectura y, en ningún caso, debe considerarse como fuente única de referencias.

Se señala el idioma en el que se encuentra escrito el artículo original, excepto en los que están en castellano.

Todos los artículos recogidos en esta publicación representan las opiniones de los autores y no reflejan necesariamente las directrices del Servicio de Gestión de la Prestación Farmacéutica.

Para solicitar los artículos originales o para cualquier consulta sobre farmacoterapia, dirigirse a:

Servicio de Prestaciones Farmacéuticas  
Plaza de la Paz, s/n  
31002 Pamplona

O bien, contacte con su farmacéutico de Atención Primaria:

**Teresa Acín**  
848429054  
[mt.acin.gerico@navarra.es](mailto:mt.acin.gerico@navarra.es)

**Natalia Alzueta**  
848453114  
[nalzueti@navarra.es](mailto:nalzueti@navarra.es)

**Isabel Aranguren**  
848429054  
[marangur@navarra.es](mailto:marangur@navarra.es)

**Isabel García**  
848429006  
[igarciar@navarra.es](mailto:igarciar@navarra.es)

**Javier Garjón**  
848429052  
[jgarjonp@navarra.es](mailto:jgarjonp@navarra.es)

**Lorea Sanz**  
848429006  
[lsanzalv@navarra.es](mailto:lsanzalv@navarra.es)