

# índice

## CARDIOVASCULAR / DIABETES

1. Asociación de dabigatrán con un mayor riesgo de episodios coronarios. Metanálisis de ensayos clínicos aleatorizados de no inferioridad 03
2. Asociación entre niveles séricos de colesterol y mortalidad no cardiovascular en ancianos 03
3. Uso de estatinas y riesgo de diabetes en mujeres postmenopáusicas en el estudio WOMEN'S HEALTH INITIATIVE (WHI) 04
4. Ácido nicotínico en pacientes con niveles bajos de HDL-C que reciben terapia intensiva con estatinas 04
5. Control glucémico intensivo para diabéticos tipo 2: revisión sistemática de ensayos clínicos 05
6. Tres razones para abandonar las cifras objetivo del C-LDL 06
7. Antihipertensivos y riesgo de casos incidentes de gota en los pacientes hipertensos: estudio de casos y controles con base poblacional 06
8. Efecto de la aspirina sobre los resultados vasculares y no vasculares. Metanálisis 07
9. Dronedarona en la fibrilación auricular permanente con alto riesgo cardiovascular 07
10. Excreción urinaria de sodio y potasio y riesgo de episodios cardiovasculares 08

## HÁBITOS DE VIDA / SALUD PÚBLICA / SEGURIDAD

11. Vitamina D con o sin calcio en la prevención del cáncer y fracturas: metanálisis actualizado 09
12. El uso de inhibidores de la bomba de protones y el riesgo de fractura de cadera en relación con los factores dietéticos y estilo de vida: un estudio prospectivo de cohortes 09
13. Fibra alimenticia, cereales integrales y riesgo de cáncer colorectal: revisión sistemática y metanálisis dosis-respuesta de estudios prospectivos 10

## LOCOMOTOR

14. Manipulación espinal, medicación o ejercicios en casa con asesoramiento para el dolor cervical agudo y subagudo 11
15. Calambres nocturnos en las piernas y prescripción que les precede. Un análisis secuencial de simetría 11
16. Revisión sistemática de la eficacia de los bifosfonatos 12



# índice

## METODOLOGÍA / CONFLICTOS DE INTERÉS

- 17.** La idolatría de las variables intermedias (subrogadas) 13
- 18.** Olvidaos del patrocinio y los viajes gratis. Bienvenidos a Pharmacare 13

## PEDIATRÍA

- 19.** Lansoprazol para niños con asma mal controlada 14

## SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

- 20.** El auge y la caída de los antipsicóticos atípicos 15

## VARIOS

- 21.** Dispepsia funcional y erradicación de *Helicobacter pylori*. Estudio HEROES 15
- 22.** Mortalidad por cáncer de próstata en la rama española del 'European randomized study of screening for prostate cancer' (ERSPC). Resultados tras 15 años de seguimiento 16

## CARDIOVASCULAR / DIABETES

## uno

**Asociación de dabigatrán con un mayor riesgo de episodios coronarios. Metanálisis de ensayos clínicos aleatorizados de no inferioridad**

Uchino K et al. Arch Intern Med DOI: 10.1001/archinternmed.2011.1666 (inglés)

El estudio RELY en el que se comparaba dabigatrán con warfarina en fibrilación auricular, mostraba un pequeño incremento del número de infartos en la rama dabigatrán respecto a warfarina. Para valorar adecuadamente esta señal, los autores han realizado una revisión sistemática del riesgo de infarto de miocardio (IM) o de síndrome coronario agudo (SCA) con el uso de dabigatrán. Para ello se realizó una búsqueda en PubMed, Scopus y en Web of Science de ensayos clínicos aleatorizados que recogieran las variables de IM o SCA como variables secundarias. Se encontraron 7 ensayos clínicos en los que se comparaba dabigatrán con warfarina, enoxaparina o placebo.

El dabigatrán se asoció significativamente con un mayor riesgo de IM o SCA que el grupo control 1,19% frente a 0,83% OR = 1,33 (1,03-1,71). Los resultados iban en la misma línea cuando se incluían los datos revisados del estudio RELY [OR = 1,27 (1,00-1,61)] o después de la inclusión de los estudios de corta duración [OR=1,33 (1,03-1,72) p=0,03]. Los riesgos no eran heterogéneos para todos los análisis y fueron consistentes usando diferentes métodos y medidas de asociación.

Los autores concluyen que el dabigatrán se asocia con un riesgo incrementado de IM o SCA en un amplio espectro de pacientes cuando se comparan con los diferentes controles. Los clínicos deben considerar el potencial de estos graves efectos cardiovasculares con el uso de dabigatrán.

En el mismo número se ha publicado un comentario al respecto: *Dabigatrán, ¿tenemos suficientes datos?*

## dos

**Asociación entre niveles séricos de colesterol y mortalidad no cardiovascular en ancianos**

Newson RS et al. Journal of the American Geriatric Society 2011; 59:1779-1785 (inglés)

Este estudio se realizó con la intención de clarificar la asociación entre colesterol y mortalidad no cardiovascular y evaluar cómo esta asociación varía entre las diferentes edades. Para ello se diseñó un estudio de cohortes prospectivo en Rotterdam (Holanda). Se recogieron datos de 5.750 participantes de 55 a 99 años. A estos participantes se les midió el colesterol total y las diferentes fracciones de colesterol así como la mortalidad durante una media de 13,9 años. Se realizó un análisis de regresión de Cox en la población total y en los diferentes grupos etarios (55-64, 65-74, 75-84, y  $\geq$  85 años).

Los diferentes análisis ajustados por edad y sexo mostraron que por cada mmol/L de incremento en el colesterol total (38,6 mg/dl) se asoció con un 12% aproximadamente de

menor riesgo de mortalidad no cardiovascular [HR = 0,88 (0,84-0,92)]. Cuando se realizó el análisis por los diferentes grupos de edad, se vio que la asociación alcanzó la significación después de los 65 años, y se incrementaba en magnitud cada década siguiente. Esto era especialmente significativo en la fracción de colesterol no-HDL [HR=0,89 (0,85-0,93)] y, en parte, los autores lo atribuyen a una mayor mortalidad por cáncer en pacientes con bajas cifras de colesterol no-HDL. Contrariamente el c-HDL no se asoció de una forma significativa con la mortalidad no cardiovascular.

Los autores concluyen que un alto colesterol total se asocia con un menor riesgo de mortalidad no cardiovascular en pacientes mayores. Esta asociación va incrementándose a lo largo de la vida y es mayor en los grupos de más edad.

## tres

### Uso de estatinas y riesgo de diabetes en mujeres postmenopáusicas en el estudio WOMEN'S HEALTH INITIATIVE (WHI)

Culver AL et al. Arch Intern Med. 2012; 172(2): 144-152 (inglés)

Este estudio pretende investigar la incidencia de diabetes mellitus (DM) de nueva aparición y su asociación con el uso de estatinas entre la mujeres postmenopáusicas que participan en el estudio WHI. En este estudio se reclutaron 161.808 mujeres de 50 a 79 años entre los años 1993-1998. El actual análisis incluye el seguimiento hasta 2005. Se realizaron los ajustes y análisis de subgrupos necesarios por raza, obesidad, edad y otros factores.

La investigación incluyó 153.840 mujeres sin DM al comienzo del estudio. En ese momento el 7,04% de la población tomaba estatinas. Hubo 10.242 casos incidentes de DM sobre 1.004.466 personas-año de seguimiento. El uso de estatinas en el momento del inicio del estudio se relacionó con un riesgo aumentado de DM [HR=1,71(1,61-1,83)]. Esta asociación se mantiene después de ajustar por otras posibles variables de confusión [ajuste multivariante HR=1,48 (1,38-1,59)] y se ha visto para todos los tipos de estatinas.

Los autores concluyen que el uso de estatinas en mujeres postmenopáusicas se asocia con un incremento en el riesgo de desarrollar DM. Este parece ser un efecto de clase. Posteriores estudios podrán valorar el diferente riesgo de aparición de DM esta población, según las diferentes estatinas a distintas dosis.

## cuatro

### Ácido nicotínico en pacientes con niveles bajos de HDL-C que reciben terapia intensiva con estatinas

The AIM-HIGH Investigators. N Engl J Med 2011;365: 2255-67 (inglés)

En estudios epidemiológicos se ha observado que los niveles bajos de c-HDL asociados a niveles altos de c-LDL son un predictor independiente del riesgo coronario. En este ensayo clínico se ha sometido a prueba la hipótesis de que añadir ácido nicotínico (niacina) al tratamiento con simvastatina, para aumentar el c-HDL, reduciría el riesgo cardio-

vascular. Se incluyeron 3414 pacientes mayores de 45 años, con enfermedad coronaria, cerebrovascular o carótida, o arteriopatía periférica. Tenían bajo c-HDL (<40 mg/dl los hombres y <50 mg/dl las mujeres) y triglicéridos elevados (150 a 400 mg/dl).

Se les asignó a recibir ácido nicotínico de liberación retardada a dosis de 1500 a 2000 mg/día o placebo. Todos recibían simvastatina 40 a 80 mg/d, se añadía ezetimiba 10 mg/día si lo precisaban para mantener unos niveles de c-LDL de 40 a 80 mg/dl. La variable de resultado principal estaba compuesta de muerte por enfermedad coronaria, infarto de miocardio no fatal, ictus isquémico, hospitalización por síndrome coronario agudo y revascularización coronaria o cerebral. El ensayo se interrumpió prematuramente a los 3 años por falta de eficacia. Los pacientes en tratamiento con ácido nicotínico aumentaron el c-HDL y redujeron los triglicéridos y el c-LDL más que los de placebo. Sin embargo, no se encontraron diferencias en el resultado principal: 16,4% con ácido nicotínico frente a 16,2% con placebo, HR = 1,02 (0,87 a 1,21). Se concluye que, a pesar de mejorar los niveles de c-HDL y triglicéridos, no hubo ningún beneficio clínico con añadir ácido nicotínico al tratamiento con estatina.

A este ensayo le acompaña un editorial: *Ácido nicotínico a los 56 años de edad: ¿es el momento de la jubilación anticipada?* Giugliano RP. N Engl J Med 2011; 365:2318-20.

## cinco

### Control glucémico intensivo para diabéticos tipo 2: revisión sistemática de ensayos clínicos

Hemmingsen B, et al. BMJ. 2011; 343: d6898 (inglés)

Aunque los estudios observacionales sugieren una asociación entre el grado de hiperglucemia y el riesgo de muerte o enfermedad vascular en diabéticos tipo 2, en tres ensayos clínicos recientes no se ha visto una reducción de la morbi-mortalidad cardiovascular con el control glucémico intensivo. Para esta revisión sistemática se incluyeron todos los ensayos clínicos que compararan objetivos intensivos de control glucémico con objetivos convencionales y con resultados de mortalidad total y cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, complicaciones microvasculares e hipoglucemia grave en diabéticos tipo 2. Se realizó un metanálisis convencional y un novedoso metanálisis secuencial. Se incluyeron 14 ensayos con 28.614 pacientes.

El control intensivo no redujo el riesgo de mortalidad total, RR = 1,02 (0,91-1,13) ni de mortalidad cardiovascular, RR = 1,11 (0,92-1,35). En el grupo de control intensivo se encontraron reducciones del riesgo de infarto no fatal, de enfermedad microvascular y de retinopatía. Sin embargo, el análisis secuencial mostró que no había suficiente evidencia de que las diferencias fuesen clínicamente relevantes. (reducción de al menos un 10%). El efecto sobre la nefropatía no fue estadísticamente significativo. El riesgo de hipoglucemia grave aumentó significativamente. Se concluye que el control glucémico intensivo no reduce la mortalidad y aumenta el riesgo de hipoglucemia grave. Hay insuficiente evidencia sobre su efecto en las otras variables de resultado.

## seis

### Tres razones para abandonar las cifras objetivo del C-LDL

Hayward RA and Krumholz HM. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012; 5: 2-5 (inglés)

Diferentes guías cardiovasculares fijan unas cifras objetivos en los niveles de colesterol que deben alcanzar los pacientes. Esto se ha convertido en un nuevo paradigma “tratar a los pacientes en función de sus cifras de colesterol”. En este artículo se citan tres razones por las que, teniendo en cuenta la evidencia actual, esto no es correcto

- No hay una evidencia científica que avale la eficacia de tratar en función de unas cifras objetivo de colesterol. No hay ningún ensayo clínico aleatorizado que haya evaluado esta actuación. Las cifras de colesterol son unas malas predictoras del riesgo cardiovascular real de las personas y de la reducción del riesgo relativo conseguido por las estatinas, por lo que no son una buena base para decidir el tratamiento.
- La seguridad de la estrategia de tratar en función de las cifras objetivo de colesterol no se ha demostrado. A pesar de que numerosos fármacos basan su promoción en la obtención de unas cifras objetivo de colesterol no hay una evidencia de buena calidad que lo avale.
- Personalizar la decisión de tratar es una estrategia sencilla, segura y más efectiva. El basar la decisión de tratar en función del riesgo cardiovascular de las personas es más acorde a las evidencias disponibles y permite detectar a los pacientes que es más probable que se beneficien más del tratamiento.

Los autores abogan por cambiar el paradigma de “tratar por cifras de colesterol” por el de “individualizar la decisión en función del riesgo cardiovascular”.

## siete

### Antihipertensivos y riesgo de casos incidentes de gota en los pacientes hipertensos: estudio de casos y controles con base poblacional

Choi HK et al. *BMJ* 2012;344:d8190 doi: 10.1136 (inglés)

Se utilizó la base de datos poblacional de los médicos de atención primaria de UK desde 2000 a 2007. Se incluyeron todos los casos incidentes de gota (n=24.768) ocurridos en los adultos de 20-79 años y una muestra aleatorizada de 50.000 controles apareados por edad, sexo y año del calendario. La variable principal fue el riesgo relativo (RR) de casos incidentes de gota asociado al uso de antihipertensivos.

Después de ajustar por edad, sexo, índice de masa corporal, visitas al médico de primaria, consumo de alcohol, fármaco y comorbilidades, el RR multivariante de la incidencia de gota asociado al uso de antihipertensivos entre los hipertensos fue de 0,87 (IC 95% = 0,82-0,93) para los antagonistas del calcio, para losartán 0,81 (IC 95% = 0,70-0,94), para diuréticos 2,36 (IC 95% = 2,21-2,52), para beta bloqueantes 1,48 (IC 95% = 1,40-1,57), para IECA 1,24 (IC 95% = 1,17-1,32) y para los ARA II distintos a losartán 1,29 (IC

95% = 1,16-1,43). Se obtuvieron resultados similares entre los no hipertensos. El riesgo relativo multivariante según la duración del tratamiento con calcio antagonistas en hipertensos fue de 1,02 para menos de 1 año de tratamiento, de 0,88 para 1-1,9 años, y 0,75 para dos años o más. Para losartán los RR fueron respectivamente de 0,98, 0,87 y 0,71 ( $p < 0,05$  para la tendencia).

La conclusión de los autores es que los calcioantagonistas y el losartán se asocian con un menor riesgo de casos incidentes de gota entre los pacientes con hipertensión, hecho compatible con su propiedad de disminuir los niveles de urato. Por el contrario, los diuréticos, beta bloqueantes, IECA y los ARA II distintos al losartán se asociaron a mayor riesgo de gota.

En el análisis estadístico se estimaron los Odds ratio (OR), pero debido al diseño del estudio, el OR es un estadístico no sesgado, por lo que los autores se refieren a la OR como RR.

## ocho

### Efecto de la aspirina sobre los resultados vasculares y no vasculares. Metanálisis

Seshasai SRK et al. Arch Intern Med 2012. doi:10.1001/archinternmed.2011.628 (inglés)

El objetivo de este metanálisis fue evaluar el impacto (y seguridad) de la aspirina sobre los resultados vasculares y no vasculares en prevención primaria. Se incluyeron 9 ensayos aleatorizados, controlados con placebo, con un mínimo de 1.000 participantes cada uno, que informaron sobre enfermedad cardiovascular (ECV), resultados no vasculares o muerte.

Durante una media (desviación estándar) de seguimiento de 6,0 (2,1) años en que participaron más de 100.000 pacientes, el tratamiento con aspirina redujo el total de eventos cardiovasculares en un 10%, OR = 0,90 (0,85-0,96); NNT = 120, explicado principalmente por la reducción de IM no fatal, OR = 0,80 (0,67-0,96); NNT = 162). No hubo reducción significativa en mortalidad cardiovascular, OR = 0,99 (0,85-1,15) o mortalidad por cáncer, OR = 0,93 (0,84-1,03) y hubo un mayor riesgo de eventos hemorrágicos no triviales, OR = 1,31 (1,14-1,50); NNH = 73.

Se concluye que a pesar de la reducción importante en IM no fatal, la profilaxis con aspirina en personas sin ECV previa no dio lugar a reducción en mortalidad cardiovascular o mortalidad por cáncer. El riesgo de hemorragias clínicamente importantes, sobrepasa los beneficios, por lo que el uso rutinario de aspirina para la prevención primaria no está justificado. Las decisiones de tratamiento deben ser evaluadas caso a caso.

## nueve

### Dronedarona en la fibrilación auricular permanente con alto riesgo cardiovascular

Connolly SJ et al. N Engl J Med 2011; 365: 2268-76 (inglés)

Se realizó un estudio con el objetivo de comprobar si la dronedarona reducía los episodios cardiovasculares graves en pacientes con fibrilación auricular permanente de alto riesgo.

Se aleatorizaron a los pacientes mayores de 65 años, con antecedentes de 6 meses de fibrilación auricular y factores de riesgo cardiovascular, a recibir dronedarona o placebo. La variable principal fue ictus, infarto de miocardio, embolismo sistémico o muerte de origen cardiovascular. Como variables secundarias se consideró la hospitalización no programada por una causa cardiovascular o muerte.

Después del reclutamiento de 3236 pacientes, el estudio fue detenido por razones de seguridad. La variable principal ocurrió en 43 pacientes en tratamiento con dronedarona y en 19 pacientes con placebo [HR = 2,29 (1,34-3,94)]. Hubo 21 muertes por causa cardiovascular en el grupo de la dronedarona y 10 en el de placebo [HR = 2,11 (1,00-4,49)], incluyendo muerte por arritmia en 13 pacientes con dronedarona y 4 con placebo [HR = 3,26 (1,06-10,00)]. Sufrieron un ictus 23 pacientes con dronedarona y 10 con placebo [HR = 2,32 (1,11-4,88)]. Tuvieron una hospitalización por insuficiencia cardíaca 43 pacientes con dronedarona y 24 con placebo [HR = 1,81 (1,10-2,99)].

Los autores concluyen que la dronedarona incrementa el riesgo de insuficiencia cardíaca, ictus y muerte por causa cardiovascular en pacientes con fibrilación auricular permanente con alto riesgo cardiovascular, por tanto, no debería utilizarse en este tipo de pacientes.

## diez

### Excreción urinaria de sodio y potasio y riesgo de episodios cardiovasculares

O'Donnell MJ et al. JAMA 2011; 306:2229-28 (inglés)

La relación precisa entre la ingesta de sodio y potasio y el riesgo cardiovascular permanece incierta, especialmente en pacientes con enfermedad cardiovascular. Para determinar si existe esta asociación se realizó un análisis observacional de dos cohortes (N=28 880) incluidas en los ensayos ON-TARGET y TRANSCEND (noviembre 2001 a marzo 2008). Se estimó la excreción urinaria de sodio y potasio a partir de una muestra de orina de la mañana en ayunas (fórmula de Kawasaki). La variable principal fue muerte cardiovascular (CV), infarto de miocardio (IM), ictus y hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva (ICC).

Al inicio del estudio, la media estimada de excreción de sodio en 24 h fue 4,77 g (1,61) y de potasio de 2,19 g (0,57). Después de una media de seguimiento de 56 meses, la variable compuesta ocurrió en 4729 (16,4%) de los participantes, incluyendo 2057 muertes CV, 1412 IM, 1282 ictus y 1213 hospitalizaciones por ICC.

Comparado con el grupo de referencia con una excreción de sodio basal de 4-5,99 g/día (n=14.156; 6,3% de muerte CV, 4,6% de IM, 4,2% de ictus y 3,8% de hospitalizaciones por ICC), una excreción de sodio >8 g/día se asoció con un 11,2% de muerte CV (HR 1,66 [IC 95% 1,31-2,10]), un 6,8% de IM (HR 1,48 [1,11-1,98]), un 6,6% de ictus (HR 1,48[1,09-2,01]) y un 6,5% de hospitalización por ICC (HR 1,51 [1,12-2,05]). Una excreción de sodio <2 g/día se asoció con un 10,6% de muerte CV (HR 1,37 [1,09-1,73]) y 6,4% de hospitalización por ICC (HR 1,29 [1,01-1,49]). Comparado con una excreción de potasio <1,5 g/día (6,2% de ictus) una mayor excreción de potasio fue asociado con un menor riesgo de ictus, para >3 g/día 3,5% de ictus (HR 0,68 [0,49-0,92]).

En conclusión, este estudio muestra que la asociación entre la excreción de sodio estimada y los eventos cardiovasculares tiene una forma de "J". Comparado con una excre-

ción de sodio 4-5,99 g/día, una excreción de sodio >7 g/día se asoció con un incremento del riesgo de todos los eventos CV y una excreción <3 g/día se asoció con un incremento del riesgo de la mortalidad CV y de la hospitalización por ICC. Una mayor excreción de potasio se asoció con una reducción del riesgo de ictus.

## HÁBITOS DE VIDA / SALUD PÚBLICA / SEGURIDAD

### once

#### **Vitamina D con o sin calcio en la prevención del cáncer y fracturas: metanálisis actualizado**

Chung M et al. *Ann Intern Med* 2011; 155(12): 827-838 (inglés)

Ciertos estudios sugieren que la suplementación de vitamina D podría reducir el cáncer y la incidencia de fracturas. Se realizó un metanálisis a partir de ensayos aleatorizados, estudios de cohortes y estudios de casos y controles en los que se ofrecía información sobre mortalidad por cáncer e incidencia de fracturas.

Se obtuvieron 19 ensayos clínicos (3 de cáncer y 16 sobre fracturas) y 28 estudios observacionales (sobre cáncer). Los resultados mostraron que la asociación de calcio y vitamina D redujo el riesgo global de fractura [RR total = 0,88 (0,78-0,99)] en los adultos de mayor edad, aunque los efectos fueron diferentes según el emplazamiento fuera una residencia [RR = 0,71 (0,57-0,89)] o el domicilio [RR = 0,89 (0,76-1,04)]. Un ensayo observó algunos efectos negativos asociados a la suplementación con calcio como un mayor riesgo de formación de cálculos renales y del tracto urinario.

La asociación de vitamina D y calcio puede reducir el riesgo de fractura pero su eficacia podría ser menor en las personas que viven en su domicilio respecto a los pacientes institucionalizados. Se requiere investigar en más profundidad el efecto de las dosis y las pautas de tratamiento. La evidencia no es suficientemente sólida para establecer conclusiones sobre los beneficios y daños del empleo de vitamina D en la prevención del cáncer.

### doce

#### **El uso de inhibidores de la bomba de protones y el riesgo de fractura de cadera en relación con los factores dietéticos y estilo de vida: un estudio prospectivo de cohortes**

Khalili H et al. *BMJ* 2012; 344 doi: 10.1136/bmj.e372 (inglés)

En este estudio de cohorte prospectivo se incluyeron 79.899 mujeres postmenopáusicas y se recogieron datos sobre el uso de Inhibidores de la bomba de protones (IBP) y otros factores de riesgo desde el año 2000 hasta el 2008. La variable principal fue fractura de cadera. Se documentaron 893 fracturas de cadera incidente durante 565.786 personas-año de seguimiento.

El riesgo absoluto de fractura de cadera entre las mujeres que tomaban regularmente IBP fue de 2,02 eventos por cada 1.000 personas-año, frente a 1,51 episodios por 1.000 personas-año entre las no usuarias. En comparación con las no usuarias, el riesgo de fractura de cadera entre las mujeres que utilizan regularmente los IBP durante al menos dos años fue del 35% más (ajustado por edad, HR = 1,35 (1,13-1,62), y con el uso prolongado el riesgo es cada vez mayor. Ajustando por los factores de riesgo, incluido el índice de masa corporal, actividad física y la ingesta de calcio no se modifica la asociación, HR = 1,36 (1,13-1,63).

La relación entre el uso de IBP y la fractura diferían en la historia de tabaquismo. Entre las fumadores actuales y anteriores, el uso de IBP se asoció con más del 50% de aumento en el riesgo de fractura, con un HR de fractura de 1,51 (1,20-1,91). Por el contrario, entre las mujeres que nunca fumaron no hubo asociación, HR = 1,06 (0,77-1,46). En un meta-análisis de estos resultados con 10 estudios previos, la odds ratio combinada de fracturas de cadera relacionadas con el uso de IBP fue de 1,30 (1,25-1,36). Los autores hacen hincapié en valorar si es necesario el uso prolongado de los IBP especialmente en aquellas mujeres con historial de fumadoras.

## trece

### **Fibra alimenticia, cereales integrales y riesgo de cáncer colorectal: revisión sistemática y metanálisis dosis-respuesta de estudios prospectivos**

Aune D et al. *BMJ* 2011;343;d6617 (inglés)

El objetivo de este estudio era investigar la asociación entre la ingesta de fibra alimenticia y cereales integrales y el riesgo de cáncer colorrectal. Se realizó una búsqueda en PubMed y en varias bases de datos, seleccionándose los estudios de cohortes prospectivos y los estudios de casos y controles sobre la ingesta de fibra alimenticia o cereales integrales e incidencia de cáncer colorrectal.

Se incluyeron 25 estudios en el análisis. El riesgo relativo de desarrollar cáncer colorrectal por cada 10 g de fibra ingerida al día fue: para el total de fibra (16 estudios) 0,90 (0,86-0,94  $I^2=0\%$ ), para la fibra de la fruta (9 estudios) 0,93 (0,83-1,05  $I^2=23\%$ ), para la fibra de las verduras (9 estudios) 0,98 (0,91-1,06  $I^2=0\%$ ), para la fibra de las legumbres (4 estudios) 0,62 (0,27-1,42  $I^2=58\%$ ) y para la fibra de los cereales (8 estudios) 0,90 (0,83-0,97  $I^2=0\%$ ). El riesgo relativo para un incremento de 90 g/día (3 raciones) de cereales integrales fue 0,83 (0,78-0,89  $I^2=18\%$ ).

Una alta ingesta de fibra alimenticia, especialmente la proveniente de los cereales, fue asociada con una reducción de riesgo de cáncer colorrectal.

## LOCOMOTOR

## catorce

### Manipulación espinal, medicación o ejercicios en casa con asesoramiento para el dolor cervical agudo y subagudo

Bronfort G et al. *Ann Intern Med* 2012; 156: 1-10 (inglés)

El dolor cervical de origen mecánico es muy común, se considera que el 70% de las personas lo padecerán a lo largo de su vida. En este estudio unicéntrico se trata de determinar qué estrategia es más eficaz: la manipulación espinal por parte de un quiropráctico, los ejercicios en casa tras asesoramiento por parte de un terapeuta, con dos sesiones de 1 hora, o la medicación (AINE, paracetamol o ambos). Para ello se aleatorizaron 272 personas, edad media 48 años, con dolor cervical agudo o subagudo a una de las tres intervenciones que duraron 12 semanas. La variable principal fue la modificación del dolor en una escala numérica (de 11 puntos) y como variables secundarias se recogieron la puntuación en varias escalas sobre incapacidad, mejora de la salud global, satisfacción o uso de medicación. Todos ellos a las 2, 4, 8, 12, 26 y 52 semanas tras la aleatorización.

Se observó una diferencia estadísticamente significativa en la escala del dolor, inferior a un punto en términos absolutos, entre la manipulación espinal y la medicación desde la semana 8 a la 52. No se encontró diferencias entre la manipulación espinal y los ejercicios en casa con un breve asesoramiento. Los resultados de la mayor parte de las variables secundarias fueron similares a los observados en la variable principal.

Los autores concluyen que la manipulación espinal fue más eficaz que la medicación, tanto a corto plazo como a largo plazo y que el realizar los ejercicios en casa con un breve asesoramiento fue tan eficaz como la manipulación espinal.

## quince

### Calambres nocturnos en las piernas y prescripción que les precede. Un análisis secuencial de simetría

Garrison SR et al. *Arch Intern Med* 2012; 172(2): 120-126 (inglés)

El uso de diuréticos, estatinas y agonistas beta 2 de acción larga (LABA) se asocia con calambres musculares pero la evidencia no pasa de ser muy anecdótica. Este estudio utilizó datos poblacionales para evaluar mejor esta asociación. Se utilizó una base de datos sanitaria canadiense que contiene las prescripciones desde 2000-2008 de unos 4,2 millones de personas. Se utilizó un análisis secuencial de simetría para determinar si las nuevas prescripciones de quinina (tratamiento inicial de los calambres) aumentaban al año de comenzar un tratamiento con cualquiera de los fármacos en estudio (diurético, estatina o LABA), comparado con los que ya tomaban quinina 1 año antes de comenzar a ser tratados con esos fármacos. Se incluyeron adultos de 50 años o más. El estadístico de interés fue el ratio de secuencia, ajustado por edad (RSA). Si la prescripción era constante, el ratio de secuencia ajustado sería 1 y si existe una relación

causal con el comienzo de tratamiento con los fármacos en estudio, el RSA sería mayor de 1.

Los resultados fueron: para diuréticos 1,47 (IC 95% = 1,33-1,63), para estatinas 1,16 (IC 95% = 1,04-1,29) y para LABA 2,42 (IC 95% = 2,02-2,89). Para las subclases de diuréticos, el RSA para los ahorradores de potasio fue 2,12 (IC 95% = 1,61-2,78), para tiazídicos y análogos 1,48 (IC 95% = 1,29-1,68) y para los de asa 1,20 (IC 95% = 1,00-1,44). Para los subtipos de LABA, los resultados fueron: LABA en monoterapia 2,17 (IC 95% = 1,56-3,02) y combinados con corticoides 2,55 (IC = 2,06-3,12).

La conclusión de los autores es que el tratamiento de los calambres fue más probable al año siguiente de la introducción de los LABA, los diuréticos ahorradores de potasio o los diuréticos tiazídicos y que el 60,3% de los pacientes a los que se prescribía quinina (individuos que experimentan calambres) habían sido tratados con al menos uno de los fármacos en estudio durante un periodo de 13 años. Por el contrario, la asociación con las estatinas y con los diuréticos de asa fue menor. Los médicos deben tener en cuenta que el uso de estos fármacos puede empeorar los síntomas en pacientes que experimentan calambres nocturnos en las piernas.

## dieciséis

### Revisión sistemática de la eficacia de los bifosfonatos

Therapeutics Initiative... Therapeutics letter 83 (inglés)

El objetivo de esta revisión sistemática fue valorar la eficacia de alendronato, etidronato y risedronato en prevención primaria y secundaria de fracturas de cadera y muñeca en mujeres postmenopáusicas. Se incluyeron 33 ensayos clínicos.

En prevención primaria (edad media 68 años) los bisfosfonatos no redujeron el riesgo de fractura de cadera, RR = 0,75 (0,48-1,17), ni de muñeca, RR = 0,63 (0,45-0,89). En prevención secundaria (media de edad 72 años) los bisfosfonatos redujeron el riesgo de fractura de cadera, RR = 0,60 (0,43-0,83) con un NNT = 100 en 2,9 años y fractura de muñeca, RR = 0,63 (0,45-0,89), NNT = 77 en 3 años.

No se observaron diferencias en las variables de mortalidad comparando los bisfosfonatos frente a placebo, RR = 0,96 (0,72-1,29), total de efectos adversos graves, RR = 1,00 (0,96-1,05), abandonos debido a efectos secundarios, RR = 0,95 (0,89-1,01) y total de abandonos RR = 1,02 (0,98-1,07).

En el 75% de los ensayos clínicos se observó un elevado riesgo de sesgo, lo que sugiere que la eficacia de los bisfosfonatos podría ser nula en la práctica o, en el mejor de los casos, estaría por debajo del 1%.

## METODOLOGÍA / CONFLICTOS DE INTERÉS

# diecisiete

## La idolatría de las variables intermedias (subrogadas)

Yudkin JS et al. *BMJ* 2011;343:d7995 (inglés)

Las variables intermedias pueden ser factores de riesgo en el desarrollo de un episodio y pueden representar una manifestación clínica de un daño orgánico. También puede darse el caso de que no tengan ningún valor. Independientemente del valor real de las variables intermedias, su excesiva valoración puede dar lugar a una mala interpretación de la evidencia.

Por ejemplo, la glucemia se ha considerado como un importante marcador de riesgo cardiovascular. Sin embargo, su relación epidemiológica con el riesgo cardiovascular es escasa y la terapia intensiva de disminución de la glucemia tiene muy poco impacto en la reducción de episodios vasculares. Algunos fármacos hipoglucemiantes como la rosiglitazona aumentan el riesgo cardiovascular a pesar de disminuir la glucemia. En cuanto a la retinopatía diabética, un metanálisis observó que una reducción del 1% de la HbA1c durante 4 años se correspondía con una disminución de la ceguera o pérdida grave de visión del 6%, eficacia mucho menor que lo que cabría esperar según las mejoras observadas en la escala ETDRS. Igualmente, no está claro que el control glucémico intensivo se correlacione con la prevención de la enfermedad renal.

Se están idolatrando las variables intermedias, pero deberíamos caminar hacia un nuevo enfoque en el que se valoren los resultados en variables sólidas y practiquemos una medicina centrada en el paciente.

# dieciocho

## Olvidaos del patrocinio y los viajes gratis. Bienvenidos a Pharmacare

Moynihan R. *BMJ* 2012;344:d8316 (inglés)

Este artículo de opinión critica la intromisión de las compañías farmacéuticas en el diseño de los sistemas de salud vía su influencia en los gestores. El autor expone crudamente el asunto:

La noción de que los sistemas públicos de salud y compañías farmacéuticas comparten una “agenda común” es una fantasía destinada a las relaciones públicas. A lo sumo, las agendas a veces se superponen y, en el peor de los casos, entran en conflicto directo. Las empresas buscan maximizar las ganancias de la venta de medicamentos, el sistema de salud tiene como objetivo maximizar la salud de la población. Confundir estos objetivos es tan peligroso como malintencionado.

Después de muchos años de negarlo, la medicina clínica se enfrenta a los efectos distorsionadores del enredo financiero con el marketing farmacéutico. La evidencia es imposible de ignorar: los ensayos patrocinados favorecen a los medicamentos del patrocinador, y los médicos que se exponen a la promoción tienden a prescribir más, con mayores costes y menor calidad. Si bien los médicos se están moviendo hacia una mayor independencia de las compañías farmacéuticas, los gestores de los sistemas de salud pare-

cen estar saltando a la cama todavía caliente. Comidas, adulación, amistad y financiación constituyen un poderoso afrodisíaco.

Está muy claro por qué las empresas quieren comprar una mejor reputación y el acceso a quienes toman las decisiones influyentes. Para el sistema de salud, sin embargo, hay un peligro evidente de que con estas nuevas componendas, la atención a la salud esté cada vez más medicalizada y se siga desviando la atención, lejos de encontrar recetas eficaces para luchar contra los determinantes sociales y ambientales de la mala salud.

## PEDIATRÍA

# diecinueve

## Lansoprazol para niños con asma mal controlada

American Lung Association. JAMA 2012; 307(4): 373-380 (inglés)

El presente ensayo pretende determinar si el lansoprazol es eficaz en la reducción de síntomas de asma en niños sin reflujo. Se trata de un ensayo aleatorizado, enmascarado y controlado que compara lansoprazol frente a placebo en 306 niños asmáticos mal controlados en tratamiento con corticoides inhalados. Los niños de peso inferior a 30 kg recibieron lansoprazol 15 mg/día, mientras que los que pesaban más de 30 kg recibieron una dosis de 30 mg/día.

La variable principal fue el cambio en la puntuación en el cuestionario de control del asma (ACQ) score (rango, 0-6 en el que un cambio de 0,5 unidades se considera clínicamente relevante). Entre las variables secundarias se midió la función pulmonar, calidad de vida relacionada con el asma y el número de episodios de mal control del asma.

El cambio medio en la puntuación en la escala ACQ fue de 0,2 unidades (0,0-0,3 unidades). No se encontraron diferencias significativas en las variables secundarias de volumen espiratorio forzado en un segundo [0,0 litros (-0,1 a 0,1 litros)], en la calidad de vida [-0,1 (-0,3 a 0,1)] ni en la incidencia de episodios de mal control [RR = 1,2 (0,9-1,5)]. Los niños tratados con lansoprazol tuvieron más infecciones respiratorias [RR = 1,3 (1,1-1,6)].

En niños con asma mal controlada en tratamiento con corticoides inhalados y sin síntomas de reflujo, la adición de lansoprazol no mejoró los síntomas ni la función pulmonar y, además, incrementó la incidencia de efectos adversos.

## SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

## veinte

**El auge y la caída de los antipsicóticos atípicos**Kendall T. *BJP* 2011; 199:266-268 (inglés)

En este artículo se hace un resumen de la historia de los antipsicóticos. Se comenta:

- Cómo estos fármacos trajeron el optimismo a los pacientes con esquizofrenia y a todos los que los cuidan.
- Cómo fueron surgiendo diferentes clases de fármacos y cómo la industria farmacéutica trató de convencernos de que “lo nuevo es mejor”.
- Cómo está cada día más claro que estas “diferencias de clase” entre los fármacos, sólo se deben a una estrategia de marketing de los fabricantes.

Por ello, el autor aboga por abandonar estas costosas etiquetas de “típicos”, “atípicos”, y denominarlos a todos como lo que son “antipsicóticos”.

## VARIOS

## veintiuno

**Dispepsia funcional y erradicación de *Helicobacter pylori*. Estudio HEROES**Mazzoleni LE et al. *Arch Intern Med* 2011;171(21):1929-1936 (inglés)

La erradicación del *H. pylori* en pacientes con dispepsia funcional continua siendo una cuestión de debate. Además, se supone que los pacientes atendidos en atención primaria tienen una sintomatología y unas tasas de resistencia a los tratamientos menores que los que se atienden en atención especializada. Este ensayo evalúa los efectos de la erradicación de *H. pylori* en la sintomatología y en la calidad de vida de pacientes atendidos en atención primaria. Se aleatorizaron 404 pacientes con *H. pylori* positivo y con dispepsia funcional a dos grupos: el grupo con antibióticos (omeprazol, amoxicilina y claritromicina) y el grupo control (omeprazol más placebo) durante 10 días. El 96,3% completaron el estudio. La endoscopia y los test de *H. pylori* se realizaron en el momento del cribado y a los 12 meses.

La variable principal fue la proporción de pacientes que habían tenido un descenso de al menos un 50% en los síntomas, comparado con la situación basal, a los 12 meses. Estos síntomas se midieron a través de un cuestionario validado y específico para la enfermedad (PASYQ, *Porto Alegre Dyspeptic Symptoms Questionnaire*). Otras variables fueron la percepción global del paciente de los síntomas y la calidad de vida.

El porcentaje de pacientes que consiguieron el objetivo principal fue del 49,0% en el grupo con antibióticos y del 36,5% en el control, siendo la diferencia absoluta entre grupos de 12,5% (IC 95% =2,1%-22,7%), NNT = 8. La percepción global de los síntomas por parte de los paciente fue que el 78,4% del grupo con antibióticos estaban mejor y el 67,5% del control. En el grupo con antibióticos hubo un aumento significativo mayor de la puntuación media del cuestionario que en el control (4,15 frente a 2,2). La conclusión de los au-

tores es que la erradicación de *H. pylori* produce unos beneficios significativos en los pacientes atendidos en atención primaria con dispepsia funcional.

## veintidós

### **Mortalidad por cáncer de próstata en la rama española del 'European randomized study of screening for prostate cancer' (ERSPC). Resultados tras 15 años de seguimiento**

Lujan M y cols. *Actas Urol Esp.* 2012 doi: 10.1016/j.acuro.2011.10.013

El objetivo del estudio fue comprobar si el cribado del cáncer de próstata (CaP) reduce la mortalidad por esta enfermedad en la población asintomática, dentro de la rama española del *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer* (ERSPC). Para ello, se reclutaron entre 1996 y 1999, a 4.278 varones con edades comprendidas entre los 45 y 70 años. Se aleatorizaron a brazo cribado (PSA cada 4 años, con biopsia prostática si  $\text{PSA} \geq 3\text{ng/ml}$ ) y brazo control (sin pruebas). Anualmente se registraron fechas y causas de mortalidad. Se realizó un análisis Kaplan-Meier para calcular la supervivencia global y cáncer-específica.

En el brazo cribado se reclutaron 2.416 sujetos y 1.862 en el control, con una edad media de 57,8 años y 13,3 años de mediana de tiempo de seguimiento. Al finalizar el estudio, se registraron 427 fallecimientos (9 por CaP). El análisis de supervivencia no mostró diferencia entre los brazos del estudio con respecto a la mortalidad global ni mortalidad por cáncer ( $p = 0,939$  y  $p = 0,544$  respectivamente). Las causas principales de muerte fueron los tumores malignos (52,9%), las enfermedades cardiovasculares (17,3%) y respiratorias (8,9%). Solo un 2,1% de las muertes (0,2% de todos reclutados) fueron causadas por CaP (2,5% grupo cribado y 1,6% control).

Los autores concluyen que la rama española del ERSPC no ha reproducido los resultados a largo plazo del estudio principal, no observándose diferencias en la mortalidad (global o por cáncer) después de 15 años de seguimiento. La mortalidad por CaP fue muy limitada (inferior al 1%). Estos resultados apoyan el escaso rendimiento del cribado del CaP en nuestro entorno.

## 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 Prestaciones Farmacéuticas.

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:

#### **Ana Azparren**

848429027

[aazparra@cfnavarra.es](mailto:aazparra@cfnavarra.es)

#### **Antonio López**

848429006

[alopezan@cfnavarra.es](mailto:alopezan@cfnavarra.es)

#### **Javier Garjón**

848429052

[jgarjonp@cfnavarra.es](mailto:jgarjonp@cfnavarra.es)

#### **Javier Gorricho**

848429054

[jgorricm@cfnavarra.es](mailto:jgorricm@cfnavarra.es)