

CARDIOVASCULAR / DIABETES

- 01 [Efectividad del tratamiento con estatinas en pacientes con insuficiencia cardíaca grave tras sufrir un infarto agudo de miocardio](#) 02
- 02 [Excesivo control de la HbA1c y sobretratamiento en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 controlada. Estudio observacional de base poblacional](#) 03
- 03 [Espironolactona frente a placebo, bisoprolol y doxazosina para determinar el tratamiento óptimo de la hipertensión resistente \(PATHWAY-2\): un ensayo aleatorizado, doble ciego, cruzado](#) 04
- 04 [Mononitrato de isosorbide en insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada](#) 05
- 05 [Un ensayo clínico aleatorizado de control intensivo frente a control estándar de la presión arterial. Estudio sprint](#) 05
- 06 [Lactancia y progresión a diabetes mellitus tipo 2 tras diabetes gestacional: un estudio de cohortes prospectivo](#) 06

HÁBITOS DE VIDA / SALUD PÚBLICA / SEGURIDAD

- 07 [Asociación entre el uso de medicamentos en adultos fuera de indicación y la incidencia de efectos adversos](#) 08

LOCOMOTOR

- 08 [Asociación del dolor de cadera con la evidencia radiográfica de artrosis de cadera: estudio de pruebas diagnósticas](#) 09
- 09 [Buprenorfina en adultos con dolor neuropático \(revisión\)](#) 10

METODOLOGÍA / CONFLICTOS DE INTERÉS

- 10 [Revisión sistemática sobre la comparación entre resultados registrados y publicados de ensayos controlados y randomizados](#) 11

PEDIATRÍA

- 11 [Tendencias a largo plazo de la prevalencia de defectos del tubo neural en Europa: estudio poblacional](#) 12
- 12 [Metilfenidato para niños y adolescentes con trastorno por déficit de atención e hiperactividad \(TDAH\)](#) 13

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

- 13 [Beneficios y daños de los antidepresivos de segunda generación y la terapia cognitivo conductual en el tratamiento inicial de la depresión mayor: una revisión sistemática y metanálisis](#) 14
- 14 [Trastorno de ansiedad generalizada](#) 14
- 15 [Incidencia del uso de antipsicóticos en relación al diagnóstico de enfermedad de Alzheimer entre personas que viven en la comunidad](#) 15
- 16 [Benzodiazepinas, psicotrópicos y demencia: un estudio de cohorte poblacional](#) 16

VARIOS

- 17 [Cinco años de aprobaciones de fármacos para el cáncer: innovación, eficacia y costes](#) 18
- 18 [El uso de superlativos en la investigación del cáncer](#) 18

EFFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO CON ESTATINAS EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA GRAVE TRAS SUFRIR UN INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO WOO JS, ET AL. PLOS ONE 10(12): E0144602. DOI:10.1371/JOURNAL.PONE.0144602 (INGLÉS)

Hasta el momento, los ensayos clínicos han fracasado en el intento de demostrar el beneficio del tratamiento con estatinas en la insuficiencia cardíaca crónica. Sin embargo, este estudio trata de evaluar los beneficios a largo plazo de dicho tratamiento en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda grave e incipiente tras sufrir un infarto agudo de miocardio.

Se trata de un estudio observacional retrospectivo realizado en una base de datos poblacional multicéntrica y nacional de Corea del Sur, en el que se incluyeron un total de 1055 pacientes con edad media de 66 años, que desarrollaron un episodio de insuficiencia cardíaca aguda grave tras sufrir un infarto agudo de miocardio y presentaban valores de fracción de eyección ventricular izquierda $\leq 40\%$. La duración media de seguimiento fue de 336 días. La variable principal estudiada fue la combinada de eventos cardiovasculares graves a los doce meses, incluyendo mortalidad, infarto de miocardio recurrente y revascularización. Por un lado, la cohorte original se distribuyó en dos ramas de tratamiento: una con estatinas ($n=756$) y otra sin estatinas ($n=299$). Por otro lado, también se aparearon los pacientes en función de su índice de propensión para el tratamiento con estatinas. Finalmente, se realizaron ambos análisis estadísticos.

Los resultados no mostraron diferencias significativas en eventos adversos cardiovasculares graves a los doce meses entre las ramas de tratamiento con estatinas frente a la no tratada, tanto en la cohorte original (16,5% frente a 14,7%), como en los de la cohorte ya apareada (18,0% frente a 12,5%). En esta última cohorte tampoco se encontraron diferencias en la mortalidad (5,1% frente a 3,5%). Por último, un análisis de regresión de Cox no encontró relación entre el tratamiento con estatinas y la aparición de eventos cardiovasculares graves ($HR=1,11$; $IC95\%$ 0,79 a 1,57) o con la mortalidad ($HR=1,42$; $IC95\%$ 0,75 a 2,70).

Los autores concluyen que el tratamiento con estatinas no se asoció con una reducción a largo plazo de eventos cardiovasculares graves o de la mortalidad entre los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda grave tras un infarto agudo de miocardio.

02

EXCESIVO CONTROL DE LA HbA1c Y SOBRETAMBIENTO EN PACIENTES ADULTOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 CONTROLADA. ESTUDIO OBSERVACIONAL DE BASE POBLACIONAL MCCOY RG, ET AL. BMJ 2015;351:H6138 DOI: 10.1136/BMJ.H6138 (INGLÉS)

Un exceso de control de los niveles de HbA1c en pacientes con un buen control metabólico y sin complicaciones que lo justifiquen, puede acarrear un aumento de la carga asistencial y económica, así como un sobretratamiento derivado de los distintos ajustes de la medicación, aumentando así el riesgo de hipoglucemia. El objetivo de este estudio es valorar la relación entre la frecuencia de control de HbA1c y las consecuencias de sus tratamientos en pacientes diabéticos controlados.

Se trata de un análisis retrospectivo de los datos procedentes de pacientes americanos mayores de 18 años asegurados por Medicare Advantage entre el 2001 y el 2013, con diagnóstico de DM2, no insulinizados y que registraron dos valores consecutivos de HbA1c inferiores al 7% en 24 meses. Finalmente se incluyeron 31.545 pacientes, con edad media de 58 años, una HbA1c media en la fecha índice de 6,2% y sin antecedentes de hipoglucemia o hiperglucemia. Se excluyeron a las mujeres embarazadas.

Con ello se clasificó la frecuencia en la petición de la HbA1c en recomendada (≤ 2 veces/año), frecuente (3-4 veces/año) o excesiva (≥ 5 veces/año). En base a esta clasificación, la determinación de la HbA1c excesiva fue de un 6% y frecuente en un 55%.

A pesar del buen control glucémico inicial, el tratamiento fue intensificado con la adición de otros fármacos antidiabéticos orales o insulina en el 8,4% de los pacientes, siendo mayor el riesgo en los pacientes con medición excesiva que en los que seguían la frecuencia recomendada (OR:1,35; IC95% 1,22 a 1,50). No obstante, el riesgo probable de realizar excesivas mediciones de la HbA1c descendió en un 46% en el 2011 frente al período 2001-2002.

Puede concluirse que al 60% de los pacientes con DM2 estable en tratamiento oral de esta aseguradora americana, se les realizan excesivas mediciones de HbA1c, lo que repercute en que hasta un 35% más de los tratamientos se intensifiquen en comparación con los pacientes que se midieron la HbA1c con la frecuencia recomendada. Aunque este estudio no representa a la totalidad de la población diabética y no estudia la infrautilización de la HbA1c, achacan como posibles causas de estos resultados a la rotación del personal sanitario que atiende a un mismo paciente, y a la igualdad de los patrones de actuación entre los pacientes que padecen ambos tipos de diabetes.

03

ESPIRONOLACTONA FRENTE A PLACEBO, BISOPROLOL Y DOXAZOSINA PARA DETERMINAR EL TRATAMIENTO ÓPTIMO DE LA HIPERTENSIÓN RESISTENTE (PATHWAY-2): UN ENSAYO ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO, CRUZADO WILLIAMS B, ET AL. LANCET 2015; 386: 2059–68 (INGLÉS)

No está definido el tratamiento farmacológico óptimo para los pacientes con hipertensión resistente. El objetivo de este ensayo clínico cruzado fue probar la hipótesis de que la hipertensión resistente está principalmente causada por la excesiva retención de sodio y, por tanto, que la espironolactona sería superior a los no diuréticos como fármaco añadido para bajar la presión arterial.

Se incluyeron pacientes del Reino Unido, de 18 a 79 años con presión arterial sistólica en consulta de 140 mmHg o mayor (≥ 135 mmHg si diabetes) y presión arterial sistólica domiciliaria ≥ 130 mmHg, a pesar de haber llevado tratamiento durante al menos tres meses con las dosis máximas toleradas de tres fármacos (un IECA o ARAll, un antagonista del calcio y un diurético). Los pacientes rotaban, en un orden aleatorio preasignado, por 12 semanas de tratamiento una vez al día con espironolactona (25-50 mg), bisoprolol (5-10 mg), doxazosina de liberación modificada (4-8 mg) y placebo, añadido a sus antihipertensivos anteriores. La dosis se doblaba después de seis semanas en cada ciclo.

Los criterios de valoración primarios fueron, jerárquicamente, la diferencia en la presión arterial sistólica domiciliaria promedio entre espironolactona y placebo, seguido (si era significativa) por la diferencia entre espironolactona y el promedio de los otros dos fármacos activos, seguido por la diferencia entre la espironolactona y cada uno de los otros dos fármacos.

Se aleatorizó a 335 pacientes de los que 21 fueron excluidos. 285 pacientes recibieron espironolactona, 282 doxazosina, 285 bisoprolol y 274 placebo; 230 completaron todos los ciclos de tratamiento. La reducción media en la presión arterial sistólica domiciliaria con espironolactona fue superior a la obtenida con placebo (-8,70 mm Hg; IC95% -9,72 a -7,69), también fue superior a la media de los otros dos tratamientos activos doxazosina y bisoprolol: -4,26 (-5,13 a -3,38), y a los tratamientos individuales: frente a doxazosina, -4,03 (-5,04 a -3,02) y frente a bisoprolol, -4,48 (-5,50 a -3,46). Todos los tratamientos fueron bien tolerados. En seis de los pacientes que recibieron espironolactona, el potasio sérico superó 6,0 mmol/l en una ocasión.

Se concluye que la espironolactona es el fármaco añadido más eficaz para la hipertensión resistente lo que apoya que la retención de sodio tiene un papel importante en esta condición clínica.

04

MONONITRATO DE ISOSORBIDE EN INSUFICIENCIA CARDIACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN CONSERVADA REDFIELD MM ET AL. NEJM 2015;373(24):2314-24 (INGLÉS)

Se realizó un estudio doble ciego, multicéntrico, de diseño cruzado en el que participaron 110 pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección conservada. Los pacientes se aleatorizaron a 6 semanas de tratamiento de placebo o de mononitrato de isosorbide en dosis escalonadas desde 30 mg a 60 mg y a 120 mg/día, con un posterior cambio al otro grupo durante otras 6 semanas. El objetivo principal fue medir la actividad media diaria durante la fase de 120 mg de mononitrato de isosorbide, comparado con placebo.

No hubo diferencias significativas en la actividad media diaria entre los grupos. Si se mostró un descenso significativo en las horas de actividad diaria, siendo la diferencia entre grupos de -0,30 horas (IC 95% de -0,55 a -0,05). Los resultados obtenidos con otras dosis de mononitrato fueron también menores que en el grupo placebo. La actividad descendía progresivamente cuando se aumentaba la dosis de mononitrato. Otras variables secundarias fueron la distancia recorrida en 6 minutos, la calidad de vida y los niveles de péptido natruirético, NT-proBNP, con las que no se mostraron diferencias significativas.

La conclusión de los autores es que los pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección conservada, tratados con mononitrato de isosorbide son menos activos y no mejoran su calidad de vida o la capacidad de ejercicio cuando se comparan con los pacientes tratados con placebo.

05

UN ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO DE CONTROL INTENSIVO FRENTE A CONTROL ESTÁNDAR DE LA PRESIÓN ARTERIAL. ESTUDIO SPRINT WRIGHT JT, ET AL. NEJM. 2015;373:2103-16. DOI: 10.1056/NEJMOA1511939 (INGLÉS)

Actualmente se desconocen los objetivos de presión arterial en población con alto riesgo cardiovascular asociados a la mayor disminución posible de la mortalidad y morbilidad. Con objeto de obtener información relevante al respecto, los Institutos Nacionales de la Salud (NIH) estadounidenses diseñaron y financiaron el presente ensayo clínico.

Siguiendo un diseño de estudio abierto, se incluyeron 9.361 participantes no diabéticos con una presión arterial sistólica ≥ 130 mmHg y alto riesgo cardiovascular (con enfermedad cardiovascular clínica o subclínica excluyendo ictus, enfermedad renal crónica, edad ≥ 75 años o un riesgo cardiovascular a los 10 años $\geq 15\%$ en la escala de Framingham). Los pacientes se aleatorizaron a un objetivo de tensión arterial < 120 mmHg (tratamiento intensivo) o < 140 mmHg (tratamiento estándar) y la variable principal fue un combinado de infarto de miocardio, otros síndromes coronarios agudos, ictus, insuficiencia cardiaca y muerte cardiovascular.



Al año del comienzo del estudio, la presión sistólica media en el grupo intensivo fue 121,4 mmHg y 136,2 mmHg en el grupo estándar. El estudio finalizó de forma anticipada, con una media de seguimiento de 3,26 años, presentando el grupo intensivo superioridad sobre el grupo estándar en la variable principal [HR=0,75 (IC95% 0,64-0,89)]. En términos absolutos, se confirmaron eventos de la variable principal en el 1,65% de los pacientes del grupo intensivo (al año) frente a un 2,19% en el grupo estándar. Considerando el total de eventos adversos graves no se hallaron diferencias estadísticamente significativas, si bien éstos casi duplicaron su frecuencia en el grupo intensivo (4,7% vs 2,5%) al analizarse aquellos más posiblemente relacionados con la intervención. En cuanto al tipo de evento adverso grave, la tasa de aquellos relacionados con hipotensión, síncope, desequilibrios electrolíticos y daño o insuficiencia renal aguda, fue mayor en el grupo de tratamiento intensivo en comparación al estándar. No hubo diferencias en las caídas con daño.

Los autores concluyen que, en pacientes no diabéticos con alto riesgo cardiovascular, un objetivo de tensión arterial <120 mmHg obtuvo menores tasas de eventos cardiovasculares fatales y no fatales que el objetivo <140 mmHg, aunque también provocó tasas mayores de algunos eventos adversos. También se destaca el beneficio mostrado del grupo intensivo en la mortalidad global [HR=0,73 (IC95% 0,60-0,90)], si bien se debe tener en cuenta que se concibió sólo como variable de carácter exploratorio.

06

LACTANCIA Y PROGRESIÓN A DIABETES MELLITUS TIPO 2 TRAS DIABETES GESTACIONAL: UN ESTUDIO DE COHORTES PROSPECTIVO GUNDERSON EP, ET AL. ANN INTERN MED. 2015;163(12):889-898. DOI:10.7326/M15-0807 (INGLÉS)

Hasta el momento se ha descrito que la lactancia mejora el metabolismo de la glucosa, si bien permanece desconocido su potencial papel en la prevención de la diabetes mellitus tipo 2 tras un episodio de diabetes gestacional. Por ello, el objetivo de este estudio prospectivo de cohortes fue evaluar la asociación entre la lactancia materna y la incidencia en mujeres norteamericanas de diabetes mellitus a los dos años de haber padecido una diabetes gestacional. La principal fuente de financiación del trabajo provino del *National Institute of Child Health and Human Development*.

Se incluyeron 1035 mujeres con diabetes gestacional, que dieron a luz como mínimo a las 35 semanas de gestación y tras excluir los embarazos múltiples. Las mujeres se reclutaron del Estudio de la Mujer, Alimentación Infantil y Diabetes tipo 2 tras Diabetes Gestacional (Estudio SWIFT), entre 2008 y 2011. Se utilizaron modelos multivariantes de regresión, evaluando la asociación independiente de la lactancia con la incidencia de diabetes mellitus después de ajustar por potenciales variables confundidoras.

Del total de mujeres sin diabetes al inicio, un 11,8% desarrollaron con el tiempo diabetes mellitus registrándose una asociación inversa y gradual entre la intensidad de la lactancia y la incidencia de diabetes. Tomando como referencia la alimentación exclusiva con leche artificial, no se encontraron di-



ferencias estadísticamente significativas en las mujeres que alimentaban con leche artificial o mixta, pero sí en aquellas con predominancia de lactancia materna [HR=0,54 (IC95% 0,32-0,92)] o lactancia materna exclusiva [HR=0,46 (IC95% 0,24-0,88)]. La duración de la lactancia también tuvo influencia, presentándose un 'valor p de tendencia' estadísticamente significativo cuando se comparó la lactancia materna entre 0 y 2 meses con los periodos de entre 2 y 5 meses, entre 5 y 10 meses, y superiores a 10 meses. Este último grupo presentó un riesgo menor de diabetes en comparación con las mujeres de lactancia materna entre 0 y 2 meses [HR=0,46 (IC95% 0,24-0,88)].

Los autores concluyeron que una alta intensidad y duración de la lactancia materna se asoció con una menor incidencia de diabetes mellitus a los dos años tras una diabetes gestacional.



ASOCIACIÓN ENTRE EL USO DE MEDICAMENTOS EN ADULTOS FUERA DE INDICACIÓN Y LA INCIDENCIA DE EFECTOS ADVERSOS EGUALE T ET AL. JAMA INTERN MED. 2015. DOI:10.1001/JAMAINTERN-MED.2015.6058 (INGLÉS)

El objetivo de este estudio es monitorizar y evaluar el uso de medicamentos fuera de indicación y su incidencia de reacciones adversas a medicamentos (RAM) en adultos.

Se evaluó una cohorte de 46.021 pacientes que recibieron 151.305 medicamentos de nueva prescripción en Quebec, Canadá, entre el 01/01/2005 y el 30/12/2009. Se registró el uso de medicamentos fuera de prescripción, distinguiendo si había evidencia científica o no para ello. La variable principal fue la incidencia de RAM.

Se registraron 3.484 RAM en 46.021 pacientes, con una incidencia de 13,2 / 10.000 paciente-mes. La incidencia de RAM en uso fuera de indicación fue mayor que en el caso de uso autorizado del medicamento, 19,7 frente a 12,5 / 10.000 pacientes-mes (HR ajustado=1,44; IC95%, 1,30-1,60). El uso fuera de indicación sin evidencia científica tuvo una tasa mayor de RAM (21,7 / 10.000 paciente-mes) en comparación con el uso autorizado (HR ajustado=1,54; IC95%, 1,37-1,72). Sin embargo, el uso fuera de indicación con evidencia científica presentó una incidencia de RAM similar a la obtenida en pacientes que recibían el fármaco para indicaciones autorizadas (HR ajustado=1,10; IC95%, 0,88-1,38).

El uso de medicamentos fuera de indicación y sin evidencia científica para ello se asocia con una mayor incidencia de RAM. Las futuras historias clínicas electrónicas deberían diseñarse para permitir la farmacovigilancia según las indicaciones para las que se usan los medicamentos y su uso dentro o fuera de las indicaciones autorizadas.

Este artículo cuenta con un comentario editorial: [Good CB et al. Off-label Drug Use and Adverse Drug Events Turning up the Heat on Off-label Prescribing, JAMA Intern Med. 2015. Doi:10.1001/jamainternmed.2015.6068](#)

ASOCIACIÓN DEL DOLOR DE CADERA CON LA EVIDENCIA RADIOGRÁFICA DE ARTROSIS DE CADERA: ESTUDIO DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS KIM C, ET AL. BMJ 2015;351:H5983 (INGLÉS)

El dolor de cadera es frecuentemente el síntoma que desencadena la evaluación diagnóstica de la artrosis de cadera que se confirma normalmente por los hallazgos radiológicos. Este estudio se plantea si hay concordancia entre el dolor de cadera y la artrosis de cadera radiológica. Se usaron dos cohortes, la *Framingham Osteoarthritis Study* y la *Osteoarthritis Initiative* ambas de EE.UU.

Se evaluaron las radiografías de pelvis y se preguntó a los pacientes si tenían dolor de cadera la mayoría de los días y la localización del dolor. Se analizó el acuerdo entre la artrosis de cadera radiográfica y dolor en la cadera, y para aquellos con dolor de cadera sugerente de artrosis de cadera se calcularon la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de las radiografías como prueba diagnóstica.

En el estudio de Framingham (n = 946), sólo el 15,6% de las caderas en los pacientes con dolores frecuentes mostraron evidencia radiográfica de artrosis, y el 20,7% de las caderas con artrosis radiográfica dolían con frecuencia. La sensibilidad de la artrosis de cadera radiográfica para el dolor localizado en la ingle fue del 36,7%, la especificidad del 90,5%, el valor predictivo positivo del 6,0%, y el valor predictivo negativo del 98,9%.

Los resultados no difieren mucho para el dolor de cadera en otros lugares o para la rotación interna dolorosa. En el estudio *Osteoarthritis Initiative* (n = 4.366), sólo el 9,1% de las caderas en pacientes con dolor frecuente mostró artrosis radiográfica y el 23,8% de las caderas con artrosis radiográfica dolían con frecuencia. La sensibilidad de la artrosis de cadera radiográfica para el dolor localizado en la ingle fue del 16,5%, la especificidad del 94,0%, el valor predictivo positivo del 7,1%, y el valor predictivo negativo del 97,6%.

Se concluye que el dolor no estaba presente en muchas caderas con artrosis radiográfica y muchas caderas que dolían no mostraban artrosis radiográfica. La mayoría de los participantes de edad avanzada con una alta sospecha clínica de artrosis de cadera no tenían artrosis radiográfica, lo que sugiere que muchas artrosis podrían perderse si el diagnóstico se basase únicamente en las radiografías.

A este artículo le acompaña un editorial: [Dolor de cadera y signos radiográficos de artrosis. Nieuwenhuijse M, et al. BMJ 2015;351:h6262.](#)

09

BUPRENORFINA EN ADULTOS CON DOLOR NEUROPÁTICO (REVISIÓN) WIFFEN PJ, ET AL. CD011603. DOI: 10.1002/14651858.CD011603.PUB2 (INGLÉS)

El objetivo de esta revisión Cochrane es establecer la eficacia analgésica y los efectos adversos de la buprenorfina utilizada en dolor neuropático en adultos, según resultados obtenidos en los ensayos clínicos.

Se incluyeron ensayos aleatorizados, doble ciego, de al menos 2 semanas de duración, que comparaban dosis orales u otra formulación de buprenorfina con placebo o con cualquier otro tratamiento activo para el dolor neuropático crónico.

Se identificaron 11 ensayos. Ninguno de ellos cumplía los criterios de inclusión por lo que no se incluyeron en la revisión.

La conclusión de los autores es que no hay ninguna evidencia que apoye o refute la idea de que la buprenorfina tiene alguna eficacia en el dolor neuropático.



METODOLOGÍA / CONFLICTOS DE INTERÉS

10

REVISIÓN SISTEMÁTICA SOBRE LA COMPARACIÓN ENTRE RESULTADOS REGISTRADOS Y PUBLICADOS DE ENSAYOS CONTROLADOS Y RANDOMIZADOS JONES CW, ET AL. BMC MED. 2015; 13: 282. DOI: 10.1186/S12916-015-0520-3 (INGLÉS)

Los registros de ensayos clínicos pueden mejorar la validez de los resultados del ensayo al facilitar comparar lo planificado previamente y los resultados informados. Las inconsistencias entre los resultados previstos y comunicados amenazan la validez de los ensayos ya que pueden llevar a diferencias que no son reales entre los grupos de tratamiento y control con consecuencias en decisiones médicas en relación al cuidado del paciente.

ClinicalTrials.gov es un registro de estudios clínicos en humanos realizados en todo el mundo establecido en el año 2000 para fomentar la coherencia y la transparencia en los resultados de los ensayos clínicos. Desde 2005 el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE) requiere que los ensayos consten en un registro a disposición del público como condición previa para su publicación. En Estados Unidos y la Unión Europea por ley se requiere el registro prospectivo de la mayoría de los ensayos clínicos con medicamentos o dispositivos.

El objetivo de este trabajo fue realizar una revisión sistemática de las comparaciones publicadas sobre los resultados de ensayos clínicos primarios registrados y los posteriormente publicados para conocer la prevalencia y el tipo de discrepancias entre ambos.

Se realizaron búsquedas en MEDLINE vía PubMed, EMBASE y CINAHL, sobre estudios que compararan los resultados primarios registrados en el registro de ensayos clínicos de acceso público (ClinicalTrials.gov o cualquier registro de la OMS) con los resultados publicados. Dos autores seleccionaron independientemente los estudios y realizaron la extracción de datos.

Se incluyeron veintisiete estudios que evaluaban una media de 65 ensayos individuales (rango intercuartílico [RIQ] 25-110). La proporción media de los ensayos con una discrepancia identificada entre los resultados registrados y los publicados fue del 31%; se observó variabilidad en la prevalencia (rango 0% y 100%, RIQ 17-45%) y el tipo de discrepancias entre los estudios.

Encontrar diferencias entre los resultados registrados y publicados de ensayos clínicos es común independientemente del tipo de financiación o de las revistas en las que se publiquen. Los informes consistentes de los resultados definidos prospectivamente y la utilización coherente de los datos de registro durante el proceso de revisión por pares puede mejorar la validez de las publicaciones de ensayos clínicos



TENDENCIAS A LARGO PLAZO DE LA PREVALENCIA DE DEFECTOS DEL TUBO NEURAL EN EUROPA: ESTUDIO POBLACIONAL KHOSHNOOD B, ET AL. BMJ 2015;351:H5949 (INGLÉS)

Los defectos del tubo neural son un grupo de malformaciones congénitas que producen mortalidad, morbilidad, discapacidad e interrupciones del embarazo. Hay una evidencia de que la suplementación periconcepcional con ácido fólico disminuye la prevalencia de estos defectos.

Se plantea la cuestión de saber cuáles son las tendencias a largo plazo de los defectos del tubo neural en Europa en la prevalencia total (en nacimientos, muertes fetales e interrupciones de embarazo por anomalía fetal) y en nacidos vivos. Muchos países europeos han emitido recomendaciones para la suplementación con ácido fólico, pero no existe una política de enriquecimiento obligatorio de los alimentos.

Se realizó un estudio observacional de base poblacional a partir de datos de 11.353 casos de defectos del tubo neural no asociados con anomalías cromosómicas, incluyendo 4162 casos de anencefalia y 5776 de espina bífida de 28 registros EUROCAT (Vigilancia Europea de Anomalías Congénitas) que cubre aproximadamente 12,5 millones de nacimientos en 19 países entre 1991 y 2011.

Las medidas de resultado principales fueron la prevalencia total y en nacidos vivos de defectos del tubo neural, como anencefalia y espina bífida. Las tendencias temporales se analizaron utilizando modelos de regresión de Poisson.

Los resultados fueron que la prevalencia total de defectos del tubo neural durante el período de estudio fue de 9,1 por cada 10.000 nacimientos. La prevalencia fluctuó ligeramente pero sin una tendencia a la baja clara, con la estimación final de la prevalencia en 2011 similar a la de 1991. Los patrones de tendencia para la anencefalia y la espina bífida son similares, ninguna anomalía disminuyó sustancialmente con el tiempo. La prevalencia en nacidos vivos disminuyó en general, sobre todo para la anencefalia. No se pueden excluir los problemas de registro como una explicación parcial de las tendencias observadas.

Se concluye que, en ausencia de enriquecimiento obligatorio, la prevalencia de defectos del tubo neural no ha disminuido en Europa, a pesar de haberse recomendado durante largo tiempo la suplementación periconcepcional con ácido fólico y la existencia de enriquecimiento voluntario con ácido fólico.

12

METILFENIDATO PARA NIÑOS Y ADOLESCENTES CON TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD (TDAH) STOREBØ OJ, ET AL. COCHRANE DATABASE OF SYSTEMATIC REVIEWS. 2015; ISSUE 11. ART. NO.: CD009885. DOI: 10.1002/14651858.CD009885.PUB2 (INGLÉS)

El Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) es uno de los diagnósticos psiquiátricos más comunes en la infancia, siendo el metilfenidato el medicamento más prescrito en estas situaciones. Sin embargo, a pesar de su amplia utilización, continúa existiendo desconocimiento acerca de sus beneficios y riesgos. La presente revisión sistemática Cochrane se centra en valorar la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad del metilfenidato en niños y adolescentes.

Se incluyeron 38 ensayos clínicos paralelos (5.111 participantes) y 147 ensayos cruzados (7.134 participantes). La edad media de los sujetos incluidos fue de 9,7 años, procediendo la mayor parte de países desarrollados. La duración media del tratamiento fue de 75 días (rango de 1 a 425 días) y en el 95% de ensayos se escogió placebo como comparador.

Todos los ensayos incluidos se calificaron como de alto riesgo de sesgo. Basado en una calidad de evidencia estimada como muy baja, se encontró que el metilfenidato podía mejorar los síntomas del TDAH según la escala *ADHD Rating Scale* [MD=-9,6 (IC95% -13,75 a -6,38)], siendo 6,6 puntos la diferencia mínima considerada clínicamente relevante. Con la misma calidad de evidencia no pudo encontrarse asociación entre metilfenidato y un incremento de eventos adversos graves, aunque sí de aquellos no graves [RR=1,29 (IC95% 1,10-1,51)]. Los problemas descritos más habituales fueron la pérdida de apetito y los problemas relacionados con el sueño.

Los autores concluyen que el metilfenidato podría mejorar los síntomas del TDAH y comportamiento general puntuados por profesores, así como las escalas de calidad de vida puntuadas por los padres. Sin embargo, la baja calidad de las pruebas hace que exista incertidumbre sobre la magnitud de los efectos y, pese al corto seguimiento de los estudios, se ha encontrado cierta evidencia de relación con eventos adversos no graves. Son necesarios nuevos ensayos mejor diseñados con metilfenidato y estudios más amplios que incluyan tratamientos no farmacológicos.

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

13

BENEFICIOS Y DAÑOS DE LOS ANTIDEPRESIVOS DE SEGUNDA GENERACIÓN Y LA TERAPIA COGNITIVO CONDUCTUAL EN EL TRATAMIENTO INICIAL DE LA DEPRESIÓN MAYOR: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METANÁLISIS

AMICK HR, BMJ 2015;351:H6019 DOI: 10.1136/BMJ.H6019 (INGLÉS)

La depresión mayor es el tipo más prevalente y discapacitante de depresión. Este estudio tiene por objetivo comparar la eficacia de los antidepresivos de segunda generación con la terapia cognitivo conductual en tratamiento inicial de la depresión mayor en adultos.

Se trata de una revisión sistemática y metanálisis basado en modelos de efectos fijos y aleatorios. Para la estrategia de búsqueda se utilizaron las principales bases de datos, centrándose en estudios publicados entre enero de 1990 y enero de 2015. Finalmente, se incluyeron 1511 pacientes diagnosticados de trastorno depresivo mayor, seleccionados de 11 estudios aleatorizados y controlados realizados en atención primaria o en centros de salud mental de diferentes países y que comparaban ambas modalidades de tratamiento. Los antidepresivos de segunda generación incluidos fueron fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, venlafaxina, citalopram y escitalopram.

Los metanálisis no encontraron diferencias estadísticamente significativas en la eficacia entre los antidepresivos de segunda generación y la terapia cognitivo conductual en la respuesta al tratamiento (RR=0,91; IC95% 0,77 a 1,07), la remisión del episodio (RR=0,98; IC95% 0,73 a 1,32), o el cambio en 17 ítems de la escala de valoración de Hamilton para la depresión mayor (diferencia media ponderada: -0,38; -2,87 a 2,10). Del mismo modo, tampoco se encontraron diferencias significativas en el número de abandonos por efectos secundarios, por falta de eficacia o globales. No obstante, los autores reconocen el bajo nivel de evidencia así como sus limitaciones metodológicas.

Finalmente concluyen que, no existiendo diferencias significativas entre los antidepresivos de segunda generación y la terapia cognitiva conductual en el tratamiento de la depresión mayor, ambas opciones deberían ponerse a disposición de los pacientes desde atención primaria para que estos reciban la modalidad de tratamiento que ellos prefieran.

14

TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA

STEIN M, ET AL. N ENGL J MED 2015;373:2059-68.DOI: 10.1056/NEJMCP1502514 (INGLÉS)

El trastorno de ansiedad generalizada se define como la ansiedad y preocupación persistente por diferentes motivos durante al menos 6 meses. Suele estar asociado a depresión, abuso de alcohol u otras sustancias o a problemas físicos de salud. Es frecuente que se acompañe de dolores de cabe-



za, tensión muscular, síntomas gastrointestinales, dolor de espalda e insomnio. En pacientes afectados debe evaluarse también la existencia de depresión y el riesgo de suicidio. El trastorno de ansiedad generalizada tiene una prevalencia del 7-8% entre los pacientes de centros de atención primaria y es aproximadamente el doble en mujeres que en hombres.

El artículo incluye los criterios para el diagnóstico, un breve cuestionario para evaluar la severidad de los síntomas y monitorizar su evolución (Generalized Anxiety Disorder 7-item (GAD-7), las recomendaciones de atención escalonada de la guía NICE (National Institute for Health and Care Excellence del Reino Unido) y una tabla con los fármacos más utilizados con sus dosis recomendadas y efectos adversos más característicos.

Las recomendaciones de la guía NICE incluyen en los primeros pasos del manejo del problema, la educación al paciente y familiares hacia la autoayuda y al cambio de estilo de vida para reducir síntomas, seguida de la intervención psicológica con terapia cognitivo-conductual y a continuación de la farmacoterapia.

Se consideran tratamientos de primera línea para el trastorno de ansiedad generalizada la terapia cognitivo conductual, la farmacoterapia con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), de serotonina y noradrenalina (ISRSN) o la terapia cognitivo conductual en conjunción con un ISRS o un ISRSN. La pregabalina o la buspirona son fármacos de segunda línea o complementarios a los de primera. Se desconoce cuál es el periodo de mantenimiento más adecuado del tratamiento, pero la mayoría de expertos sugieren una duración de al menos un año.

En relación al tratamiento a largo plazo con benzodiazepinas como diazepam o clonazepam existe controversia debido al potencial abuso y efectos cognitivos adversos que conllevan. En pacientes seleccionados resistentes a los tratamientos comentados anteriormente y bajo estrecho control podrían usarse benzodiazepinas, tratando de minimizar su uso en el paciente mayor ya que el riesgo de sufrir una caída entre otros problemas superaría los posibles beneficios.

15

INCIDENCIA DEL USO DE ANTIPSICÓTICOS EN RELACIÓN AL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD DE ALZHEIMER ENTRE PERSONAS QUE VIVEN EN LA COMUNIDAD KOPONEN M, ET AL. B J PSYCH NOV 2015, 207 (5) 444-449. DOI: 10.1192/BJP.BP.114.162834 (INGLÉS)

La enfermedad de Alzheimer es la forma más común de las demencias, representa hasta el 80% de ellas. El 90% de las personas con demencia experimenta síntomas psicológicos y conductuales tratados con frecuencia con antipsicóticos.

El objetivo del estudio es determinar la incidencia del uso de antipsicóticos ligada al diagnóstico de enfermedad de Alzheimer.

Se registraron datos de una cohorte nacional Finlandesa (MEDALZ-2005) de 6087 pacientes diagnosticados de enfermedad de Alzheimer en 2005 y de 6087 controles sin la enfermedad apareados según edad, sexo, y región de residencia. Posteriormente se extrajeron los datos de antipsicóticos dispensados entre 1995 y 2009 del Registro Nacional Finlandés de Prescripción.

El 32,8% de las personas con Alzheimer iniciaron tratamiento con antipsicóticos.

La incidencia de uso fue cinco veces mayor entre personas con la enfermedad que en los controles (6,3%). Empezó a aumentar de 2 a 3 años antes del diagnóstico y a los 6 meses después del diagnóstico es cuando fue más alta. La media de edad fue de 79,4 años y el 63,8% eran mujeres. El perfil de antipsicóticos prescritos fue diferente entre personas con y sin la enfermedad. Las personas con Alzheimer inician tratamiento con risperidona el 50,1%, con quetiapina el 27,9% y con otros antipsicóticos el 22%. Los nuevos usuarios no diagnosticados de la enfermedad inician con risperidona el 33,7%, quetiapina el 16,8% y otros antipsicóticos el 49%.

Se observó un aumento del uso de antipsicóticos en pacientes con Alzheimer de 2 a 3 años antes del diagnóstico que puede indicar el tiempo de inicio de síntomas. Tras el diagnóstico, se inicia el tratamiento con inhibidores de la acetilcolinesterasa para conservar o mejorar la función cognitiva, y es entonces cuando la incidencia de inicio de antipsicóticos es más alta, a pesar de que estos últimos pueden acelerar el deterioro cognitivo.

Los antipsicóticos se han asociado además con aumento de mortalidad, reacciones adversas graves como síntomas extrapiramidales y fracturas óseas en pacientes mayores. Dado que los riesgos de estos fármacos en la enfermedad de Alzheimer pueden sobrepasar los beneficios, las guías de tratamiento sólo los contemplan para síntomas psicóticos severos de agresión o agitación que puedan causar daño al propio paciente o a otras personas.

Los datos subestiman el uso de estos fármacos al no registrar su uso hospitalario, ni el de pacientes institucionalizados y aun así por lo mucho que se prescriben, parece que no sólo se usan para síntomas severos. Deberían realizarse estudios para determinar en qué síntomas hay que evitarlos y para evaluar la factibilidad y eficacia de medidas no farmacológicas.

16

BENZODIAZEPINAS, PSICOTROPOS Y DEMENCIA: UN ESTUDIO DE COHORTE POBLACIONAL SHASH D ET AL. ALZHEIMER'S AND DEMENTIA 2015: 1-10 (INGLÉS)

El uso de benzodiazepinas (BZ) se ha asociado con un aumento del riesgo de demencia. Sin embargo, no se sabe si el riesgo está relacionado con las BZ de vida media corta o larga y si existe también con otros fármacos psicótrópos. Se realizó un estudio de cohorte prospectivo en el que participaron 8.240 individuos de ≥ 65 años. Se incluyeron todas las clases de BZ y sus derivados, incluyendo ansiolíticos, hipnóticos y sedantes, antiepilépticos y miorrelajantes.



Se recogieron datos al inicio del estudio, a los 2, 4, 6, 7 y 10 años. A los participantes se les preguntaba si habían utilizado alguno de los fármacos del estudio más de una vez por semana en el último mes. El uso de BZ se definió según la vida media de la BZ: vida media larga (> 20 horas) y corta (\leq 20 horas). Se consideraron varias covariables como edad, sexo, IMC, si vivían o no solos, nivel educativo, consumo de alcohol y varias patologías.

Los resultados mostraron que tras un seguimiento de hasta 11 años (media de 8 años) se confirmaron 830 casos de demencia. Utilizando como referencia los pacientes que no habían utilizado ningún medicamento de este tipo, no se observó asociación entre demencia y la utilización de BZ. Al realizar el análisis según la vida media, se obtuvo significación estadística con las BZ de vida media larga (HR=1,62 IC95% 1,11 – 2,37), pero no con las de corta. El riesgo de demencia fue mayor si se combinaban las BZ con fármacos psicótrópos (HR=1,70 IC95% 1,32 – 2,19). También se realizó un análisis secundario utilizando los pacientes que no tomaban ninguno de estos fármacos en la situación basal y en la visita de los 2 años no tenían un diagnóstico de demencia. Esta cohorte seguida durante una media de 7 años se consideró como la cohorte de pacientes con un uso incidente de estos fármacos.

No hubo diferencias significativas en el riesgo de demencia asociado al uso incidente de BZ, comparado con los pacientes que nunca los utilizaron. La conclusión de los autores es que las BZ de vida media larga se asocian con un riesgo de demencia y que este riesgo es algo mayor si se asocian BZ con psicótrópos.



VARIOS

17

CINCO AÑOS DE APROBACIONES DE FÁRMACOS PARA EL CÁNCER: INNOVACIÓN, EFICACIA Y COSTES MAILANKODY S ET AL. JAMA 2015;1:539-540 (INGLÉS)

En EEUU, el coste anual de los nuevos fármacos para el cáncer está por encima de los 100.000 \$ y las facturas sanitarias se han convertido en la primera causa de bancarrota personal. En este artículo se investiga si la novedad de los medicamentos o la magnitud de sus efectos beneficiosos influye en el precio de los mismos.

Se identificaron todos los fármacos oncológicos aprobados por la FDA entre el 01/01/2009 y el 31/12/2013. Estos medicamentos fueron aprobados según sus resultados en la reducción del tamaño del tumor o respuesta objetiva (RO), supervivencia libre de progresión (SLP) o supervivencia global (SG).

En los cinco años del estudio se aprobaron 51 fármacos, de los cuales 21 (41%) presentaban un mecanismo de acción novedoso y 30 (59%) eran similares a otros de su misma clase ("me too"). De las 63 nuevas indicaciones registradas, 22 (35%) se aprobaron en base a resultados en RO, 22 (35%) con datos en SLP y 19 (30%) con datos en SG. No se observó diferencia entre el precio anual medio entre los 30 fármacos "me too" (119.765 \$) y los 21 fármacos con mecanismo de acción novedoso (116.100 \$) ($p=0,42$).

Los fármacos aprobados según sus resultados en RO tenían el coste anual más alto (137.952 \$), que fue estadísticamente superior al coste de los fármacos autorizados según los resultados en SG (112.370 \$) ($p=0,004$) y los aprobados por sus datos en SLP (102.677 \$) ($p=0,002$). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre el coste de medicamentos aprobados por sus datos en SLP o SG ($p=0,62$).

El precio de los fármacos para el cáncer se está incrementando más que los fármacos para otras patologías y no está relacionado con el mecanismo de acción novedoso o con su eficacia. Parece que no hay un criterio racional sino que se trata de llegar hasta donde el mercado pueda aguantar.

18

EL USO DE SUPERLATIVOS EN LA INVESTIGACIÓN DEL CÁNCER ABOLA MV, ET AL. JAMA ONCOL. DOI:10.1001/JAMAONCOL.2015.3931 (INGLÉS)

El lenguaje utilizado en oncología clínica e investigación puede tener connotaciones importantes. Mientras que la mayor parte de los fármacos para el cáncer presentan unos beneficios clínicos modestos, los fármacos recién aprobados o aquellos en desarrollo suelen ser etiquetados en la prensa ordinaria como "breakthrough (gran avance)", "game changer (algo que cambia las reglas)".



En este estudio se buscaron 10 términos superlativos asociados a "cancer drug" (fármaco para el cáncer) en Google entre el 21/06/2015 y 25/06/2015 (5 días). Los términos superlativos fueron: "breakthrough (gran avance)", "game changer (algo que cambia las reglas)", "miracle (milagro)", "cure (cura)", "home run", "revolutionary (revolucionario)", "transformative (transformador)", "life saver (salvavidas)", "groundbreaking (pionero)" y "marvel (maravilla)".

Se encontraron 94 artículos de noticias de 66 medios de comunicación diferentes que hacían referencia a 36 fármacos y 3 artículos que no nombraban el fármaco. La mitad (18/36) de los fármacos mencionados no habían sido autorizados por la FDA ni siquiera para una indicación. En el 14% (5/36) de los fármacos, los superlativos se utilizaron en fármacos carentes de datos clínicos (datos en animales, cultivos celulares, etc.).

Entre los profesionales que utilizaron los superlativos, destacan: 53 periodistas, 26 médicos, 9 expertos de la industria, 8 pacientes y un miembro del congreso de EEUU. En la mayor parte de los casos, el superlativo lo utilizaba el autor del artículo sin atribuirlo a ninguna otra persona.

El uso de superlativos es habitual tanto en el caso de fármacos para el cáncer aprobados por la FDA (50%) como para los no aprobados todavía (50%). Se utilizan en todo tipo de medicamentos, incluidas las vacunas para el cáncer (que tienen unas tasas de respuesta muy bajas) y para medicamentos que no han demostrado beneficios en supervivencia global. Es preocupante el uso de superlativos en fármacos que ni siquiera tienen datos en humanos (14% de la muestra evaluada).



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

Isabel García

848429006

igarcia@cfnavarra.es

Javier Garjón

848429052

jgarjonp@cfnavarra.es

Isabel Aranguren

848429054

marangur@cfnavarra.es