

ACTUALIZACIONES

ACTUALIZACIONES (BLOQUE I)

Moderador:

F. Lago Deibe

Médico de familia, CS Sárdoma, Vigo (Pontevedra).

Ponentes:

Los 10 principales

X.L. López Álvarez.

Médico de Familia. C. S. Mariñamansa. Ourense.

M.X. Madroño Freire

Médica de Familia. C. S. Mariñamansa. Ourense.

Actualizaciones temáticas

Enfermedad Cerebrovascular

R.M. Hormeño Bermejo.

Médica de familia. Especialista en Medicina de emergencias. Emergencias sanitarias de Extremadura. UME de Badajoz. Grupo de Urgencias de la Sociedad Extremeña de Medicina de Familia.

Cronobiología y Cronoterapia en Medicina

R.C. Hermida Domínguez

Catedrático de Universidad, director del Laboratorio de Bioingeniería y Cronobiología ETSI Telecomunicación. Vigo. Coordinador de la Sección de Monitorización Ambulatoria y Cronobiología de la Unidad de Hipertensión Arterial y Riesgo Vascular del Hospital Clínico Universitario de Santiago.

D.E. Ayala

Laboratorio de Bioingeniería y Cronobiología. ETSI Telecomunicación. Vigo.

C. Calvo Gómez.

Unidad de Hipertensión y Riesgo Vascular. Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela.

Dislipemias

T. Mantilla Morató

Médica de familia. Grupo de Dislipemias de la semFYC. C.S. Mar Báltico (Madrid).

Los 10 principales

X.L. López Álvarez, M.X. Madroño Freire

¿Hasta dónde hay que descender la Presión Arterial en la insuficiencia renal?

Sarnak MJ, Greene T, Wang X, Beck G, Kusek JW, Collins AJ, Levey AS. The Effect of a Lower Target Blood Pressure on the Progression of Kidney Disease: Long-Term Follow-up of the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med.* 2005;142:342-351.

Diseño. Estudio aleatorio y controlado a doble ciego.

Distribución. Oculita.

Periodo de seguimiento. 10 años

Ámbito. Estudio multicéntrico.

Pacientes. 840 adultos con enfermedad renal no diabética, de edades de 18-70 años con moderada a severa disminución de la filtración glomerular,

lar, creatinina de 1,4-7 mg/dl (varones) y de 1,2-7 mg/dl (mujeres) y con índices de filtración glomerular de 13-55 ml/ minuto y proteinuria de 0,35 g/dl.

Intervención. Descenso de la presión arterial media a menos de 107 mmHg (140/90) versus menos de 92 mmHg (125/75).

Variables de resultado:

1. Progresión de la enfermedad renal (diálisis o trasplante renal).

2. Objetivo compuesto: fallo renal más todas las causas de mortalidad a 31 de diciembre de 2000 (fecha de inicio 1989).

Resultados. El fallo renal definido como inicio de diálisis o trasplante renal presentó una disminución de la tasa de riesgo de 0,68 (95% IC: 0,57-0,82, $p < 0,001$) y 0,77 (IC: 0,65-0,91; $p = 0,0024$) para el objetivo compuesto definido como fallo renal más todas las causas de mortalidad.

Conclusión. Es beneficio el descenso de la presión arterial, más de lo habitual, para la insuficiencia renal y todas las causas de mortalidad.

Enfermedades renales como el la enfermedad glomerular y el riñón poliquístico obtienen mayores beneficios por descensos de la presión arterial. En los primeros meses puede empeorar la función renal debido a la disminución de la presión de perfusión.

Comentario. La insuficiencia renal oculta es un problema en la consulta del médico de familia, debido a su gran prevalencia.

La mayor parte de las conferencias de consenso recomiendan el descenso de la presión arterial a menos de 130/80 mmHg, y mayores descensos si además existe proteinuria mayor de 1 gramo, pero estas recomendaciones se basan en estudios observacionales.

Un ensayo clínico a 4 años no encontró mayores beneficios por descensos de la presión arterial, en pacientes con nefroesclerosis hipertensiva.

No obstante el estudio aquí presentado, que demuestra beneficios de descenso de la presión arterial a menos de 125/70 mmHg, tiene limitaciones que fundamentalmente derivan de que a largo plazo, por encima de los 3 años, no se hizo un seguimiento exhaustivo de la presión arterial y también que el grupo que se descendió más la presión arterial, se emplearon más IECAs (51% versus 32%) que pudieron mejorar algún resultado derivado de sus efectos beneficiosos más allá del descenso de la presión arterial de los IECAs.

Bibliografía

K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2004;43:S1-290.

Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med.* 1994;330:877-84.

Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med.* 1994;330:877-84.

The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA.* 2003;289:2560-72.

Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA.* 2002;288: 2421-31.

¿Se puede prevenir la aparición de microalbuminuria en los pacientes con diabetes tipo 2?

Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, Rubis N, Gherardi G, Arnoldi F, Ganeva M, Ene-Iordache B, Gaspari F, Perna A, Bossi A, Trevisan R, Dodesini AR, Remuzzi G. Preventing Microalbuminuria in Type 2 Diabetes *N Engl J Med* 2004;351: 1941-51.

Diseño. Ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, aleatorio.

Periodo de seguimiento. 3 años.

Pacientes. 1.204 sujetos hipertensos de al menos 40 años de edad con antecedentes de diabetes tipo 2 de un máximo de 25 años de evolución, con

una tasa de excreción urinaria de albúmina menor de 20 µg por minuto en al menos dos de tres muestras estériles consecutivas de orina nocturna y una concentración de creatinina sérica no superior a 1,5 mg/dl

Intervención: Los sujetos se asignaron aleatoriamente para recibir como mínimo tres años de tratamiento con trandolapril (a una dosis de 2 mg al día) más verapamilo (forma farmacéutica de liberación sostenida, 180 mg/día); trandolapril sólo (2 mg/día); verapamilo sólo (forma farmacéutica de liberación sostenida, 240 mg/día) o placebo. El objetivo de presión arterial fue de 120/80, para lo cual se permitieron otros hipotensores a mayores, según un protocolo preestablecido. No se autorizó el uso de diuréticos ahorradores de potasio, de inhibidores del sistema renina-angiotensina ni de bloqueadores de los canales del calcio no dihidropiridínicos distintos al del estudio. No se establecieron restricciones en cuanto al consumo de sal o de proteínas en la dieta.

Variables resultado. Se valoró el desarrollo de microalbuminuria persistente (excreción nocturna de albúmina ≥ 20 µg/min en dos visitas consecutivas).

Principales resultados. Apareció microalbuminuria persistente en 17 de 300 sujetos que recibían Trandolapril más verapamilo (5,7%) en 18 de los 301 del grupo con trandolapril sólo (6%) en 30 de los 300 sujetos que recibían el placebo (10,0%) y en 36 de los 303 individuos del grupo con verapamilo (11,9%).

A lo largo del estudio no se constataron diferencias importantes en la glucemia ni en los perfiles lipídicos entre los distintos grupos de tratamiento. En todos los grupos la tasa de filtración glomerular fue similar y no se modificó de forma significativa durante el seguimiento. Los efectos adversos graves fueron similares en los cuatro grupos.

Conclusiones. En sujetos diabéticos tipo 2 e hipertensos con normoalbuminuria y función renal normal, el tratamiento con Trandolapril más verapamilo o con trandolapril sólo previno la aparición de microalbuminuria.

Comentario. Aunque falta por demostrar que impedir la microalbuminuria disminuya los eventos cardiovasculares, los resultados parecen incuestionables. El trandolapril sólo o asociado a verapamilo impide el desarrollo de microalbuminuria, sin que este efecto pueda ser atribuido al descenso solo de la presión arterial, por lo que se demuestra que sus efectos renoprotectores van más allá del control de la presión arterial.

¿Qué importancia tienen los factores de riesgo límite en el Riesgo Cardiovascular?

Vasan RS, Sullivan LM, Wilson PWF, Sempos CT, Sundström J, Kannel WB, Levy D, D'Agostino RB. Relative Importance of Borderline and Elevated Levels of Coronary Heart Disease Risk Factors. *Ann Intern Med.* 2005;142:393-402.

Diseño. Estudio prospectivo de una cohorte de seguimiento.

Periodo de seguimiento. 12 años.

Ámbito. 3 cohortes del estudio Framingham (1968-1972) $n = 2995$, 81971-1974) $n = 5124$, (1984-1987) $n = 3873$. Total: 11.952, Elegidos: 7.391 pacientes.

Intervención. No hubo

Variables de estudio. 5 factores de riesgo. Presión arterial, LDL-colesterol, HDL-colesterol, glucemia o tolerancia a la glucosa, y hábito de fumar, definidas como óptima, límite o alta y riesgo cardiovascular a 10 años.

Resultados. El 90% de los eventos cardiovasculares ocurren en pacientes con 1 o más factores de riesgo elevado y sólo el 8% en pacientes con múltiples factores de riesgo límite.

El riesgo absoluto a 10 años excede el 10% en hombres mayores de 45 años y un factor de riesgo elevado o cuatro o más límite, en las mujeres el riesgo absoluto excede el 10% sólo en las mayores de 55 años con 3 o más factores de riesgo.

Conclusión. Los factores de riesgo límite apenas inducen mayor riesgo. El número total de eventos cardiovasculares es mayor con menos de 2 factores de riesgo que con un número mayor debido a la prevalencia en la población.

Comentario. Los factores de riesgo cardiovascular sólo explican el 75-80% de la cardiopatía coronaria. La población de alto riesgo padece sólo el 20% de los eventos coronarios.

Law propuso la polipíldora para la población mayor de 55 años sin factores de riesgo. De los datos de este estudio se concluye que asumiendo una capacidad de intervención de la polipíldora del 80% como defiende Law, para un riesgo absoluto menor del 7,5% (el de los varones) la NNT a 5 años sería de 33 y de 50 para un riesgo absoluto menor (del 5% el las mujeres). De ahí que la mejor intervención sanitaria siga siendo la preventiva.

Bibliografía

- Greenland P, Knoll MD, Stamler J, Neaton JD, Dyer AR, Garside DB, et al. Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events. *JAMA.* 2003;290:891-7.
- Keil U, Liese AD, Hense HW, Filipiak B, Döring A, Stieber J, et al. Classical risk factors and their impact on incident non-fatal and fatal myocardial infarction and all-cause mortality in southern Germany. Results from the MONICA Augsburg cohort study 1984-1992. Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases. *Eur Heart J.* 1998;19:1197-207.
- Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, Sapp SK, Ohman EM, Brener SJ, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA.* 2003;290:898-904.
- Law MR, Wald NJ. Risk factor thresholds: their existence under scrutiny. *BMJ.* 2002;324:1570-6.
- Stamler J, Stamler R, Neaton JD, Wentworth D, Davignus ML, Garside D, et al. Low risk-factor profile and long-term cardiovascular and noncardiovascular mortality and life expectancy: findings for large cohorts of young adult and middle-aged men and women. *JAMA.* 1999;282:2012-8.
- Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ.* 2003;326:1419.

¿La escala de Framingham sobrevalora el riesgo cerebrovascular de la diabetes y el síndrome metabólico en la población española?

Costa B, Cabré JJ, Martín F, Piñol JL, Basora J, Bladé J. La escala de Framingham sobrevalora el riesgo cerebrovascular de la diabetes y el síndrome metabólico en la población española. *Aten Primaria.* 2005;35:392-8.

Diseño. Estudio prospectivo de una cohorte de seguimiento.

Distribución. Oculta.

Periodo de seguimiento. 1998-2003.

Ámbito. Multicéntrico en Atención Primaria.

Pacientes. 728 personas de 55-85 años libres ACV, incluidas en una muestra poblacional.

Pérdidas en el seguimiento. 47 pérdidas y 11 fallecimientos

Intervención. No hubo.

Resultados. Entre 728 personas de edad media 66,4 \pm 7,3 años, con un índice de masa corporal (IMC) de 29,3 \pm 4,9 no tenían ni diabetes ni síndrome metabólico el 60,7%, con síndrome metabólico no tenían diabetes el 14,8%, con diabetes no tenían síndrome metabólico el 79,8% y presentaban ambas enfermedades el 16,7% (según los criterios del NCEP para el síndrome metabólico).

El riesgo de ACV medio a 10 años para los 4 grupos fue de 9,1, 10,5, 17,3 y 19% respectivamente (según los criterios del NCEP para el síndrome metabólico).

La incidencia acumulada de acontecimientos cerebrovasculares fue del 2,5, 2,8, 3,5 y 5,8 respectivamente (según los criterios del NCEP para el síndrome metabólico).

Conclusión. Según estos datos la escala Framingham sobrestima el riesgo para ACV en población española diabética.

Comentario. Aunque la conclusión de este estudio es cierta, no lo es menos el hecho de que el número de personas diabéticas sea pequeña y de que en este estudio poblacional, como reconocen los autores, hay una búsqueda activa de personas con diabéticas, que no se da en población general española, ni en la población de Framingham y que haría que estas personas pudieran tener menos riesgo.

¿La educación para la salud en la insuficiencia cardíaca, a cargo de una enfermera y siguiendo guías de práctica clínica, tiene impacto en la mortalidad?

Koelling TM, Johnson ML, Cody RJ, Aaronson KD. Discharge Education Improves Clinical Outcomes in Patients With Chronic Heart Failure. *Circulation.* 2005;111:179-185.

Diseño. Estudio aleatorio y controlado.

Distribución. Oculta.

Periodo de seguimiento. 60,120 y 180 días.

Ámbito. Hospital de la Universidad de Michigan.

Pérdidas en el seguimiento. Ninguna.

Pacientes. Aleatorizados 223 pacientes, 116 en el grupo control y 107 en el grupo intervención con insuficiencia cardíaca y con fracción de eyección inferior al 40%. La edad media era para grupo control y grupo intervención de 64,7 \pm 13,5 y de 65,0 \pm 14,6, raza negra 22% y 21%, con enfermedad coronaria 63% y de 64% respectivamente y en ambos grupo el 42% eran mujeres.

Intervención. El grupo intervención recibía una hora de educación, sobre problemas de la insuficiencia cardíaca, que comprendía las causas de la insuficiencia cardíaca y de la terapéutica farmacológica.

Resultados. La muerte u hospitalización por insuficiencia cardíaca fue menor en el grupo de educación frente al grupo control (47% versus 64% $p = 0,018$) la hospitalización por fallo cardíaco fue (15% versus 28% $p = 0,0159$) la hospitalización por causa cardíaca fue (34% versus 47%, $p = 0,014$) y la mortalidad total fue (6,5% versus 8,6%, $p = 0,91$) que aunque menos frecuente en el grupo intervención no alcanzó significación estadística.

Comentario. Para la insuficiencia cardíaca sistólica, hay guías clínicas basadas en evidencias muy potentes, sobre todo para IECAS o ARA-2, betabloqueantes y Espironolactona, y que solas o juntamente con medidas higiénico dietéticas, como la restricción de la sal, cese del hábito tabáquico, moderación en la ingesta de líquidos, el no consumo de AINEs y el reconocimiento de los síntomas iniciales del fallo cardíaco contribuyen al descenso de la mortalidad. El ofrecer a nuestros pacientes estas recomendaciones y seguir las guías clínicas contribuye de una manera meridianamente clara al descenso de la mortalidad. No obstante sabemos del bajo uso de algunas de las recomendaciones de las guías clínicas, en particular de los betabloqueantes y en menor medida de los IECAs. Este estudio no obstante tiene dos limitaciones importantes, una es el bajo número de pacientes participantes y la otra el escaso seguimiento, 180 días que pudieran considerarse los puntos débiles pero que en modo alguno impiden la generalización de los resultados.

Bibliografía

Impact of care at a multidisciplinary congestive heart failure clinic: a randomized trial Anique Ducharme, Odette Doyon, Michel White, Jean L. Rouleau and James M. Brophy (CMAJ. July 5, 2005).

¿Dónde hay que tratar la neumonía comunitaria? ¿En el Hospital o en el domicilio del paciente?

Carratalá J, Fernández-Sabé N, Ortega L, Castellsagué X, Rosón B, Dorca J, Fernández-Agüera A, Verdagué R, Martínez J, Manresa F, Gudiol F. Outpatient Care Compared with Hospitalization for Community-Acquired Pneumonia A Randomized Trial in Low-Risk Patients. *Ann Intern Med.* 2005;142:165-72.

Diseño. Estudio aleatorio y controlado, no ciego.

Distribución. Oculta, se tomaron las medidas necesarias para que los responsables de incluir pacientes desconocieran a que grupo se asignaría cada nuevo paciente.

Periodo de seguimiento. A los 7 y a los 30 días.

Ámbito. 2 hospitales de Barcelona, uno público que reportó la mayor parte de los pacientes y otro privado.

Pacientes. 224 pacientes, de los cuales 110 recibieron tratamiento ambulatorio y 114 en el hospital. La edad media del grupo de tratamiento ambulatorio fue de ($M \pm DS$) ($67,5 \pm 118$) y del grupo de tratamiento hospitalario ($64,9 \pm 13,4$), siendo varones el 62,7% y 57,9% respectivamente. Se incluyeron pacientes de las clases de riesgo II y III (1).

Intervención. Los pacientes se distribuyeron aleatoriamente a recibir Levofloxacino oral 500 mg, o Levofloxacino 500 mg IV primero, y cuando las variables clínicas mejoraban, se pasaba a Levofloxacino oral.

Variable de resultado. Éxito de todas las variables: curación, sin efectos secundarios, ausencia de complicaciones médicas, no necesidad de tratamientos adicionales o visitas médicas, no necesidad de cambiar de tratamiento antibiótico, no necesidad de hospitalizaciones en los 30 días posteriores a la hospitalización y muerte por cualquier causa en el primer mes. Seguimiento de los pacientes: 100%.

Principales resultados. Un resultado satisfactorio lo obtuvieron el 83,6% de los pacientes del grupo de tratamiento oral y 80,7% de los del grupo de tratamiento hospitalario ($p > 0,2$). En ambos grupos todos los pacientes curaron de la neumonía, no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a efectos secundarios, ni complicaciones médicas, sólo falleció un paciente en el grupo del tratamiento oral, por otras causas diferentes a la neumonía.

Conclusión. No hay diferencias entre el tratamiento en el hospital y en el domicilio del paciente en la curación de la neumonía ni en las complicaciones.

Comentario. a) Las decisiones a cerca del lugar del tratamiento de la neumonía son variables según los autores. b) Los pacientes prefieren el cuidado en el domicilio. c) Este estudio tiene mucho interés porque se rea-

lizó en un medio epidemiológico muy parecido al nuestro. d) No obstante tiene un conjunto de limitaciones que podrían limitar los resultados, como es el pequeño número de pacientes, el que no fuera realizado en las condiciones habituales de la práctica clínica, la exclusión de pacientes que habían tomado Quinolonas o que tuvieran variables clínicas de riesgo a pesar de pertenecer a las clases de riesgo II y III, ya que los pacientes además deberían tener buena oxigenación y otros parámetros clínicos y por último que el estudio no fue a doble ciego.

Bibliografía

Coley CM, Li YH, Medsger AR, Marrie TJ, Fine MJ, Kapoor WN, et al. Preferences for home vs hospital care among low-risk patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med.* 1996;156:1565-71.

Dean NC. Use of prognostic scoring and outcome assessment tools in the admission decision for community-acquired pneumonia. *Clin Chest Med.* 1999;20:521-9.

Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med.* 1997;336:243-50.

Mandell LA, Bartlett JG, Dowell SF, File TM Jr, Musher DM, Whitney C, et al. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. *Clin Infect Dis.* 2003;37:1405-33.

Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, Bass JB, Broughton WA, Campbell GD, et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:1730-54.

¿El cribado de la osteoporosis previene la fractura de cadera en personas mayores de 65 años?

Kern LM, Powe NR, Levine MA, Fitzpatrick AL, Harris TB, Robbins J, Fried LP. Association between Screening for Osteoporosis and the incidence of Hip Fracture. *Ann Intern Med.* 2005;142:173-181.

Diseño. Estudio de cohortes.

Periodo de seguimiento. Seis años.

Ámbito. Pacientes participantes en el estudio de salud cardiovascular de cuatro estados: California, Pennsylvania, Maryland y Carolina del norte.

Pacientes. 3.107 pacientes adultos de 65 años o mayores que acudían a la revisión anual del estudio de salud cardiovascular en 1994-1995. Se excluyeron a los pacientes que estaban diagnosticados de osteoporosis, tenían antecedentes de fractura de cadera o estaban en tratamiento con difosfonatos.

Intervención. Se realizó una densitometría dual con fuente de rayos X (DEXA) a los participantes de California y Pennsylvania ($n = 1.422$). A los pacientes se les entregó una gráfica con los resultados y se le envió a su médico de Atención Primaria, en la gráfica se marcaba con una "X" el lugar que ocupaba el paciente, pero no se le clasificaba como normal, osteopénico ni osteoporótico ni tampoco se recomendaba ninguna intervención en particular.

A los 1.685 participantes de Maryland y Carolina del Norte se les realizaron los cuidados médicos habituales.

Variables resultado. Incidencia de fractura de cadera.

Principales resultados. La incidencia de fractura de cadera fue de 4,8 por 1000 personas/año en el grupo de screening y de 8,2 en el de cuidados habituales. Este hallazgo se reproduce tanto en hombres como en mujeres. El beneficio es en todas las edades, pero es mayor en los mayores de 85 años (7% de los participantes).

Se obtuvo una reducción del riesgo de fractura del 36% a los 6 años.

Conclusiones. El uso de DEXA de cadera como screening de osteoporosis en adultos mayores de 65 años se asocio con una incidencia a los seis años de fractura de cadera 36% menor que los cuidados médicos habituales. Se necesitan estudios más amplios para explorar el mecanismo de esta asociación.

Comentario. El interés de este estudio se basa en que actualmente el cribado de la osteoporosis es controvertido y por tanto es de entender que las distintas guías de práctica clínica no tengan criterios uniformes en este tema. Los partidarios del screening se basan en que por cada SD que la densidad ósea descende, el riesgo de fractura de cadera aumenta más del doble y en la elevada prevalencia de estas fracturas en la población mayor de 65 años, con la dependencia física y social que conlleva. Los grupos que no son partidarios del screening defienden esta postura en la ausencia de ensayos clínicos que hayan probado el efecto del cribado de osteoporosis en la incidencia de fractura de cadera.

Sus limitaciones más importantes son:

- No hay una relación clara causa efecto (no sabemos cuál fue la intervención).
- Desconocemos si fue beneficiosa para otras localizaciones de las fracturas y por lo tanto se estuvieran minimizando los beneficios.
- Desconocemos los efectos secundarios.

Bibliografía

- Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet. 1996;348:1535-41. [PMID: 8950879]
- Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, Browner W, Cauley J, Ensrud K, et al. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Lancet. 1993;341:72-5.
- Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. JAMA. 1998;280:2077-82. [PMID: 9875874]
- Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. Effects of risendronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risendronate Therapy (VERT) Study Group. JAMA. 1999;282:1344-52.
- McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, et al. Effect of risendronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. N Engl J Med. 2001;344:333-40.

¿Qué es más eficaz para prevenir la recurrencia de sangrado por úlcera en pacientes de alto riesgo que precisan antiagregación: clopidogrel o aspirina más esomeprazol?

Chan PKL, Ching JYL, Hung LCT, Wong VWS, Leung VKS, Kung NNS, Hui AJ, Wu JCY, Leung WK, Lee VVY, Lee KKC, Lee YT, Lau JYW, To KP, Chan HLY, Chung SC, Sung JY. Clopidogrel versus Aspirin and Esomeprazole to Prevent Recurrent Ulcer Bleeding. The N Engl J Med. 2005;252:238-44.

Diseño. Ensayo doble ciego, aleatorio, prospectivo.

Distribución. Oculta

Enmascaramiento. Sí.

Período de seguimiento. 12 meses.

Ámbito. Hospital Prince of Wales in Hong Kong.

Pacientes. 320 pacientes (edad media 72 años) que presentaron sangrado por úlcera gástrica y/o duodenal, usando dosis bajas de aspirina (325 o menos por día), y que continuaban precisando tratamiento antiagregante plaquetario, una vez que la úlcera hubiese cicatrizado.

Se excluyeron aquellos pacientes en que la úlcera no cicatrizó tras el tratamiento; el test para H. Pylori persistía positivo a pesar de un tratamiento erradicador; el paciente estaba en tratamiento concomitante con: antiinflamatorios no esteroideos, otras drogas antiplaquetarias, anticoagulantes o corticosteroides; antecedentes de cirugía gástrica; historia de alergia a aspirina o clopidogrel; esofagitis erosiva; insuficiencia renal en diálisis; enfermedad terminal o cáncer.

Intervención. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir 75 mg de clopidogrel una vez al día más esomeprazol-placebo cada 12 horas o bien 80 mg de aspirina una vez al día más 20 mg de esomeprazol cada 12 horas.

Variables resultado. Se valoró como objetivo primario la recurrencia de sangrado de origen gástrico y/o duodenal. Así a todos los pacientes que presentaron hematemesis o melenas objetivadas por un médico o cuando el nivel de hemoglobina descendía 2 ó más gr/dl fueron sometidos a una endoscopia para valorar la presencia de erosiones y/o úlceras sangrantes. Como objetivo secundario se valoró la aparición de sangrado gastrointestinal bajo o de sangrado extra intestinal.

Seguimiento de los pacientes: Se produjeron tres pérdidas en el grupo del clopidogrel.

Principales resultados. La incidencia acumulada de recurrencia de sangrado gastrointestinal alto durante los doce meses de seguimiento fue de 8,6% (IC 95% de 4,1 a 13,1%) entre los pacientes que recibieron clopidogrel frente a un 0,7% (IC 95% de 0 a 2,0%) en los pacientes que recibieron ácido salicílico. No hubo diferencias en la incidencia acumulada de sangrado gastrointestinal bajo entre ambos grupos (4,6%).

Conclusiones: Parecen incuestionables los beneficios de la Aspirina más IBP sobre el Clopidogrel en la prevención de las recurrencias de un sangrado digestivo en pacientes con antecedentes de sangrado digestivo alto.

Comentario. Teniendo en cuenta que el riesgo de úlcus sangrante se duplica con dosis de 75 mg de aspirina, que los pacientes con antecedentes de úlcus sangrante a tratamiento con aspirina recurren un 15% por año y que el The American College of Cardiology-American Heart Association guidelines recomienda utilizar Clopidogrel en la intolerancia digestiva mayor a la aspirina, este ensayo clínico prospectivo no respalda esta práctica clínica ya que clopidogrel no se comporta como una alternativa a las aspirina más inhibidor de la bomba de protones.

Las limitaciones de este estudio es que las conclusiones solo son aplicables para pacientes de alto riesgo por antecedentes de sangrado y no sabemos si otros antecedentes personales como por ejemplo la mayor edad, también se beneficiarían. Por otra parte no se explica el mecanismo del mayor riesgo del Clopidogrel para la úlcera gástrica sangrante.

Bibliografía

- García Rodríguez LA, Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. Lancet. 1994;343:769-72. [Erratum. Lancet 1994; 343: 1048].
- Lanas A, Bajador E, Serrano P, et al. Nitrovasodilators, low-dose aspirin, other nonsteroidal antiinflammatory drugs, and the risk of upper gastrointestinal bleedings. N Engl J Med. 2000;343:834-9.
- Weil J, Colin-Jones D, Langman M, et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. BMJ. 1995;310:827-30.

Sistemas informáticos de ayuda a la toma de decisiones clínicas.

¿Son de ayuda en el asma bronquial basados en las recomendaciones de la GINA?

Plaza V, Cobos A, Ignacio-García JM, Molina J, Bergeñón S, García-Alonso F, Espinosa C. Coste-efectividad de una intervención basada en las recomendaciones de la Global Initiative for Asthma (GINA), mediante un sistema informatizado de apoyo a la decisión clínica: un ensayo con aleatorización de médicos. Med Clin (Barc). 2005;124:201-6.

Diseño. Ensayo pragmático y aleatorio por grupos, para evaluar el coste efectividad de una intervención basada en las recomendaciones de la GINA.

Período de seguimiento. 12 meses.

Ámbito. 10 neumólogos y 10 médicos de atención primaria, de diferentes centros que incluyeron a 98 y 100 pacientes asmáticos, respectivamente.

Intervención. A un grupo de médicos se le facilitó un sistema de ayuda a la decisión clínica, que ofrecía recomendaciones basadas en la GINA. Los médicos del grupo control no disponían de esta herramienta.

Resultados. El grupo intervención utilizó menos los corticoides orales (nº total de envases) 130 frente a 727 (P < 0,0135) utilizó más agonistas B2 de larga duración 1297 frente a 983 (p = 0,0029).

Los pacientes del grupo intervención acudieron menos a urgencias 49 frente a 115 (p = 0,0888), tuvieron menos días de hospitalización 37 frente a 166 (p > 0,10) aunque no alcanzó significación estadística y tuvieron menos días con medicación de rescate 3.478 frente a 9.318 (p = 0,0257). Los cuestionarios de calidad de vida también fueron más favorables en el grupo intervención.

Conclusión. Un sistema de ayuda a la decisión clínica basado en las recomendaciones de la GINA, mejora los resultados clínicos, medidos como días de hospitalización, uso de medicación de rescate y corticoides orales, además de mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Comentario. Aunque se trata de un estudio realizado en un número pequeño de profesionales muy motivados, su práctica clínica es la de nuestro medio, por lo que sus conclusiones pudieran ser beneficiosas para cualquier consulta de medicina familiar, en la necesidad de desarrollar medios que ayuden a la decisión clínica.

¿Los médicos con más experiencia clínica proporcionan a sus pacientes una atención de mayor calidad?

Choudhry NK, Fletcher RH, Soumerai SB. Systematic Review: The Relationship between Clinical Experience and Quality of Health Care. Ann Intern Med. 2005;142:260-73.

Antecedentes. Generalmente se piensa que los médicos a lo largo de su vida profesional acumulan mayor número de conocimientos y habilidades que les permiten proporcionar a sus pacientes una atención de mayor calidad. Existen sin embargo evidencias que sugieren que existe una relación inversa entre el número de años de práctica clínica y la calidad de los cuidados médicos.

Objetivo. Valorar la relación existente entre la experiencia clínica y la calidad de los cuidados médicos.

Método. Se realizó una revisión sistemática en MEDLINE, desde 1966 a junio de 2004, de artículos en inglés relacionando conocimientos médicos y calidad con años de práctica clínica y edad de los facultativos.

Se excluyeron aquellos artículos en los que la distinta práctica clínica no afectaba a la calidad o aquellos que evaluaban a un número pequeño de médicos.

Tras una primera identificación de 245 artículos, se analizaron 59, que se categorizaron en cuatro grupos según evaluaran conocimientos, adherencia a guías de diagnóstico, screening o prevención, adherencia a guías de tratamiento o resultados en salud. Los resultados se clasificaron en seis grupos en base a la asociación existente: consistentemente negativa, parcialmente negativa, sin efecto, efecto mixto (cóncava: positiva-pico-negativa), parcialmente positiva, consistentemente positiva. No se realizó análisis multivariante por la heterogeneidad de los estudios.

Resultados. De todos los estudios revisados el 52% demostraron una asociación negativa, el 21% una asociación negativa para algunos resultados, pero no para otros, un 3% una relación cóncava, es decir, tras un incremento de la calidad los primeros años, un pico y posteriormente un descenso de la calidad con el paso de los años, en un 21% no existía asociación, un 2% tenían una asociación parcialmente positiva y en otro 2% la asociación era positiva para todos los objetivos evaluados.

Doce estudios valoraban los conocimientos, y en todos ellos la asociación fue negativa.

De los 24 estudios que valoraban la adherencia a estándares de diagnóstico, screening o prevención, el 63% demostraban que los médicos con más años de práctica clínica tenían menor probabilidad de ajustarse a los criterios establecidos en estos campos. En solo uno de los trabajos la asociación fue positiva.

En 19 estudios se valoraba la adherencia a guías de tratamiento y en el 74% la asociación fue negativa parcial o totalmente.

Finalmente siete revisiones fueron sobre resultados de salud, mortalidad, en tres no afectaba, en dos era parcialmente negativa y en los otros dos consistentemente negativa.

Conclusión. Los resultados de este análisis sugieren que los médicos con más experiencia, quizás paradójicamente estén en riesgo de proporcionar cuidados de salud de peor calidad.

Comentario. Creemos que existen posibles razones que justifiquen los resultados de este estudio, como la reticencia natural de adoptar cambios con el paso de los años, la dificultad de incorporar conocimientos nuevos que se contrapongan a los previos y la rapidez con que evolucionan los cambios en ciencias de la salud.

Como limitaciones debemos apuntar que la mayoría de los estudios fueron por cuestionarios autoadministrados, no en condiciones de la práctica clínica habitual.

Además no se valoran otros condicionantes de la relación médico paciente.

Tampoco se analizaron a los no respondedores y sobre todo si eran diferentes, los que tenían menos años de ejercicio que los que tenían más y no respondían.

Bibliografía

Harts AJ, Kuhn EM, Pulido J. Prestige of training programs and experience of bypass surgeons as factors in adjusted patient mortality rates. *Med Care*. 1999;37:93-103.

Actualización en enfermedad cerebrovascular

R.M. Horneño Bermejo

Clopidogrel con o sin aspirina en prevención secundaria cerebrovascular

Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, et al. Ácido acetilsalicílico y clopidogrel frente a clopidogrel solo tras un ictus isquémico reciente o un ataque isquémico transitorio en pacientes de alto riesgo (estudio MATCH): un ensayo controlado con placebo, aleatorizado y doble ciego. *The Lancet*. 2004;11:39-45.

Estudios randomizados y controlados en pacientes con síndrome coronario agudo (CURE, CREDO) pusieron de manifiesto que la asociación de clopidogrel y ácido acetilsalicílico era más efectiva que aspirina sola en la re-

ducción de eventos vasculares en los meses siguientes de ocurrido el evento. Por otra parte, el estudio CAPRIE reveló que clopidogrel era superior a la aspirina en la prevención global de eventos cardiovasculares, reduciendo el riesgo relativo de la variable de valoración principal (ictus isquémico, infarto de miocardio o muerte vascular) en un 8,7%. Todos estos efectos beneficiosos terapéuticos se obtuvieron con un incremento aceptable del riesgo de complicaciones hemorrágicas mayores. Estos ensayos aportaron el fundamento para la realización del estudio MATCH, con objeto de determinar si la adición de ácido acetilsalicílico a clopidogrel permitía reducir en mayor medida el riesgo de episodios vasculares isquémicos recurrentes en los pacientes de alto riesgo tras un ictus isquémico transitorio o ictus isquémico. Se realizó un ensayo controlado con placebo, aleatorizado y doble ciego para comparar el empleo de ácido acetilsalicílico (75 mg/día) y clopidogrel (75 mg/día), versus clopidogrel (75 mg/día) y placebo, en un total de 7.599 pacientes con ictus isquémico reciente o un ictus isquémico transitorio y que presentaban al menos otro factor de riesgo vascular adicional (ictus isquémico previo, infarto de miocardio, angina de pecho, diabetes o arteriopatía periférica sintomática). La duración del tratamiento y seguimiento fue de 18 meses, siendo la variable de valoración principal la combinación de ictus isquémico, infarto de miocardio, muerte vascular o rehospitalización por isquemia aguda (ictus isquémico transitorio, angina de pecho o agravamiento de arteriopatía periférica).

Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

- El tratamiento de ácido acetilsalicílico junto a clopidogrel en pacientes de alto riesgo con ictus isquémico reciente o ictus isquémico transitorio se asocia a una diferencia no significativa en la reducción de episodios vasculares mayores (reducción del riesgo relativo de 6,4%, IC 95%, -4,6 a 16,3; reducción del riesgo absoluto del 1%, IC 95%, -0,6 a 2,7)
- Las hemorragias amenazantes para la vida, principalmente intracraneal y gastrointestinal, fueron más frecuentes en el grupo tratado con ácido acetilsalicílico y clopidogrel (incremento del riesgo absoluto del 1,3%. IC 95%, 0,6-1,9), aunque no se registraron diferencias en cuanto a la mortalidad.

Estos resultados del estudio MATCH están limitados ya que existen algunos defectos en la elaboración y desarrollo del ensayo; estos defectos se refieren fundamentalmente a la inclusión de pacientes (grupos no homogéneos), a la determinación de variables de valoración (variables vasculares en general y no de enfermedad cerebrovascular), así como en el análisis y asignación de tratamientos.

Por ello, se puede concluir tras este estudio, que en la práctica clínica, la asociación de ácido acetilsalicílico y clopidogrel no aporta ventajas frente a clopidogrel sólo, en la prevención del ictus isquémico a largo plazo, incrementando el riesgo de sangrado, por lo que no se recomienda su uso rutinario.

Dipiridamol y prevención cerebrovascular

Leonardi-Bee J, Bath PM, Boussier MG, Dávalos A, Diener HC, Guiraud-Chaumeil B, Sivenius J, Yatsu F, Dewey ME. Dipiridamol for preventing recurrent ischemic stroke and other events: a meta-analysis of individual patient data from randomized controlled trials. *Stroke*. 2005; 36 (1):162-8.

Resultados de estudios controlados y randomizados con dipiridamol, administrado con y sin ácido acetilsalicílico, para la prevención secundaria de ictus isquémico o ictus transitorios han demostrado resultados contradictorios

Se realizó una revisión sistemática basada en un meta-análisis de datos individuales de pacientes incluidos en estudios que habían sido tratados con dipiridamol y con ictus isquémicos o ictus transitorios previos. La búsqueda se realizó de Cochrane Library, bases de datos electrónicas, citas bibliográficas, revisiones recientes y del laboratorio que comercializa dipiridamol. Se cruzaron datos individuales de pacientes de 5 de 7 estudios relevantes incluyéndose un total de 11.459 pacientes y los resultados se ajustaron por edad, sexo, ictus e historia previa de hipertensión. Los resultados fueron los siguientes:

- La recurrencia de ictus se redujo con dipiridamol, comparándolo con control (OR, 0,82, 95% CI, 0,60-1,0), así como con la asociación de dipiridamol y aspirina frente a aspirina sólo (OR, 0,74, 95% CI, 0,60-0,90) o grupo control (OR, 0,61, 95% CI, 0,51-0,71).
- La combinación de aspirina y dipiridamol reduce significativamente el resultado global de mort ictus e infarto agudo de miocardio no fatal y muerte de origen vascular comparándolo con aspirina sola (OR, 0,84 95% CI, 0,72-0,97), dipiridamol sólo (OR 0,76, 95% CI, 0,64-0,90) o control (OR 0,66, 95% CI, 0,57-0,75).

- La muerte vascular no se alteró en ninguno de los grupos cuando se administró un solo fármaco.

En cuanto a los efectos secundarios, los pacientes que recibían dipiridamol sólo o con aspirina referían cefalea, siendo más frecuente en la mujer que en el hombre. Por el contrario el sangrado gastrointestinal era más frecuente en los pacientes en tratamiento con aspirina con o sin dipiridamol. Pero el riesgo de sangrado no era mayor que cuando se administran dosis bajas de ácido acetilsalicílico.

Se puede concluir que dipiridamol solo o administrado con aspirina reduce la recurrencia de ictus en pacientes con isquemia cerebral previa (prevención secundaria).

La combinación de dipiridamol y aspirina también reduce la mortalidad por ictus, infarto agudo de miocardio y enfermedad vascular, en comparación con aspirina sola.

Por lo tanto la combinación de una dosis alta de 400 mg al día de dipiridamol y otra baja de 50 mg de ácido acetilsalicílico produce una respuesta preventiva potenciada, siendo la cefalea el efecto secundario más frecuente. Este estudio pone de manifiesto similares resultados que estudios previos, aunque sigue siendo pobre la aceptación de esta alternativa como primera opción de tratamiento preventivo, (aspirina más dipiridamol) probablemente no sólo por los efectos secundarios sino también por dosificación, lo que dificulta el grado de cumplimentación del tratamiento por los pacientes.

Aspirina y prevención cardiovascular en las mujeres

Ridker PM, Cook NR, Lee I-M, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE. A randomized Trial of low-dose aspirina in de primary prevention of cardiovascular disease in women. *New England*. 2005;352:1293-304.

Aunque la aspirina es efectiva en la fase aguda del infarto agudo de miocardio y en la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular tanto en el hombre como en la mujer, su uso en prevención primaria es controvertida. La mayoría de los estudios realizados con aspirina en prevención primaria, demuestran una reducción a casi la mitad de infarto agudo de miocardio, pero no reduce el riesgo de ictus.

En este ensayo randomizado se asignaron 39.876 mujeres sanas de 45 años o más que recibían 100 mg de aspirina al día o placebo, con un seguimiento durante 10 años y valorando la aparición de un evento cardiovascular mayor como infarto agudo de miocardio o ictus no fatal y muerte de causa cardiovascular.

Durante el seguimiento:

- Ocurrieron 477 eventos cardiovasculares en el grupo de aspirina y 522 en el grupo placebo, con una reducción del riesgo con aspirina no significativa de un 9% (riesgo relativo, 95% CI, 0,80-1,03; $P = 0,13$). Con relación a cada variable de valoración, se produjo una reducción del riesgo de ictus de un 17% en el grupo de la aspirina comparándolo con placebo (riesgo relativo, 0,83, 95% CI, 0,69-0,99; $P = 0,04$), debido a un 24% de reducción de ictus isquémico (riesgo relativo, 0,76; 95% CI; 0,63-0,93; $P = 0,009$) y un incremento no significativo del riesgo de ictus hemorrágico (riesgo relativo, 1,24; 95% CI, 0,82-1,87; $P = 0,31$).
- Comparando con placebo, en el grupo tratado con aspirina no se encontraron diferencias significativas en el riesgo de infarto agudo de miocardio no fatal (riesgo relativo 1,02, 95% CI, 0,84-1,25; $P = 0,83$) o de muerte por causa cardiovascular (riesgo relativo 0,95, 95% CI, 0,74-1,22; $P = 0,68$).
- Los episodios de sangrado gastrointestinal fueron más frecuentes en el grupo que recibió aspirina que en el grupo placebo (riesgo relativo, 1,40; 95% CI, 1,07-1,83; $P = 0,02$).
- El análisis de un subgrupo demostró que la aspirina reduce significativamente el riesgo de eventos cardiovasculares, ictus e infarto agudo de miocardio en mujeres de 65 o mayores de 65 años. En este grupo tratado con aspirina, el riesgo de sufrir un evento cardiovascular mayor se redujo un 26%, frente a placebo (riesgo relativo, 0,74; 95% CI, 0,59-0,92; $P = 0,008$), y el riesgo de ictus se redujo en un 30% (riesgo relativo, 0,70; 95% CI, 0,49-1,00; $P = 0,05$).

En conclusión se deduce de este estudio que la prevención primaria con 100 mg de aspirina administrada en mujeres sanas, se asocia a una reducción no significativa del riesgo de eventos cardiovasculares mayores, a una reducción del riesgo de ictus en general y de ictus isquémicos, a un incremento no significativo en el riesgo de ictus hemorrágicos y, una disminución no significativa del riesgo de infarto agudo de miocardio o muerte por causa vascular.

Quizás el dato más relevante del estudio se refiere a los beneficios de la aspirina que se observaron sobre todo en el subgrupo de mujeres con 65 años o más, aunque los episodios de sangrado y úlcus fueron más frecuentes.

Estos resultados deben ser interpretados y completados con otros estudios de aspirina tanto en prevención primaria y secundaria de enfermedad cardiovascular, ya que existen estudios que muestran diferencias entre varones y mujeres.

Por otra parte este estudio incluyó mujeres sanas, pero es necesario determinar que ocurre con la aspirina en prevención primaria, en mujeres con otros factores de riesgo tales como la hipertensión, el tabaquismo o la diabetes.

En cualquier caso tanto en hombres como en mujeres la decisión de utilizar la aspirina en prevención primaria debe conllevar una valoración de riesgos/beneficios en cuanto a la salud.

Actualización en cronobiología y cronoterapia en medicina

R. Hermida Domínguez, D.E. Ayala, C. Calvo Gómez

Variación circadiana de la presión arterial: Implicaciones fisiopatológicas

La Cronoterapia se define como la administración temporalizada de fármacos con el objeto de obtener concentraciones plasmáticas y tisulares en sincronización con la conocida variación circadiana tanto en el propio proceso patológico como en su sintomatología, así como de aumentar los beneficios terapéuticos y atenuar o eliminar los posibles efectos secundarios. La Cronoterapia de la hipertensión arterial (HTA) tiene en cuenta los aspectos relevantes del patrón de variación circadiana de la presión arterial (PA), es decir, el incremento matutino y el descenso esperado durante las horas de descanso nocturno, así como las posibles modificaciones en la farmacocinética y la farmacodinámica de los fármacos antihipertensivos en función de su hora de administración.

Algunos de los aspectos específicos del patrón de variación circadiana de la PA están claramente ligados al aumento progresivo de daño en órganos diana y a una mayor incidencia de eventos cerebro-cardiovasculares. Por ejemplo, Kario et al¹ demostraron que la pendiente de incremento matutino de la PA coincidente con el comienzo de la actividad diurna parece ser un factor de riesgo independiente de accidente vascular cerebral en pacientes hipertensos ancianos. En un estudio previo, los mismos autores estudiaron la incidencia de accidente vascular cerebral en 575 pacientes hipertensos ancianos sin tratamiento farmacológico antihipertensivo². Los pacientes fueron clasificados en función del porcentaje de descenso relativo en media nocturna de PA respecto a la diurna, parámetro denominado *profundidad* de la PA. Así, los pacientes se consideraron *dipper-extremo* si el descenso nocturno de la PA sistólica era > 20% de la media diurna, *dipper* si la profundidad estaba entre el 20 y el 10%, *no-dipper* si la profundidad era inferior al 10%, y *riser* si la media nocturna de la PA era superior a la media diurna (profundidad negativa). Los resultados indicaron la existencia de una curva J en la forma de la relación entre la clasificación de los pacientes y la incidencia de accidente vascular cerebral. Así, los pacientes *dipper-extremo* se caracterizan por una incidencia de lesiones cerebro-vasculares y de infarto de miocardio significativamente mayor que los *dipper* y similar a la de los *no-dipper*, correspondiendo la mayor incidencia a los pacientes *riser*.

Por su parte, Verdecchia et al³ estudiaron 1.187 pacientes con HTA esencial participantes en el denominado PIUMA. Después de un periodo de seguimiento medio de 3.2 años, los sujetos clasificados como *no-dipper* en base a un perfil basal de MAPA de 24 horas fueron aproximadamente tres veces más eventos cardiovasculares que los *dipper*³. Más recientemente, el ensayo clínico Syst-Eur investigó si el tratamiento antihipertensivo activo (en comparación con el placebo) podía reducir las complicaciones cardiovasculares en 4.695 pacientes ancianos con HTA sistólica aislada. Un subgrupo de 808 pacientes fue estudiado con MAPA en el momento de su inclusión en el ensayo⁴. Los pacientes *no-dipper* tuvieron mayor incidencia de accidente vascular cerebral e infarto de miocardio que los pacientes con un patrón *dipper* normal. Los resultados de este estudio también sugirieron que el mejor predictor de riesgo era la media nocturna de la PA.

Ohkubo et al⁵ llevaron a cabo un estudio poblacional comparando los valores de PA ambulatorios y convencionales en 1.542 sujetos de más de 40 años de edad residentes en la población de Ohasama, Japón. En una reciente valoración de supervivencia después de 9,2 años de seguimiento, los resultados indicaron que una pérdida del 5% en el descenso de la media nocturna de la PA sistólica en pacientes hipertensos estuvo asociada con un aumento del 31% en el riesgo de mortalidad cardiovascular. Y lo que es más importante, el riesgo relativo de mortalidad cardiovascular de los pacientes hipertensos *dipper* (2,37) fue similar al de los sujetos normotensos *no-dipper* (2,16). En una valoración posterior después de 10,8 años de seguimiento, los mismos autores demostraron que la PA nocturna tiene mayor valor pronóstico que la PA diurna⁶.

Estos trabajos demuestran que la disminución del descenso nocturno esperado en la PA es un factor de riesgo de mortalidad cardiovascular, independientemente del valor de la media diaria de PA y, por tanto, de la presencia o ausencia de HTA. Los autores hacen hincapié en la necesidad de determinar la contribución cuantitativa de diversos factores potenciales en el riesgo de mortalidad cardiovascular en sujetos *no-dipper*, así como la de clarificar cómo deben ser tratados estos pacientes. Los resultados sugieren, además, que el riesgo cardiovascular tiene al menos dos componentes: una asociada a la elevación de PA, y otra asociada a la alteración del ritmo circadiano de la PA, siendo esta última potencialmente más prominente que la primera. La importancia de estos resultados ha sido reconocida por primera vez en un documento de consenso reciente. Así, los autores del JNC-VII indican que: "En la mayoría de los individuos, la PA desciende entre un 10 y un 20% durante la noche; aquellos en los que no se observan tales descensos tienen mayor riesgo de sufrir accidentes cardiovasculares".

Cronoterapia de la hipertensión arterial

La intervención terapéutica en el paciente hipertenso va dirigida a conseguir un control adecuado de la HTA, con el objetivo de reducir la morbi-mortalidad cardiovascular. El tratamiento farmacológico de la HTA incluye la utilización de diversos tipos de fármacos, incluyendo α - y β -bloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), bloqueadores de los canales de calcio (BCC), antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-II), y diuréticos, que difieren en su mecanismo de acción. Si tenemos en cuenta que los factores implicados en la regulación de la PA se caracterizan por una marcada variación circadiana, no es sorprendente que los fármacos antihipertensivos presenten una dependencia de la hora de su administración, tanto en sus efectos sobre la PA como en sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas. Además, los diferentes grupos de fármacos antihipertensivos, así como los distintos fármacos dentro de un mismo grupo, difieren en vida media farmacocinética, formulación galénica, duración del efecto terapéutico y, por tanto, en la dosificación recomendable. Sin embargo, a pesar del gran número de estudios publicados sobre la eficacia terapéutica de fármacos antihipertensivos, la posible modificación de sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas con respecto a la hora del día de su administración ha sido un aspecto poco investigado.

Antes de resumir la cronofarmacología de fármacos antihipertensivos, mostraremos un ejemplo de Cronoterapia con un fármaco de uso frecuente, el ácido acetil-salicílico (aspirina, AAS). En un estudio reciente se investigaron los posibles efectos del AAS sobre la PA en pacientes con HTA esencial ligera que recibieron AAS a distintas horas del día en función de su ciclo de actividad y descanso⁷. En este estudio participaron 328 pacientes hipertensos divididos aleatoriamente en tres grupos: 1) recomendaciones higiénico-dietéticas (RHD) sin intervención farmacológica; 2) RHD y AAS (100 mg/día) al levantarse; y 3) RHD y AAS (100 mg/día) a la hora de acostarse. La PA se monitorizó ambulatoriamente cada 20 minutos entre las 07:00 y las 23:00 horas y cada 30 minutos en la noche durante 48 horas consecutivas antes y después de 3 meses de intervención. La PA no se modificó después de las RDH, pero aumentó ligeramente después de AAS a la hora de levantarse, especialmente durante las horas de descanso nocturno. En el grupo de pacientes en el que se procedió a la administración nocturna de AAS, se observó una reducción significativa de la PA (6,8 y 4,6 mmHg en la media diaria de la PA sistólica y diastólica; $P < 0,001$)⁷. Los resultados corroboran la existencia un efecto altamente significativo del AAS sobre la PA en pacientes con HTA ligera sin tratamiento antihipertensivo, que es marcadamente dependiente de la hora de administración del fármaco. La administración temporalizada de AAS a baja dosis con respecto al ciclo de actividad y

descanso de cada individuo podría suponer una aportación valiosa no sólo en prevención secundaria, sino también para mejorar el grado de control de PA en pacientes con HTA ligera y escaso cumplimiento de las necesarias RHD.

En otro estudio reciente, se investigaron los efectos cronofarmacológicos de la nueva formulación GITS de doxazosina sobre el patrón circadiano de variación de la PA⁸. Se estudiaron 91 pacientes hipertensos, asignados aleatoriamente a dos grupos en función de la hora de administración de una dosis única de 4 mg/día de doxazosina GITS: a la hora de levantarse o bien a la hora de acostarse. Después de 3 meses de administración de doxazosina GITS a la hora de levantarse, la reducción de PA no fue estadísticamente significativa, principalmente debido a la ausencia de cobertura terapéutica plena y, por ello, de efecto hipotensor durante las horas de descanso nocturno. La reducción de PA fue mayor y estadísticamente significativa cuando la doxazosina GITS se administró antes de la hora de acostarse. Esta reducción de PA fue similar tanto durante las horas de actividad diurna como durante las horas de descanso nocturno, mostrándose una cobertura terapéutica durante la práctica totalidad de las 24 horas del día. Estos efectos cronofarmacológicos de la doxazosina GITS se verifican tanto si se utiliza este fármaco en monoterapia como en terapia combinada⁸.

Hasta el momento sólo se ha publicado un estudio sobre las posibles ventajas de la administración temporalizada de un ARA-II, el valsartán⁹. En ese estudio se incluyeron 90 pacientes hipertensos, asignados aleatoriamente a dos grupos en función de la hora de administración de una dosis única de 160 mg/día de valsartán en monoterapia: a la hora de levantarse o bien a la hora de acostarse. El perfil de las curvas de respuesta terapéutica fue similar para ambos grupos, mostrándose en ambos casos una cobertura terapéutica plena a lo largo de las 24 horas del día. Por otro lado, la dosis nocturna de valsartán fue particularmente eficaz en la reducción de la media nocturna de la PA, documentándose un aumento significativo de profundidad sólo cuando el valsartán se administró por la noche. De esta forma, los resultados sugieren que la hora óptima de administración de valsartán para una mejora de eficacia terapéutica podría elegirse en función del perfil circadiano basal *dipper* o *no-dipper* de cada paciente.

Por otra parte, la eliminación urinaria de albúmina (EUA) es significativamente mayor en pacientes *no-dipper* que en pacientes *dipper*. Por ello, un estudio reciente ha investigado el potencial efecto sobre la EUA de la administración temporalizada de valsartán en 200 pacientes hipertensos¹⁰. La significativa reducción de PA después de 3 meses de tratamiento en monoterapia con valsartán (fue similar con las dosis matutina y nocturna. La profundidad de PA aumentó de forma significativa sólo después de la administración nocturna de valsartán. La EUA se redujo de forma significativa, especialmente en el grupo de tratamiento nocturno. Esta disminución en EUA es independiente de la reducción en la media de 24 horas de la PA, pero está significativamente correlacionada con el efecto del tratamiento sobre la media nocturna de la PA y el consiguiente aumento de profundidad. Estos resultados sugieren que la conversión del patrón *no-dipper* a *dipper* podría reducir el alto riesgo cardiovascular asociado a la alteración nocturna de PA. Estos resultados han sido corroborados recientemente en otros dos estudios prospectivos independientes, el primero en pacientes hipertensos *no-dipper*¹¹ y el segundo en pacientes hipertensos ancianos¹².

Conclusiones

La reducción del descenso nocturno de la PA considerado como normal (profundidad inferior al 10%, patrón *no-dipper* o *no-reductor*) está asociada a un aumento de eventos y daño en órganos diana, principalmente corazón (hipertrofia ventricular izquierda, infarto de miocardio), cerebro (accidente vascular cerebral), y riñón (microalbuminuria, progresión hacia la insuficiencia renal crónica).

Las guías internacionales para el tratamiento y control de la HTA recomiendan utilizar fármacos de acción prolongada que, administradas una vez al día, son eficaces durante las 24 horas, puesto que esto mejora el cumplimiento del tratamiento y minimizan la variabilidad de la PA con un control más uniforme. Aunque ésta podría ser una buena elección para el tratamiento de un paciente hipertenso *dipper*, la elección de un fármaco de eficacia homogénea a lo largo de las 24 horas en dosis única matutina podría ser inadecuada para el tratamiento de un paciente *no-dipper*. Los estudios de Cronoterapia con fármacos antihipertensivos^{13,14} indican que diversos fármacos ven modificada su cobertura terapéutica y eficacia antihipertensiva en función de su hora de administración en rela-

ción con el ciclo de actividad y descanso del paciente. Más importante, la hora de administración de los fármacos antihipertensivos supone un factor determinista de la posible influencia de la medicación sobre el perfil circadiano de la PA.

En conclusión, la Cronoterapia puede ofrecer protección contra el incremento matutino de la PA en pacientes con mayor riesgo de eventos cardiovasculares, al tiempo que proporciona soluciones para el tratamiento individualizado en función del perfil circadiano de PA de cada paciente. La estrategia cronoterapéutica ofrece la posibilidad de una mejor regulación de PA en pacientes con alteración del perfil *dipper* normal de PA, y podría así suponer un nuevo avance hacia una mejora en la optimización del control de PA y en la reducción del riesgo cardiovascular.

Bibliografía

- Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshida S, Hoshida Y, Morinari M, Murata M, Kuroda T, Schwartz JE, Shimada K. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation*. 2003;107:1401-6.
- Kario K, Pickering TG, Matsuo T, Hoshida S, Schwartz JE, Shimada K. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension*. 2001;38:852-7.
- Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, Guerrieri M, Gatteschi C, Zampi I, Santucci A, Santucci C, Reboldi G. Ambulatory blood pressure: an independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension*. 1994;24:793-801.
- Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, Manica G, Nachev C, Palatini P, Parati G, Tuomilehto J, Webster J, for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial investigators. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA*. 1999;282:539-46.
- Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, Matsubara M, Hashimoto J, Hoshi H, Araki T, Tsuji I, Satoh H, Hisamichi S, Imai Y. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens*. 2002;20:2183-9.
- Kikuya M, Ohkubo T, Asayama K, Metoki H, Obara T, Saito S, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y. Ambulatory blood pressure and 10-year risk of cardiovascular and noncardiovascular mortality. The Ohasama Study. *Hypertension*. 2005;45:240-5.
- Hermida RC, Ayala DE, Calvo C, López JE. Aspirin administered at bedtime, but not on awakening, has an effect on ambulatory blood pressure in hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol*. 2005; en prensa.
- Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, Domínguez MJ, Covelo M, Fernández JR, Fontao MJ, López JE. Administration-time-dependent effects of doxazosin GITS on ambulatory blood pressure of hypertensive subjects. *Chronobiol Int*. 2004;21:277-96.
- Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, Domínguez MJ, Covelo M, Fernández JR, Mojón A, López JE. Administration-time-dependent effects of valsartan on ambulatory blood pressure in hypertensive subjects. *Hypertension*. 2003;42:283-90.
- Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, López JE. Decrease in urinary albumin excretion associated to the normalization of nocturnal blood pressure in hypertensive subjects. *Hypertension*. 2005; en prensa.
- Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, Domínguez MJ, Covelo M, Mojón A, López JE. Treatment of non-dipper hypertension with bedtime administration of valsartan. *J Hypertens*. 2005; en prensa.
- Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, Mojón A, Rodríguez M, Chayán L, López JE, Fontao MJ, Soler R, Domínguez JR. Administration time-dependent effects of valsartan on ambulatory blood pressure in elderly hypertensive subjects. *Chronobiol Int*. 2005; en prensa.
- Hermida RC, Smolensky MH. Chronotherapy of hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2004;13:501-505.
- Hermida RC, Ayala DE, Calvo C. Administration time-dependent effects of antihypertensive treatment on the circadian pattern of blood pressure. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2005;14(5): en prensa.

Actualización en dislipemias

T. Mantilla Morató

Se ha efectuado una búsqueda en Medline y Cochrane Library en los años 2004-2005. Valorando que en el congreso del año 2003 se realizó una actualización en dislipemias, las palabras clave utilizadas han sido: dyslipemias, children, cardiovascular risk, primary and secondary prevention.

Se han seleccionado solo los ensayos clínicos aleatorizados y los estudios realizados en atención primaria publicados en revistas de alto impacto.

Tratamiento intensivo o estándar en pacientes coronarios

La Rosa J, Grundy S, Waters D, Shear C, Barter P, Fruchart J, Gotto A, Greten H, Kastelein J, Shepherd J, Wenger N. TNT Investigators. Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1425-35.

Diseño. Ensayo clínico aleatorizado y controlado, doble ciego.

Seguimiento. 4,9 años.

Pacientes. 10.001 pacientes con enfermedad coronaria estable y LDLc < 130 mg/dl, de 14 países.

Edad, 35-75 años con: IAM previo, angina con evidencia de aterosclerosis o historia previa de revascularización.

Intervención. Randomización asignando 10 mg u 80 mg atorvastatina al día. Seguimiento en la 12 semana, a los 6,9 y 12 meses durante el primer año y cada 6 meses los siguientes.

Objetivo primario. Aparición de evento cardiovascular mayor: IAM fatal y no fatal, parada cardíaca resucitada, accidente cerebrovascular fatal o no fatal. Objetivos secundarios: evento coronario mayor (muerte por enfermedad coronaria, IAM no fatal, resucitación después ataque cardíaco), evento cerebrovascular, hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad arterial periférica y muerte por cualquier causa.

Análisis estadístico. Análisis realizado por intención de tratar.

Resultados. Los pacientes con 80 mg/día de atorvastatina presentaron una cifra media de LDLc de 77 mg/dl y de 101 mg/dl si recibieron 10 mg/día de atorvastatina. Evento cardiovascular ocurrió en el 8,7% de los que recibían 80 mg de atorvastatina y en un 10,9% de los que recibían 10 mg atorvastatina. El grupo de 80 mg de atorvastatina tenía un 22% de reducción del objetivo primario ($p < 0,001$). No se encontraron diferencias significativas entre las dos ramas con respecto a la mortalidad por cualquier causa, aunque fue mayor en el grupo con 80 mg. Aparición de efectos adversos en el 8,1% del grupo con 80 mg atorvastatina y del 5,8% en el grupo con 10 mg, con aumento significativo de las transaminasas en el grupo con 80 mg ($p < 0,001$). Se presentaron 5 casos de rabdomiolisis: 2 en el grupo de 80 mg y 3 en el grupo de 10 mg.

Conclusiones. La utilización de 80 mg/día de atorvastatina en pacientes con enfermedad coronaria estable disminuye el LDLc a 77 mg/dl, presentando mayores beneficios cardiovasculares que una cifra de 100 mg/dl.

Comentario. Son varios los estudios que se han publicado en los dos últimos años (HPS, REVERSAL, PROVE-IT) donde un tratamiento más agresivo con estatinas en pacientes con alto riesgo cardiovascular reduce la aparición de eventos cardiovasculares. La importancia de la publicación del TNT, con un número importante de pacientes con enfermedad coronaria estable y cifras de LDLc < 130 mg/dl seguidos durante casi 5 años, muestran que la disminución del LDLc por debajo de las cifras recomendadas en los Consensos y Guías proporciona un beneficio importante en estos pacientes. Conviene destacar el aumento de mortalidad total en los pacientes en tratamiento con 80 mg/día aunque no fuese estadísticamente significativo. Estos resultados ya han sido recogidos en varias guías siendo un objetivo a conseguir en pacientes en prevención secundaria, diabetes o con alto riesgo cardiovascular.

Índice tobillo-brazo y escala de Framingham

Vicente I, Lahoz C, Taboada M, García A, San Martín MA, Terol I, Laguna F, García-Iglesias F, Mostaza J. Prevalencia de un índice tobillo-brazo patológico según el riesgo cardiovascular calculado mediante la función de Framingham. *Med Clin (Barc)*. 2005;124:641-4.

Diseño. Estudio descriptivo observacional realizado en el ámbito de la atención primaria.

Pacientes. 1.001 personas entre 60 y 79 años que no presentaban enfermedad coronaria, cerebrovascular o enfermedad arterial periférica, que acudieron al centro de salud en 10 meses.

Intervención. Se realizó el cálculo del riesgo cardiovascular utilizando las tablas recomendadas en el ATP III y la determinación del índice tobillo-brazo (ITB). ITB patológico < 0,9 o $\geq 1,4$.

Objetivo. Determinar la prevalencia de un índice tobillo-brazo patológico en una población en prevención primaria clasificada según el cálculo del riesgo cardiovascular (ATP III).

Análisis estadístico. Análisis descriptivo, comparación entre variables y modelo de regresión logística múltiple, introduciendo las variables por pasos sucesivos hacia atrás.

Resultados. El ITB fue menor de 0,9 en un 3,8% de las personas. Fue patológico en el 6,4%. En el análisis multivariante los factores asociados con

ITB patológico fueron la edad (OR 1,09), el tabaco (OR 2,96), el HDLc (OR 0,98) y la HTA (OR 1,80). El porcentaje de personas con ITB patológico en función del RCV calculado (bajo, medio, alto) fue del 2,6%, 8,7% y el 14,9% respectivamente.

Conclusión. En prevención primaria, uno de cada 10 personas con RCV medio y una de cada 6 con riesgo alto presentan un ITB patológico. Los pacientes con riesgo medio pero con un ITB patológico conlleva su reclasificación en pacientes de alto riesgo. La edad fue el mejor predictor de un ITB patológico seguido por el hábito tabáquico, las cifras de HDLc y la presencia de HTA.

Comentario. Es importante encontrar nuevos marcadores de riesgo cardiovascular (RCV) que estimen mejor el riesgo de los pacientes que no han sufrido un evento cardiovascular y determinen la existencia de una arteriosclerosis subclínica. La medición del índice tobillo-brazo es una técnica sencilla, fácil de realizar en una consulta de atención primaria, barata y que requiere poca tecnología. Hay estudios publicados donde el ITB es un buen marcador de riesgo de morbimortalidad cardiovascular. En este estudio al estimar el RCV de los pacientes con las tablas de Framingham se observó que en el grupo con riesgo moderado había un 8,7% con ITB patológico por lo que habría que priorizarlos como si fuesen de alto riesgo. Los propios autores explican las limitaciones que tiene el estudio, entre ellas el sesgo de selección. Lo más importante del estudio es la posibilidad de detectar con una técnica sencilla y fácil de realizar en la consulta diaria de pacientes mayores de 60 años, asintomáticos, con RCV moderado pero con ITB patológico, por lo que pasarían al grupo de alto RCV.

Eficacia y seguridad de estatinas en niños

Wiegman A, Hutten BA, de Groot E, Rodenburg J, Bakker HD, Buller HR, Sijbrands EJ, Kastelein LL. Efficacy and safety of statin therapy in children with familiar hipercolesterolemia: a randomized controlled trial. JAMA. 2004;291:331-7.

Diseño. Ensayo aleatorizado controlado randomizado, doble ciego.

Seguimiento. Dos años.

Pacientes. 214 niños entre 8 y 18 años con diagnóstico de hipercolesterolemia familiar, reclutados entre 1997-99 centro médico en Holanda.

Intervención. Dieta baja en grasas y recomendación de ejercicio físico a todos los participantes. Randomización asignando a un brazo placebo (n = 102) y otro pravastatina 20-40 mg/día (n = 106).

Objetivo. Valorar la eficacia y seguridad de la pravastatina en niños con hipercolesterolemia familiar: crecimiento, maduración sexual, niveles hormonales, enzimas hepáticas y alteraciones musculares. Valorar el cambio en el grosor de la carótida (intima-media) en los dos grupos durante 2 años.

Resultados. El grosor de la intima-media de la carótida presentó regresión en aquellos en tratamiento con pravastatina comparado con el basal (p < 0,02). El grupo con pravastatina presentó cifras menores de LDLc comparado con el grupo con placebo (p < 0,001). No encontraron diferencias entre ambos grupos con respecto a niveles hormonales, enzimas hepáticas, crecimiento, volumen testicular o clasificación de Tanner.

Conclusión. La utilización de pravastatina en niños con hipercolesterolemia familiar induce una regresión del grosor de la intima-media de la carótida, sin efectos adversos sobre crecimiento, maduración sexual, niveles hormonales o alteraciones hepáticas y musculares.

Comentario. Las hipercolesterolemias familiares constituyen un importante problema de salud pública. La prevalencia de hipercolesterolemia familiar (HF) heterocigota se considera de 1 caso por 400-500 personas en población general. Es importante el diagnóstico precoz y tratamiento para evitar la aparición de enfermedad coronaria entre los 40-50 años. El diagnóstico se puede realizar utilizando los criterios diagnósticos de la OMS: MedPed o por diagnóstico genético. En los niños con HF se suele comenzar con resinas a partir de los 10 años. La FDA ha aprobado el uso de estatinas a partir de los 10 años en varones y desde 1 año después de la menarquia en las niñas. En el estudio holandés comentado, la utilización de pravastatina en niños entre 8 y 18 años fue eficaz y segura durante los 2 años de seguimiento, con regresión de la placa carotídea, lo que haría pensar si se debería pautar pravastatina a todos los niños con HF. Son muy pocos los ensayos realizados con niños y estatinas. Faltan más estudios en niños sobre todo con mayor seguimiento, debiendo mientras tanto valorar de forma individualizada el RCV que presenta el niño, tratar los FRCV asociados y si es necesario el tratamiento con una estatina realizar controles periódicos o derivar a unidad especializada, explicando a los padres los beneficios y posibles efectos adversos del tratamiento.

ACTUALIZACIONES (BLOQUE II)

Moderador:

F. Lago Deibe

Médico de familia, CS Sárdoma, Vigo (Pontevedra)

Ponentes:

Los 10 principales

P. Alonso Coello

Médico de familia. Centro Cochrane Iberoamericano. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. Miembro del Grupo de Prevención en la Mujer del PAPPs.

Actualizaciones temáticas

Psicofarmacología en salud mental

J.M. Téllez Lapeira

Médico de familia. Grupo de Trabajo de Salud Mental de la semFYC. Coordinador médico del C.S. Zona V-B en Albacete.

Alergia

C. Vidal Pan

Doctora en Medicina. Especialista en Alergología. Jefe del servicio de Alergia del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela.

Osteoporosis

J. Sanfélix Genovés

Médico de familia. Reumatólogo. C.S. Nazaret (Valencia).

Los 10 principales

P. Alonso Coello

Los pacientes de nuevo

Boushey HA, Sorkness CA, King TS, Sullivan SD, Fahy JV, Lazarus SC, et al. Daily versus as-needed corticosteroids for mild persistent asthma. N Engl J Med 2005;352:1519-28.

Antecedentes. Actualmente y clásicamente el tratamiento recomendado para el tratamiento del asma persistente leve ha sido el tratamiento antiinflamatorio diario. No obstante la mayoría de los pacientes utilizan estas terapias de mantenimiento de manera intermitente. Se desconoce actualmente si el uso intermitente de estas terapias produce resultados aceptables en esta población.

Objetivo. Evaluación de la eficacia de periodos de tratamiento cortos intermitentes con corticosteroides guiados por un plan basado en los síntomas comparada con la misma estrategia pero añadida al tratamiento diario con budesonida inhalada o zafirlukast oral.

Métodos. Ensayo multicéntrico, aleatorizado y doble ciego con 225 pacientes con asma leve persistente. Los pacientes recibieron budesonida, 200 µg inhalada dos veces al día; zafirlukast (un inhibidor de los leucotrienos), 20 mg vía oral dos veces al día; o placebo. Todos los pacientes podían utilizar un agonista beta-2 de acción rápida a demanda y recibieron un plan de acción basado en los síntomas con instrucciones explícitas. La variable principal fue el cambio en el PEF matinal. Las variables secundarias el cambio en el FEV1, la frecuencia de las exacerbaciones, grado del control del asma, número de días sin síntomas y la calidad de vida. El seguimiento fue de un año.

Resultados. El PEF matinal mejoró de manera similar en los tres grupos (budesonida 8,3%, zafirlukast, 7,9% y placebo 7,1%, p = 0,90). No se observaron diferencias entre los grupos en la FEV1 tras broncodilatación, exacerbaciones de asma o calidad de vida relacionada con el asma. Comparado con el zafirlukast diario o la estrategia intermitente (grupo placebo), el tratamiento con budesonida conllevó 26 días adicionales libres de síntomas por año (IC 95% 1,8-48,5, p = 0,03) y se asoció con un mejor control del asma, menor reactividad de la vía aérea y una mayor disminución de los marcadores antiinflamatorios.

Conclusión. La estrategia con un tratamiento intermitente con antiinflamatorios puede ser una estrategia posible en el control del asma acompañado de una intervención educativa y un plan de acción apropiado. Esta estrategia presenta resultados a medio plazo similares a la estrategia con un tratamiento continuo. Estudios con más pacientes y con un seguimiento a largo plazo son necesarios para confirmar estos hallazgos.

Bibliografía

- Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Bethesda, Md.: National Institutes of Health, 2002. (NIH publication no. 02-3659.)
 Guía española para el manejo del asma (GEMA) <http://www.gemasma.com/documentos.htm>
 O'Byrne PM. Daily Inhaled Corticosteroid Treatment Should Be Prescribed for Mild Persistent Asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:410-2.

Estrategias para la disminuir la prescripción de antibióticos

Little P, Rumsby K, Kelly J, Watson L, Moore M, Warner G, Fahey T, Williamson I. Information leaflet and antibiotic prescribing strategies for acute lower respiratory tract infection: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005 Jun 22;293(24):3029-35.

Antecedentes. Las infecciones del tracto respiratorio inferior se encuentran entre las más frecuentes en atención primaria. Los resultados de las revisiones sistemáticas sobre la eficacia de los antibióticos en estas infecciones son diversos y no concluyentes. No obstante, a pesar de esto muchos médicos todavía prescriben antibióticos.

Objetivo. Evaluar la efectividad de tres estrategias de prescripción y un folleto informativo sobre las infecciones del tracto respiratorio inferior.

Métodos. Ensayo clínico aleatorizado donde 807 con una infección no complicada del tracto respiratorio inferior fueron distribuidos en seis grupos mediante un diseño factorial: folleto o no y a uno de tres grupos de antibiótica (tratamiento inmediato, ausencia de oferta de antibióticos y antibióticos de forma diferida). La variable de resultado principal fue la duración de los síntomas y la severidad de los mismos.

Resultados. Baja participación. La tos fue considerada como al menos un "pequeño problema" duró una media de 11,7 días (25% de los pacientes presentó una tos > 0 = a 17 días). El folleto informativo no tuvo ningún efecto en las variables de resultado principales. Comparadas con no ofrecer antibióticos, las otras estrategias no modificaron la duración de la tos ni las otras variables primarias. Comparadas con el grupo que recibió inmediatamente antibióticos, las estrategias de prescripción diferida o el no ofrecimiento de antibióticos menos pacientes utilizaron antibióticos en estas (96%, 20%, y 16%, respectivamente; $P < 0,001$), menos pacientes reflejaron estar "muy satisfechos" (86%, 77%, y 72%, respectivamente; $P = 0,005$), y menos pacientes creían en la efectividad de los antibióticos (75%, 40%, y 47%, respectivamente; $P < 0,001$). Se registraron un menor número de nuevas visitas en el primer mes con antibióticos (media de nuevas visitas con la no prescripción de antibióticos 0,19; diferidos, 0,12; e inmediatos, 0,11; $P = 0,04$) y un mayor número con el folleto (sin folleto, 0,11; y con folleto, 0,17; $P = 0,02$).

Conclusión. No ofrecer un tratamiento con antibióticos o posponer la misma en las infecciones no complicadas del tracto respiratorio inferior es una estrategia aceptable, asociada a una diferencia mínima en la resolución de los síntomas. Estas estrategias pueden reducir considerablemente el consumo y las creencias sobre la efectividad de los antibióticos.

Bibliografía

- Antibiotic Prescribing for Cough and Symptoms of Respiratory Tract Infection: Do the Right Thing Mark H. Ebell *JAMA.* 2005;293:3062-4.
 Little P. Delayed prescribing of antibiotics for upper respiratory tract infection. *BMJ.* 2005;331(7512):301-2.

Los anticolinesterásicos para la demencia en el punto de mira

Kaduszkiewicz H, Zimmermann T, Beck-Bornholdt HP, van den Bussche H. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials. *BMJ.* 2005;331(7512):321-7.

Antecedentes. El tratamiento farmacológico en la enfermedad de Alzheimer (EA) esta dirigido a corregir el déficit colinérgico con fármacos inhibidores de la colinesterasa. Tres de estos están actualmente recomendados: donepezil, rivastigmina, y galantamina. Metanálisis previos no evaluaron la calidad metodológica de los estudios disponibles.

Objetivo. Revisar la información disponible sobre estos fármacos recomendados para el tratamiento del EA.

Métodos. Revisión sistemática con metanálisis de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que comparasen el uso de los anticolinesterásicos con placebo en pacientes con EA. Se revisaron las principales bases de datos y cada estudio fue evaluado de manera independiente por tres revisores. **Resultados.** Se localizaron 22 ECA con un seguimiento de entre seis semanas y tres años. Los estudios presentaron una baja calidad metodológica. 12 de 14 ECA que evaluaron la dimensión cognitiva mediante la escala de Alzheimer ADAS-cog mostraron un beneficio de entre 1,5-3,9 puntos para los anticolinesterásicos (Rango de 0 a 70 puntos). 12 estudios utilizaron la escala CIBIC-plus con resultados favorables para los anticolinesterásicos pero que en 5 de ellos desaparecían al ajustar por multiplicidad o al considerar la exclusión de pacientes en el peor escenario posible. En otros 10 estudios se evaluó la variable principal de diferentes maneras. La gran mayoría de ellos no mostró resultados a favor de los anticolinesterásicos ya fuera en los resultados proporcionados o tras ajustar por multiplicidad.

Conclusión. La recomendación de los colinesterásicos para la EA es cuestionable debido a la baja calidad metodológica de los estudios y al escaso beneficio clínico objetivado.

Bibliografía

- Birks JS, Harvey R. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3):CD001190.
 Doody RS, Stevens JC, Beck C, Dubinsky RM, Kaye JA, Gwyther L, et al. Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;56:1154-66.
 National Institute for Clinical Excellence (NICE). Guidance on the use of donepezil, rivastigmine and galantamine for the treatment of Alzheimer's disease. London: NICE, 2001.
 Olin J, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(3):CD001747.
 Ritchie CW, Ames D, Clayton T, Lai R. Metaanalysis of randomized trials of the efficacy and safety of donepezil, galantamine, and rivastigmine for the treatment of Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2004;12:358-69.
 Whitehead A, Perdomo C, Pratt RD, Birks J, et al. Donepezil for the symptomatic treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2004;19:624-33.

Antibióticos betalactámicos vs antibióticos activos frente a patógenos atípicos en el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad

Mills GD, Oehley MR, Arrol B. Effectiveness of B lactam antibiotics compared with antibiotics active against atypical pathogens in non-severe community acquired pneumonia: meta-analysis. *BMJ*;330(7489):456.

Antecedentes. Todavía no se conoce cual es el tratamiento antibiótico óptimo para la neumonía adquirida en la comunidad (NAC), una de las razones es que muy raramente se conoce el microorganismo que la provoca. De entre los patógenos más recientemente reconocidos (*Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella* y *Chlamydia pneumoniae*) están asociados con el término microorganismos atípicos. Su principal característica es la ausencia de respuesta in vitro a los Beta-Lactámicos y las sulfamidas, más que una presentación clínica distintiva.

Objetivo. Comparar de manera sistemática el uso de Beta-Lactámicos frente a otros antibióticos en el tratamiento de la neumonía NAC.

Métodos. Revisión sistemática con metanálisis de los ensayos clínicos randomizados que comparasen el uso en monoterapia de Beta-Lactámicos (penicilinas y cefalosporinas) con antibióticos activos frente a patógenos atípicos (fluoroquinolonas, macrólidos y ketólidos) en pacientes adultos con neumonía MAC. La variable de resultado principal fue el fracaso para alcanzar la mejoría (o curación) clínica según la definición en cada estudio. **Resultados.** 18 ensayos con un total de 6.749 pacientes fueron incluidos con pacientes con neumonía NAC leve-moderada y con un mejor perfil pronóstico que las cohortes observacionales habituales sobre neumonías. No se encontraron diferencias entre los tratamientos en ningún estudio ni presencia de heterogeneidad significativa. No se observaron diferencias entre estos antibióticos en el análisis combinado (RR = 0,97, 95% IC 0,87 a 1,07) ni en los análisis individualizados de los macrólidos, los ketólidos o las fluoroquinolonas (igualmente sin diferencias entre publicados y no publicados en estos últimos). La mortalidad fue baja, acorde con las características de la neumonía leve-moderada (1,9%), y sin diferencias entre los grupos.

Conclusión. No hay información que apoyen que los resultados clínicos son mejores con los antibióticos activos contra patógenos atípicos, comparados con los betalactámicos, en la NAC leve-moderada en adultos. En los pocos casos en los que el agente causal fue catalogado posteriormente como *Legionella* estos antibióticos fueron superiores. Los beta-lactámicos son los fármacos de elección en la NAC leve-moderada.

Bibliografía

- British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults. Thorax 2001;56(suppl 4): IV1-64.
- Mandell LA, Marrie TJ, Grossman RF, Chow AW, Hyland RH. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. Clin Infect Dis 2000;31: 383-421 Sociedad de microbiología.
- Falguera M, Gudiol F, Sabría M, Álvarez-Lerma F, Cordero E. Infecciones en el tracto respiratorio inferior. Protocolos Clínicos de la Sociedad Española de Enfermedades infecciosas y microbiología clínica.

Inhibidores de la cicloxigenasa y el riesgo cardiovascular: tiempo para la reflexión

Juni P, Nartey L, Reichenbach S, Sterchi R, Dieppe PA, Egger M. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. Lancet 2004;364: 2021-9.

Antecedentes. comercializado en el año 1999 Rofecoxib, un anti-inflamatorio no esteroide (AINE), inhibidor de los COX-2, aportaba como ventaja a los AINE tradicionales menos efectos gastrointestinales por su mecanismo de acción selectivo. Esta ventaja en su perfil de seguridad fue cuestionada tras la publicación del estudio VIGOR, el cual mostró un incremento cinco veces superior del riesgo de infarto de miocardio. Este mayor riesgo se atribuyó a un posible efecto protector del naproxeno. Está hipótesis fue esgrimida igualmente por un metanálisis posterior, financiado por Merck, el productor del rofecoxib.

Objetivo. Determinar si anteriormente a la retirada del rofecoxib, en septiembre de 2004, se disponía de información suficiente sobre los efectos adversos cardiovasculares de este fármaco.

Métodos. Revisión sistemática con metanálisis acumulativo de los ensayos clínicos aleatorios (ECA) que comparasen Rofecoxib (12,5 mg hasta 50 mg/día) con otros AINE o con placebo, y en los que se incluyera información sobre eventos cardiovasculares. También se incluyeron estudios de cohortes y de caso control sobre efectos cardiovasculares adversos y naproxeno. El infarto de miocardio fue el resultado principal estudiado.

Resultados. Se localizaron 18 ECA y 11 estudios observacionales. Cuatro de los ensayos mostraron una adecuada ocultación de secuencia de aleatorización y en ocho de ellos los eventos cardiovasculares fueron revisados de forma externa por un comité (*Adjudication committee*). Al finalizar el año 2000 (52 IAM en 20.742 pacientes) el riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM) fue de 2,30 (IC 95% de 1,22 a 4,33); un año más tarde (64 IAM en 21.432 pacientes) era de 2,24 (IC 95% 1,24 a 4,02) con (52 en el grupo rofecoxib y 12 en el grupo control). El riesgo no dependió del grupo control (placebo, AINE no naproxeno o naproxeno) ni de la duración del estudio. No se apreció incremento del riesgo de los AVC o mortalidad cardiovascular. Los estudios observacionales mostraron que el efecto cardioprotector del naproxeno fue discreto e insuficiente para explicar los hallazgos del estudio VIGOR (RR = 0,86 IC 95% 0,75 a 0,99).

Conclusión. Los datos disponibles muestran que el rofecoxib debería de haber sido retirado varios años antes de lo que se hizo.

Bibliografía

- Juni P, Reichenbach S, Egger M. COX 2 inhibitors, traditional NSAIDs, and the Heart. BMJ. 2005;330:1342-3.
- Konstant MA, Weir MR, Reicin et al. Cardiovascular thrombotic events in controlled clinical trials of rofecoxib. Circulation 2001;104:2280-88.
- La decepción de los coxibs. Butlletí groc 18; 1:1-4. http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/asp/bg_e.asp

Automanejo de la anticoagulación oral crónica como alternativa al control hospitalario

Menendez-Jandula B, Souto JC, Oliver A, Montserrat I, Quintana M, Gich I, et al. Comparing self-management of oral anticoagulant therapy with clinic management: a randomized trial. Ann Intern Med. 2005;142:1-10.

Antecedentes. El control de la anticoagulación oral es a menudo subóptimo. Estudios sobre el autocontrol por parte del paciente han mostrado

resultados prometedores aunque no han aportado información concluyente sobre las complicaciones.

Objetivo. Conocer si el automanejo domiciliario de la anticoagulación oral por medio de coagulómetros portátiles es igual de eficaz y con igual o menor número de efectos secundarios que el control hospitalario.

Métodos. Ensayo clínico randomizado, realizado en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona. Se incluyeron 737pacientes mayores de 18 años, que hubiesen recibido tratamiento anticoagulante durante un periodo mínimo de tres meses. El grupo que realizó el automanejo domiciliario (n = 368), recibió instrucciones para el uso del coagulómetro portátil semanalmente y la manera de ajustar la dosis de tratamiento. Al grupo con control hospitalario (n = 369), se les realizó un seguimiento convencional, medición mensual del INR y ajuste del tratamiento por un especialista.

Resultados. El seguimiento medio fue de 11.8 meses (rango de 0,3 a 16,9 meses). El porcentaje medio de determinaciones del INR dentro del rango diana individual fue mayor en el grupo de automanejo (58,6% vs. 55,6%; diferencia, 3,0 puntos de porcentaje [IC 95%: 0,4 a 5,4 puntos de porcentaje]). Las complicaciones mayores ocurrieron en un 7,3% de pacientes del grupo con manejo convencional y en un 2,2% en el grupo de automanejo (diferencia de riesgo, 5.1 puntos de porcentaje [IC 95%: 1,7 a 8,5 puntos de porcentaje]).

Conclusión. El automanejo de la AO por los propios pacientes, conlleva un control similar del tratamiento y del riesgo de sangrado, así como un menor número de complicaciones tales como tromboembolismo arterial o muerte, que el control hospitalario del mismo.

Bibliografía

- Heneghan C, Alonso-Coello P, Garcia JM, Perera R, Meats E, Glasziou P. Self-monitoring of oral anticoagulation: A systematic review and meta-analysis (En prensa).
- Romero A. El automanejo domiciliario de la anticoagulación oral crónica con coagulómetros portátiles como alternativa al control especializado hospitalario. Gestión Clínica y Sanitaria 2005;7(1):8.

La clasificación de la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones

GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2004;328:1490.

Los usuarios de guías de práctica clínica y otras recomendaciones necesitan saber hasta qué punto pueden confiar en ellas. Los juicios llevados a cabo mediante una metodología sistemática y explícita permiten disminuir los errores y mejorar la comunicación. La clasificación GRADE desarrolla un sistema para clasificar la calidad de las evidencias y la fuerza de las recomendaciones que pueda aplicarse a una amplia gama de intervenciones y contextos. En este artículo se presenta un resumen de este enfoque desde la perspectiva del usuario de una guía. Los juicios sobre la fuerza de una recomendación deben tener en cuenta el balance entre beneficios y riesgos, la calidad de la evidencia, la aplicación de esta evidencia en circunstancias específicas y la situación de riesgo basal. Antes de elaborar una recomendación también es importante considerar los costes (utilización de recursos). Las inconsistencias que existen entre los sistemas que clasifican la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones dificultan la evaluación crítica y la comunicación de estos juicios. El enfoque que se describe proporciona un marco para una reflexión estructurada y puede ayudar a asegurar que se realizan los juicios pertinentes, pero no elimina la necesidad de realizarlos.

El grupo de trabajo de GRADE (Grades of Recommendation Assessment, Development and Evaluation, <http://www.gradeworkinggroup.org/>) comenzó como una colaboración informal entre personas interesadas en abordar las deficiencias de los actuales sistemas de clasificación. El artículo ha sido recientemente traducido al castellano y será publicado en la revista Atención Primaria.

Bibliografía

- Grupo de trabajo GRADE. La clasificación de la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones. Atención Primaria (traducción, en prensa).
- West S, King V, Carey TS, Lohr KN, McKoy N, Sutton SF, et al. Systems to rate the strength of scientific evidence. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2002:64-88. (AHRQ publication No 02-E016.).

Validez de las variables compuestas (composite endpoints) en los ensayos clínicos

Montori VM, Permyer-Miranda G, Ferreira-Gonzalez I, Busse JW, Pacheco-Huergo V, Bryant D, et al. Validity of composite end points in clinical trials: BMJ 2005;330:594-6

Antecedentes. Las variables compuestas son aquellas engloban a otras variables. Se han introducido en los ensayos clínicos para poder obtener resultados estadísticamente significativos, ya que si no uniésemos estas variables se necesitaría un tamaño muestral y un tiempo de seguimiento que muchas veces es imposible de conseguir. Esto supone aceptar que el efecto de las variables individuales debería ser similar, lo cual no siempre se cumple.

Objetivo. Realizar una guía para que los clínicos puedan interpretar el resultado de las variables compuestas.

Evaluando las variables compuestas: Los clínicos pueden utilizar estas tres preguntas ante una variable compuesta para saber si pueden basar en ella una decisión de su práctica clínica. ¿Son igual de importantes para los pacientes las variables de manera individual? ¿Las variables utilizadas se presentan con una frecuencia similar? ¿Es el efecto de las variables individuales parecido?

Conclusión. Esta guía nos puede ayudar a diferenciar aquellas variables compuestas que son útiles de las que no lo son y así, aplicar correctamente a nuestra práctica clínica diaria los resultados de los ensayos clínicos.

Bibliografía

Freemantle N, Calvert M, Wood J, Eastaugh J, Griffin C. Composite outcomes in randomized trials: greater precision but with greater uncertainty? JAMA. 2003;289(19):2554-9. Users guide.
Montori VM, Jaeschke R, Schunemann HJ, Bhandari M, Brozek JL, Devereaux PJ, Guyatt GH. Users' guide to detecting misleading claims in clinical research reports. BMJ. 2004;329(7474):1093-6.

Consenso en las recomendaciones sobre el cribado de la osteoporosis

Menopausia y postmenopausia: Guía de práctica clínica Grupo de trabajo de menopausia y postmenopausia. Guía de práctica clínica sobre la menopausia y postmenopausia. Barcelona: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, Asociación Española para el Estudio de la Menopausia, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano; 2004.

Antecedentes. En la actualidad existen unas recomendaciones heterogéneas sobre la manera y el momento para llevar a cabo el cribado de la osteoporosis en las mujeres menopausicas y postmenopausicas.

Objetivo. Esta GPC tiene como objetivo principal elaborar unas recomendaciones basadas en la evidencia científica disponible acerca de la atención de las mujeres en la etapa de la postmenopausia.

Métodos. En la elaboración de la guía se han tenido en cuenta los elementos esenciales contemplados en los criterios del instrumento AGREE (<http://www.agreecollaboration.org/>). Los niveles de evidencia y grado de recomendación se han elaborado a partir de la clasificación del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford.

Recomendaciones. No se recomienda el cribado poblacional de la osteoporosis mediante densitometría para la prevención de fracturas (B). En las mujeres mayores de 65 años con un riesgo elevado de fractura. Se recomienda la densitometría de cribado para la prevención de fracturas (C). El intervalo entre las densitometrías de cribado debe ser superior a dos o más años. Las personas a las que se les ofrezca la densitometría de cribado deben ser informadas de los beneficios y limitaciones de la prueba, así como del beneficio relativo y los potenciales efectos adversos de las opciones de tratamiento.

Bibliografía

Alonso-Coello P, Marzo-Castillejo M, Lopez A, Isasi C, Landa J, Nishishinya A. Guía de práctica clínica sobre la menopausia y posmenopausia: evaluación del riesgo de fractura y cribado de la osteoporosis (parte 2). Atención Primaria (En prensa).
Espallargues M, Estrada MD, Parada I, García M, Rovira A. Cribado de la osteoporosis mediante densitometría por ultrasonidos frente a técnicas ionizantes por rayos X. Evaluación de la utilidad clínica y situación de uso en España. Agencia Catalana de Evaluación de Tecnología e Investigación Médicas 2004.

Tratamiento del síndrome del túnel del carpo

Ly-Pen D, Andréu JL, et al. Surgical decompression versus local steroid injection in carpal tunnel syndrome: A one-year, prospective, randomized, open, controlled clinical trial Arthritis & Rheumatism. 2005; 52(2):612-9.

Antecedentes. El síndrome del túnel del carpo (STC) es la neuropatía por atrapamiento más frecuente. Esta condición es consecuencia de la compresión del nervio mediano a su paso bajo el ligamento transversal del carpo en la muñeca. Actualmente se desconoce cual es el tratamiento óptimo de este síndrome.

Objetivo. Comparar los efectos de la inyección local con corticoides vs la descompresión quirúrgica durante un primer episodio de al menos tres meses de duración.

Métodos. Ensayo clínico aleatorio abierto de un año de duración. Las evaluaciones clínicas tuvieron lugar a los 3, 6, y 12 meses. La variable de resultado principal fue el porcentaje de muñecas que alcanzaron una mejoría mayor del 20% en la escala analógica visual para parestesias nocturnas a los tres meses de seguimiento.

Resultados. 80 muñecas fueron asignadas al grupo de cirugía y 83 al de corticoides intraarticulares. En el análisis por intención de tratar tras tres meses de seguimiento el 94% de las muñecas en el grupo de los corticoides vs. el 75% en el grupo de la cirugía alcanzaron una mejoría mayor del 20% para las parestesias nocturnas. A los 6 y 12 meses esta diferencia disminuyó hasta hacerse estadísticamente no significativa (85,5% vs 76,3% y 69,9% vs. 75% respectivamente).

Conclusión. A corto plazo los corticoides intraarticulares son superiores a la cirugía de descompresión. A un año esta diferencia desaparece mostrando ambos tratamientos una eficacia similar.

Bibliografía

Gerritsen AA, de Vet HC, Scholten RJ, Bertelsmann FW, de Krom MC, Bouter LM. Splinting vs surgery in the treatment of carpal tunnel syndrome: a randomized controlled trial. JAMA. 2002;288:1245-51.
Hui AC, Wong S, Leung CH, Tong P, Mok V, Poon D, Li-Tsang CW, Wong LK, Boet R. A randomized controlled trial of surgery vs steroid injection for carpal tunnel syndrome. Neurology. 2005;64:2074-8.
Marshall S, Tardif G, Ashworth N. Local corticosteroid injection for carpal tunnel syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2002;(4):CD001554. Review.

Actualización en psicofarmacología

J.M. Téllez Lapeira

Los psicofármacos constituyen un grupo de sustancias muy heterogéneo que desarrollan electivamente su acción sobre las actividades cerebrales. En la última década se ha constatado un espectacular incremento de su consumo, fundamentalmente a expensas de los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) y otros nuevos antidepresivos y, en menor medida, de los nuevos antipsicóticos. La introducción de estos fármacos con menos efectos adversos y posología más sencilla ha favorecido su mejor aceptación, tanto por parte de los pacientes como de los profesionales que los prescriben, incluidos los médicos de atención primaria. Esto junto con la mejora en la accesibilidad en el abordaje de los problemas de salud mental a través de los centros de salud mental y la propia red de atención primaria, de una población con un bajo nivel de tolerancia a la frustración, altamente consumista de servicios sanitarios y con tendencia a "soluciones fáciles y milagrosas" frente a los problemas personales y sociales, han determinado este crecimiento en la prescripción y el consumo de psicofármacos.

Sin embargo, existen importantes dudas sobre el impacto clínico favorable que este aumento de prescripción debería tener en resultados finales. En este contexto, seleccionamos algunas respuestas recientes a preguntas que surgen de la atención a problemas de salud mental frecuentes y relevantes en la práctica médica habitual, especialmente referidos a un uso inadecuado de algunos de los nuevos psicofármacos, en indicaciones dudosas o durante periodos no consistentemente establecidos, así como a limitaciones de uso por efectos adversos.

¿Cuáles son las recomendaciones de uso de los antidepresivos en los trastornos afectivos?, ¿Cuál es el papel de los nuevos antidepresivos?

National Institute for Clinical Excellence. Depression: management of depression in primary and secondary care. Clinical Guideline 23. London: NICE, 2004 www.nice.org.uk/pdf/CG023quickrefguide.pdf

Antecedentes. Los trastornos depresivos son los problemas de salud mental más frecuentes. En atención primaria, las estimaciones de prevalencia de depresión mayor se sitúan entre el 5 y 9%. Provocan malestar en el paciente y su entorno, deteriorando su actividad social, laboral y familiar y generando un elevado coste económico. Aunque los síntomas depresivos son apreciables en la práctica clínica, la dificultad para los profesionales de atención primaria puede ser diferenciarlos del “desánimo no patológico” secundario a acontecimientos vitales estresantes con los que nos enfrentamos en nuestra vida diaria. Existen herramientas diagnósticas que nos permiten no solo identificar lo patológico sino etiquetarlo adecuadamente¹. Los profesionales de atención primaria estamos jugando un papel protagonista en su abordaje en los últimos años, paralelo a la introducción de los nuevos antidepresivos, parece que tan efectivos como los antiguos pero con mejor perfil de efectos adversos. Todo ello bajo el auspicio de líderes en psiquiatría y la industria farmacéutica. Para disminuir variabilidad y mejorar la calidad de manejo se han publicado diversas guías clínicas basadas en la evidencia, evaluamos a continuación una reciente (diciembre 2004), patrocinada y desarrollada por el prestigioso The National Institute for Clinical Excellence (NICE) ingles, con recomendaciones no exentas de polémica.

Objetivos. Evaluar el papel de los agentes farmacológicos, las intervenciones psicoterapéuticas y los diferentes niveles asistenciales en el tratamiento y abordaje de la depresión. Integrar las mejores prácticas en el cuidado del paciente depresivo a lo largo de todas las fases de la enfermedad (inicio del tratamiento, seguimiento y recuperación). Todo ello considerando los aspectos económicos de los tratamientos.

Método. Origen de los datos: búsquedas en bases de datos Embase, PsycINFO, Cochrane Library, CINAHL, web of Science(1995-2002) y Medline (1995-2003). Revisaron la lista de referencias de los estudios seleccionados y contactaron con autores y con expertos para identificar ensayos adicionales. **Selección y valoración de los estudios:** se seleccionaron revisiones sistemáticas, metaanálisis y ensayos clínicos aleatorizados que respondía a las cuestiones planteadas en los objetivos de la guía, que comparan intervenciones farmacológicas o psicoterapéuticas con placebo u otras intervenciones. Incluyen pacientes de 18 o mas años, con diagnóstico depresivo según criterios CIE-10, estratificado en leve (4 síntomas), moderada (5-6 síntomas), severa (7 o mas síntomas). Excluyen otros diagnósticos como trastorno bipolar, distimia o depresión postparto. Fue evaluada la calidad de los estudios por dos revisores de forma de independiente, mediante criterios estandarizados. **Variables resultado:** tasas de remisión por escalas de depresión habituales en estudios y práctica clínica. Cuando fue posible en metaanálisis se realizó síntesis de datos, con la representación gráfica, cálculo de RR e intervalo de confianza 95% y NNT. **Métodos para formular recomendaciones:** se considera en primer lugar las diferencias estadísticas entre los grupos; la significación clínica (ventajas probables para los pacientes) se fija a partir de un punto de corte de la diferencia, determinando el tamaño del efecto considerado, su intervalo de confianza permite estratificar la fuerza de la evidencia. Establecen los grados de recomendación del siguiente modo: A= basada en nivel I de evidencia (de metaanálisis o de al menos 1 ECA); B= basada en nivel II o III de evidencia (estudios de calidad pero no ECA o resultados extrapolados del nivel I de evidencia); C= basada en nivel IV de evidencia (expertos, opiniones, experiencia).

Resultados. Nos centramos en las recomendaciones indicadas para el tratamiento de la depresión en atención primaria. En depresiones leves y moderadas considerar tratamiento psicoterapéutico específico (terapia por resolución de problemas, terapia cognitivo-conductual breve y counselling) (B). Los antidepresivos no son recomendados como tratamiento inicial de la depresión leve, por ratio beneficio/ riesgo pobre (B), considerarlos si persisten síntomas, se asocian problemas médicos o psicológicos (C). En depresiones moderadas y severas ofrecer tratamiento antidepresivo antes de intervenciones psicológicas (B). En pacientes con riesgo de suicidio, sobre todo menores de 30 años, revisar con frecuencia (C), si el riesgo es elevado prescribir una limitada cantidad de antidepresivo (C). Vigilar signos de acatisia, ideas suicidas e incrementos de ansiedad y agitación sobre todo en fases iniciales del tratamiento con ISRS (C). En pacientes con episodio depresivo moderado/severo mantener el trata-

miento 6 meses tras la remisión (A). La elección del antidepresivo: recomiendan ISRS por ser tan efectivos como los ADT, pero con menos riesgo de efectos adversos (A). Recomiendan especialmente fluoxetina o citalopram por menores tasas de abandonos (C). La prescripción de otros fármacos, antidepresivos o combinación de estos, aconsejan sea realizada por un especialista en salud mental o médico de familia experto (C). La guía continua estableciendo recomendaciones sobre el modo de reducción y suspensión del antidepresivo, uso en pacientes de especiales características, actitud ante la falta de respuesta al tratamiento inicial, uso de tratamientos psicológicos, manejo de la depresión crónica (combinación de terapia cognitivo-conductual mas antidepresivos [A]) y por último recomendaciones para especialistas en salud mental sobre el manejo de la depresión resistente, recurrente, prevención de recaídas (continuar con antidepresivos durante dos años en pacientes que tengan 2 o mas episodios en el pasado reciente y con alteraciones significativas funcionales durante los episodios [B]), depresión psicótica, depresión atípica y tratamiento de pacientes depresivos ingresados.

Conflicto de intereses. The National Institute for Clinical Excellence (NICE) es una institución de prestigio e independiente del Reino Unido. Su objetivo es abordar problemas de la salud pública con impacto importante y favorecer la calidad y disminución de variabilidad en su abordaje.

Comentario. La elaboración, el diseño, la presentación y la metodología de la guía que analizamos muestra un buen proceso de realización. Destacan la claridad de los objetivos planteados, la participación multidisciplinar (incluido pacientes) del grupo de trabajo, el diseño de estrategias para su implementación, la aplicabilidad en atención primaria y el rigor metodológico utilizado en su elaboración, entre otros. Sin embargo, existen algunos aspectos que pueden limitar su validez. Problemas derivados de las categorías diagnósticas de depresión basadas en definiciones de CIE-10: suave, moderada y severa, que determina que la decisión de utilizar antidepresivos de acuerdo a las recomendaciones se basen en criterios inciertos, tales como son el número de síntomas. La medición de resultados finales se sustenta en las tasas de remisión dadas por puntuaciones de las escalas, otras medidas como calidad de vida o capacidad funcional no fue posible determinar por falta de datos. También plantean limitaciones metodológicas la categorización de datos cuantitativos procedentes de las puntuaciones de las escalas, con variabilidad según los ensayos, y cuyo punto de corte marca la remisión o no (dificultad para valorar su significación clínica).

Pero, quizás el elemento de controversia y la debilidad fundamental de esta guía radique en sus resultados. Sorprende la poca evidencia encontrada que sustentan las recomendaciones. Precisamente en la depresión leve-moderada, la más frecuente en atención primaria no existe evidencia que recomiende el uso inicial de antidepresivos, lo que viene a confirmar la posible inadecuación de prescripción en nuestro medio. Por el contrario, y aquí tenemos que hacer varias valoraciones, en las depresiones moderadas-severas se recomiendan de inicio los antidepresivos ISRS. Simultáneamente a los meses de publicación de esta guía -finales de 2004- y a lo largo del presente año, se han publicado datos consistentes que ponen en entredicho estas recomendaciones. Destacan dos metaanálisis, en el primero de ellos con datos aportados por la industria farmacéutica a la Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency² (477 ECA: 156 ECA con sertralina, 9 con citalopram, y resto ECA con otros ISRS, n = 40.000) no es posible excluir un incremento de riesgo de suicidio en pacientes adultos usuarios de ISRS y recomiendan advertir del riesgo y monitorizar a los pacientes en las fases iniciales del tratamiento. El segundo metaanálisis (702 ECA, n = 87.650, comparan 410 ECA ISRS vs placebo, 220 ISRS vs ADT y 159 ISRS vs otras terapias activas distintas) documentan asociación entre incremento de intentos de suicidio y de suicidios consumados y uso de ISRS.

Respecto a la efectividad y perfil de efectos secundarios entre ISRS y ADT, señalaremos que existe meta-análisis⁴ en el ámbito de la atención primaria que los compara y que confirma similar eficacia y mejor tolerancia de los ISRS, pero esta afirmación como señalan los propios autores del estudio se debilita si consideramos la calidad de los ECA incluidos: pequeños, de corta duración, usando como ADT amitriptilina e imipramina que presentan mas secundarios, y la mayoría financiados por la industria farmacéutica. Además parece demostrado⁵ que dosis bajas de ADT son también útiles en el tratamiento con disminución de efectos adversos y de abandonos, tanto en atención primaria como en el segundo nivel.

Por tanto, todos estos datos cuestionan la parte más aparentemente consistente de la guía, y nos plantean dudas razonables que nos deben llevar

a ser cautos y prudentes en la prescripción de los ISRS como antidepresivos de primera línea, al menos hasta que aparezcan nuevas evidencias que despejen el camino a seguir.

Bibliografía

1. Williams JJ. Is this patient clinically depressed? JAMA. 2002;287:1160-70.
2. Gunnell D, Saperia J, Ashby D. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and suicide in adults: meta-analysis of drug company data from placebo controlled, randomised controlled trials submitted to the MHRA's safety review. BMJ. 2005;330:385-8.
3. Fergusson D, Doucette S, Cranley Glass K, Shapiro S, Healy D, Hebert P, et al. Association between suicide attempts and selective serotonin reuptake inhibitors: systematic review of randomised controlled trials. BMJ. 2005;330:396-9.
4. MacGillivray S, Arroll B, Hatcher S, Ogston S, Reid I, Sullivan F, et al. Efficacy and tolerability of selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants in depression treated in primary.
5. Furukawa TA, McGuire H, Barbui C. Meta-analysis of effects and side effects of low dosage tricyclic antidepressants in depression: systematic review. BMJ. 2002;325:991-5.

Un viejo fármaco, el litio. ¿Sigue siendo efectivo y aceptable en el tratamiento de mantenimiento de los trastornos recurrentes del estado de ánimo?

A) Burgess S, Geddes J, Hawton K, Townsend E, Jamison K, Goodwin G. Litio para el tratamiento de mantenimiento de los trastornos del estado de ánimo (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible a: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.). Fecha de la evidencia más reciente: 25 de mayo de 2004.

Antecedentes. Los trastornos del estado del ánimo presentan una alta prevalencia, son motivo frecuente de consulta y tiene un gran impacto en los pacientes, su entorno y el propio sistema sanitario. Incluyen el trastorno bipolar, con episodios de depresión y manía, y el trastorno unipolar con episodios solo depresivos. Ambos tienen una tendencia marcada a ser recurrentes. En este contexto, el tratamiento de mantenimiento dirigido a prevenir las recaídas tiene una importancia fundamental para su control. El litio se ha utilizado ampliamente con este objetivo, sin embargo ha sido cuestionado en los últimos años por falta de efectividad a largo plazo y problemas de aceptabilidad por sus efectos adversos y especialmente con la introducción de otros fármacos como los anticonvulsivos en el tratamiento del trastorno bipolar o los antidepresivos en el unipolar.

Objetivos. La revisión que analizamos tiene como objetivos: determinar la eficacia del tratamiento con litio en la prevención de recaídas en los trastornos recurrentes del estado de ánimo, su aceptabilidad y efectos secundarios, y valorar su efecto sobre la incidencia de suicidio en estos pacientes.

Métodos. Origen de los datos: registro especializado de Ensayos Controlados Cochrane Depresión, Ansiedad y Neurosis y en su registro "central" listas de referencias de estudios identificados, libros de texto, contacto con autores y compañías farmacéuticas para identificar entre otros, ensayos no publicados. La fecha de modificación más reciente 25 mayo 2004, aunque el autor no facilita información exhaustiva de los nuevos estudios localizados en el periodo 2000-2004. **Selección y valoración de los estudios:** revisión sistemática con metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados que compararan el litio con placebo en pacientes con diagnóstico de trastorno del estado de ánimo (trastorno bipolar, unipolar o no especificado, diagnósticos mixtos que incluyen algunos ensayos con individuos con diagnóstico de trastornos esquizoafectivos y distimia que no fueron excluidos del análisis) y con el objetivo de tratamiento de mantenimiento preventivo. Se excluyeron estudios de interrupción (aquellos en los participantes habían estado estables con litio, antes de asignarse al tratamiento continuo con litio o la sustitución por placebo). Se evaluó la calidad de los estudios por dos revisores y de forma de independiente, mediante criterios Cochrane y escala Jadad. Los datos se analizaron para todos los diagnósticos y para el trastorno bipolar y unipolar por separado. **Variables resultado:** recaídas (ingreso hospital, inicio de tratamiento adicional para el trastorno del estado de ánimo y recaída definida por los autores de los estudios), efectos secundarios, mortalidad, mortalidad por suicidio e intentos de suicidio, tasa global de abandono.

Resultados. Cumplieron los criterios de selección 9 ensayos (825 participantes asignados al azar a litio o placebo). El litio resultó más efectivo que placebo para prevenir recaídas en los trastornos del estado de ánimo (ver tabla 1). El efecto más consistente se objetiva en el trastorno bipolar, el

litio comparado con placebo disminuye en 41% el riesgo de recaídas hasta en 2 años de seguimiento (3 ECA, 412 personas incluidas; 36% de recaídas vs 61%; RR 0,59 IC95% 0,48 a 0,73). En el trastorno unipolar existía tendencia a favor del litio, pero sin resultados significativos. Se observó heterogeneidad entre los estudios en todos los grupos de pacientes, aunque presentaron una tendencia similar respecto a la dirección del efecto del litio. No se encuentran diferencias significativas en el número de personas con trastorno bipolar o unipolar que se suicidaron (4 ECA, 0/186 [0%] vs 2/189 [1%]; RR 0,32 IC95% 0,03 a 2,98), explicable por el escaso poder estadístico para detectar diferencias. El análisis de las tasas de abandono muestra que los participantes abandonaron más a menudo el tratamiento con placebo que con litio (6 ECA, 646 individuos; 38% de abandonos con litio frente a 61% placebo; RR 0,63 IC95% 0,54 a 0,75), este resultado no fue consistente entre los estudios. Sin embargo, los efectos secundarios fueron más frecuentes en los participantes tratados con litio (4 ECA, 458 participantes; 69% de efectos secundarios en tratados con litio vs 50% con placebo; RR 1,38 IC95% 1,18 a 1,61).

Conclusiones. El litio es un tratamiento de mantenimiento eficaz para el trastorno bipolar. En el trastorno unipolar, las pruebas de eficacia son menos consistentes. No existen pruebas a partir de esta revisión de que el litio posea en ningún sentido efecto sobre el suicidio o su riesgo en estos pacientes.

Conflicto de intereses. Dos de los autores han realizado colaboraciones con Solvay Pharmaceuticals, un fabricante de litio.

Comentario. Los hallazgos de esta revisión sistemática vienen a confirmar los encontrados en una revisión previa¹ sobre la efectividad del litio para reducir de modo significativo el riesgo de recidiva en pacientes con trastorno bipolar en tratamiento de mantenimiento a largo plazo, de hasta 4 años de seguimiento, reducción que se sitúa entorno al 40-50%. Por el contrario, los datos sobre la eficacia de su uso en el tratamiento preventivo de recurrencia en depresión unipolar son débilmente consistentes, el subgrupo que termino analizándose era pequeño (n = 196) lo que limitaba la posibilidad de encontrar diferencias. Lo mismo sucede con la evaluación del posible efecto del litio sobre el riesgo de suicidio, los escasos números absolutos de muertes y suicidios, y la ausencia de datos de conductas suicidas no mortales no permiten establecer conclusiones. En este sentido si existe una revisión² que encuentra que las personas con trastorno bipolar y unipolar tratadas con litio muestra tasas de suicidio más bajas comparadas con los tratados con placebo (RR 8,85 IC95% 4,12 a 19,1).

Diversos ECA publicados han venido a demostrar que otras alternativas como los anticonvulsivos son como mucho tan eficaces como el litio en el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar, pero no más: la carbamacepina no presenta diferencias respecto al litio en el número de pacientes con recidivas tras 1 a 3 años de seguimiento. No existen ECA que compare carbamacepina y placebo. Lamotrigina ha demostrado de modo significativo disminuir recidivas de episodios depresivos. Sin diferencias con litio. Valproato reduce recaídas (1 ECA) comparado con placebo durante 12 meses de tratamiento. Sin diferencias con litio. Los antidepresivos no han demostrado efectividad (1 revisión sistemática) suficiente de prevención de recaídas en el trastorno bipolar.

Sin embargo, existen problemas metodológicos que limitan los hallazgos y su aplicabilidad. El número de participantes en los estudios es pequeño (835 sujetos), y los estudios incluidos presentan deficiencias metodológicas que afecta a su calidad. El número moderado de participantes no permitió realizar análisis de subgrupos que respondiera a cuestiones como la influencia en el tratamiento preventivo de determinadas variables, por ejemplo el tiempo de evolución o gravedad del trastorno. Se encontró heterogeneidad cuantitativa considerable entre los estudios, aunque no cualitativa, ningún estudio halló que el litio fuera menos eficaz que el placebo. Un problema también de variabilidad es el que determina las clasificaciones en psiquiatría y su cambio a lo largo de los años. Las clasificaciones previas distinguían menos el trastorno bipolar del unipolar incluso no usaban herramientas de diagnóstico estandarizadas, por ello los autores incluyeron el análisis de grupos mixtos de pacientes con trastorno del ánimo pese a su limitado uso clínico. Así mismo, resulta difícil delimitar cuando termina el tratamiento agudo y empieza el de mantenimiento (sobre todo si se tiene en cuenta que el litio se utiliza en la fase maniaca aguda y como coadyuvante del tratamiento antidepresivo). Así en el periodo previo a la distribución de los pacientes en los grupos al interrumpir bruscamente el tratamiento con litio en los pacientes que lo toman, se puede producir el denominado efecto de interrupción por el que se precipita una recaída temprana, especialmente maniaca (Suppes 1991; Goodwin 1994). Este efecto producirá previsiblemente un número mayor de re-

caídas en los grupos tratados con placebo con lo que se magnifica las diferencias de efectividad del tratamiento. Aunque los autores excluyen los ensayos que incluyen pacientes con interrupciones bruscas de litio, reconocen que con los datos disponibles no pueden asegurar con certeza absoluta que todos los estudios seleccionados estuvieran libres de la posibilidad de este sesgo importante. Otro aspecto fundamental a considerar desde el punto de vista de la validez interna, es que el análisis de tipo de intención de tratar no fue posible sobre la base de los datos disponibles por información inadecuada. Sin embargo más participantes abandonaron los grupos placebo que intervención, lo que puede acabar produciendo el efecto de sesgar los resultados a favor del placebo. También en relación con la validez interna destacamos que dos de los estudios más grandes incluidos fueron simple ciego, obviamente fuente de sesgo potencial. Por último respecto a la aplicabilidad, los pacientes tuvieron un origen de reclutamiento heterogéneo hospitalario por ingreso, o ambulatorio, y con diferente situación previa de gravedad del trastorno, evitando la limitación que hubiese determinado un origen exclusivamente hospitalario. Quedan por tanto, preguntas que responder y datos más consistentes que confirmen estos resultados. Son necesarios nuevos ECA amplios y con un mayor rigor metodológico que nos ayuden a resolver estas dudas.

Bibliografía

- Davis JM, Janicak PG, Hogan DM. Mood stabilizers in the prevention of recurrent affective disorders: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand.* 1999;100:406-17.
- Tondo L, Hennen J, Baldessarini RJ. Lower suicide risk with long-term lithium treatment in major recurrent illness: a meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scand.* 2001;104:163-72.

B) Geddes JR, Burgess S, Hawton K, et al. Long-term lithium therapy for bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry* 2004;161:217-222.

Antecedentes. Los mismos autores de la revisión sistemática anteriormente analizada, reevalúan su trabajo con una nueva revisión sistemática con metaanálisis, que a continuación valoramos, centrando su estudio en la efectividad del litio como tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar. Éste se caracteriza por marcados cambios anímicos, entre la manía y la depresión bipolar, no causados por fármacos o trastornos físicos conocidos, y que originan alteraciones significativas de la personalidad o de adaptación personal o social. Diferenciamos el trastorno bipolar tipo I en el que existen episodios de depresión intercalados con episodios de manía o mixtos, y el trastorno bipolar tipo II, en el que la depresión está intercalada con episodios menos graves de manía y que no llegan a provocar disfunción o incapacidad (hipomanía). Por tanto, se trata de un trastorno recidivante e incapacitante, que afecta especialmente entre los 15 y 45 años. El objetivo del tratamiento será aliviar los síntomas, optimizar las funciones sociales y la calidad de vida y prevenir las recaídas, con la mayor aceptabilidad posible del tratamiento. Hasta ahora existen pruebas de la efectividad del tratamiento de mantenimiento con litio en la prevención de recaídas pero con efectos secundarios y con limitaciones metodológicas en los estudios realizados.

Objetivos. Determinar la efectividad y aceptabilidad del litio para la prevención de recaídas en el trastorno bipolar.

Métodos. Origen de los datos: registros de la base de datos de The Cochrane Collaboration, listados de referencias de los estudios, libros de texto, revistas relevantes y abstracts de congresos. Se contactó con los autores, otros expertos y compañías farmacéuticas. **Selección y valoración de los estudios:** revisión sistemática con metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, seleccionados que compararan el tratamiento de mantenimiento de litio con placebo, con al menos 3 meses de seguimiento, en pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar. Excluyen los estudios que presentan grupos de pacientes con antecedente de interrupción brusca de litio o los que incluyen pacientes con diagnóstico de trastorno unipolar o mixto. Evaluaron la calidad de los estudios, incluidos la presencia de asignación al azar / ocultamiento de la asignación y enmascaramiento. **Variables resultado:** tasas de recaída total, por episodios maníacos y por episodios depresivos; determinación del riesgo específico de efectos adversos y tasa global de abandonos.

Resultados. Cumplen los criterios de inclusión 5 ECA (n = 770) con seguimiento que va de 11 meses a 4 años. El metaanálisis demostró que de modo global, el litio fue significativamente más efectivo en la prevención de las recaídas que el placebo, con una reducción del riesgo relativo del 35% (40% de recaídas con litio vs 60% con placebo; RR 0,65 IC95% 0,50

a 0,84). Respecto a los episodios maníacos el litio fue más efectivo que el placebo en su prevención, reducción de riesgo relativo de recaídas por episodios maníacos del 38% (recaídas de episodios maníacos con litio 14% vs 24% con placebo; RR 0,62 IC95% 0,40 a 0,95). En cambio no encontraron diferencias significativas entre los grupos en las tasas de recaídas por episodios depresivos (RR 0,72 IC95% 0,49 a 1,07). Existe un error en el artículo original en uno de los estudios en el que la tasa de recaídas por episodios depresivos en el grupo placebo es del 30% en lugar del 32% (RR 0,85 IC95% 0,66 a 1,11), como vemos estos cambios no modifica las conclusiones. Las tasas de abandono fueron más bajas con litio (RR 0,86 IC95% 0,80 a 0,93). En cuanto a los efectos adversos los más frecuentes se produjeron con el litio destacando la somnolencia, náuseas y diarrea.

Conclusiones. El litio reduce el riesgo de recaídas en el trastorno bipolar. Este metaanálisis demuestra una reducción significativa de las recaídas en los pacientes con trastorno bipolar tratados a largo plazo con litio. Este efecto preventivo es consistente para los episodios maníacos y más dudosos para los episodios depresivos.

Comentario. El litio ha sido un clásico como fármaco estabilizador del humor, hace más de 50 años que se utiliza. Sin embargo, es recientemente cuando surgen estudios que prueban su efectividad con rigor metodológico. Esto se explica, entre otras razones por su precio barato, que determina el escaso interés de la industria farmacéutica por el litio y su orientación, con nuevos ensayos en los últimos años de efectividad, hacia determinados anticonvulsivos y algunos nuevos neurolepticos, parece obvio^{1,2}. En el primero de estos estudios, se compara Lamotrigina con litio y placebo, 15 empresas farmacéuticas lo cofinancian, las conclusiones del ensayo son que la lamotrigina y litio son mejor que placebo para prevenir recaídas en el trastorno bipolar tipo I, lamotrigina no es superior al litio. Existe un dato llamativo, el criterio de inclusión a los grupos exige la estabilización previa de los pacientes con lamotrigina con o sin otros psicofármacos, se excluyen previamente por tanto a los pacientes que no toleraron o rechazaron el fármaco (diseño "enriquecido"). En el segundo ensayo, publicado este año se compara la olanzapina con litio en el tratamiento de prevención del trastorno bipolar, con seguimiento de 1 año, no se objetiva y también con financiación de la industria farmacéutica. No se encuentra diferencias totales de recaídas entre ambos, las recaídas por episodios maníacos y mixtos como resultados secundarios se sugieren a favor de la olanzapina todo ello con diferencias pequeñas pero significativas y la prevención de episodios depresivos comparables en ambos fármacos.

El metaanálisis que evaluamos mejora el rigor metodológico de los previamente publicados, incluido el anteriormente analizado por nosotros. Incluye ensayos de mayor calidad y con menos deficiencias que afecten a su validez interna, dando por tanto más consistencia a sus conclusiones: el litio como tratamiento de mantenimiento a largo plazo en el trastorno bipolar reduce las recaídas, especialmente de los episodios maníacos, sigue siendo actualmente útil, con menos evidencia sobre las recaídas de los episodios depresivos. En estos casos, se pueden plantear alternativas como los anticonvulsivos, o asociar otro u otros estabilizadores del humor. La efectividad y aceptabilidad del tratamiento combinado de eutimizantes para la prevención de recaídas por episodios depresivos en el trastorno bipolar no está establecida, pero es una línea de investigación que puede permitir mejor la capacidad preventiva sobre estos trastornos.

Bibliografía

- Calabrese JR, Bowden CL, Sachs G, et al. A placebo controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry.* 2003;64:1013-24.
- Tohen M, Greil W, Calabrese JR et al. Olanzapine versus lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder: a 12-month randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Am J Psychiatry.* 2005;162:1281-90.

¿En pacientes con alteraciones psicológicas y conductuales asociadas a la demencia, los neurolepticos y otros psicofármacos son efectivos y seguros? ¿Qué lugar ocupan los nuevos antipsicóticos?

A) Lee PE, Gill SS, Freedman M, Bronskill SE, Hillmer MP, Rochon PA. Atypical antipsychotic drugs in the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia: systematic review *BMJ*, doi:10.1136/bmj.38125.465579.55 (published 11 June 2004).

Antecedentes. Los síntomas conductuales y psicológicos asociados a las demencias (SCPD) son frecuentes y difíciles de manejar, constituyen la principal causa de institucionalización en estos pacientes. Su prevalencia

varía entre el 10 y el 90% con una media estimada del 50%. Los SCPD tienen un elevado impacto en la calidad de vida del paciente y su familia, así como en su coste social. Incluyen síntomas provocados por alteraciones de la percepción, del contenido del pensamiento, del estado de ánimo o de la conducta.

Síntomas Conductuales: Agresión (patear, pegar, morder, lastimar, gritar, insultar) agitación, vagabundeo, desinhibición sexual, preguntas incesantes, actividades de control.

Síntomas Psicológicos: Delirios, suspicacia, alucinaciones, ansiedad, depresión, insomnio, falsos reconocimientos, apatía.

En el abordaje de estos síntomas se indican y utilizan medidas no farmacológicas y fármacos. Entre estos los neurolépticos típicos han sido los más prescritos, aunque su efectividad demostrada es modesta y presentan frecuentes efectos secundarios. En los últimos años se han introducido con fuerza lo nuevos antipsicóticos, algunos de los cuáles parecían presentar un mejor perfil de efectividad y seguridad en estos pacientes. Sin embargo, datos recientes han puesto de manifiesto graves efectos adversos que han cuestionado y limitado su uso.

Objetivos. Clarificar el papel que ocupa el uso de los antipsicóticos atípicos, en cuanto efectividad y seguridad, en el tratamiento de los síntomas conductuales y psicológicos asociados a las demencias.

Métodos. Origen de los datos: las bases de datos utilizadas son Medline (1966-septiembre 2003), Embase (1980-septiembre 2003) y los registros de la Cochrane Library (issue 1, 2003). Revisaron la lista de referencias de los estudios seleccionados y contactaron con expertos para identificar ensayos adicionales. **Selección y valoración de los estudios:** revisión sistemática de ensayos controlados aleatorizados, doble ciego que evaluaron los antipsicóticos atípicos disponibles y usados para el tratamiento de los SCPD (risperidona, olanzapina, quetiapina y clozapina), en Canadá, Reino Unido y Estados Unidos. Aunque existen otros antipsicóticos atípicos disponibles en estos países, los autores no localizaron ECA que revisaran estos fármacos. La evaluación de la calidad de los estudios fue realizada por dos revisores de forma independiente y mediante criterios estandarizados.

Variables resultado. La eficacia del tratamiento se midió con escalas habitualmente utilizadas para la valoración de los SCPD: la BEHAVE-AD (Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease Score), CMAI (Cohen-Mansfield Agitation Inventory) o NPI-NH (Neuropsychiatric Inventory-Nursing Home versión), o combinación de ellas. Se comparan las puntuaciones medias ponderadas obtenidas en las escalas usadas en los diferentes ensayos incluidos en la revisión. Los efectos adversos se registraron, utilizando para los síntomas extrapiramidales las escalas Extrapyramidal Symptom Rating y la Simpson-Angus.

Resultados. Se incluyen por cumplir los criterios de calidad exigidos 5 ECA (1.570 participantes). Corresponden a 4 ECA que evalúan a risperidona y 1 ECA a olanzapina. No se encontraron estudios que evaluarán el uso de clozapina ni quetiapina. El 96% de los participantes estaban ingresados en instituciones, la edad media fue de 82,3 años y diagnóstico de Enfermedad de Alzheimer lo presentaban el 76,3%. El seguimiento de los ECA se situaba entre 6 y 12 semanas. Los resultados de esta revisión indican que el tratamiento con los antipsicóticos atípicos fue superior a placebo en tres de los cinco ECA (dos ECA con risperidona y uno con olanzapina). En dos de los ECA en los que se comparaba risperidona con haloperidol no se encontraron diferencias en las medidas de eficacia según las puntuaciones de las escalas utilizadas. Los efectos adversos fueron frecuentes con todos los antipsicóticos, los más comunes fueron los efectos extrapiramidales, somnolencia y alteraciones de la marcha. Destaca la detección en uno de los ECA evaluados¹, un aumento del riesgo de accidentes cerebrovasculares y de mortalidad por esta causa en el grupo de participantes que recibían risperidona.

Conclusiones. Es limitada la evidencia que apoya la percepción del mejor perfil de eficacia y efectos adversos de los antipsicóticos atípicos en el tratamiento de los SCPD. Así mismo, es necesario clarificar los datos referidos a los efectos adversos potenciales asociados a estos fármacos antes de recomendar su uso sistemático en el abordaje de los SCPD.

Conflicto de intereses. Los 5 ECA seleccionados estaban financiados por la industria farmacéutica. Unode los autores de la revisión ha colaborado con varias empresas farmacéuticas.

Comentario. En los últimos años hemos vivido un incremento espectacular de la prescripción de neurolépticos atípicos para el tratamiento de los síntomas conductuales y psicológicos asociados a las demencias. Sorprende especialmente, si se considera la poca evidencia que sustenta esta indicación, son pocos y limitados los ECA que evalúan su uso en los

SCPD. La presente revisión viene a acentuar estas dudas. Sus conclusiones sobre el discreto mejor perfil de eficacia de los antipsicóticos atípicos tienen poca consistencia. Los estudios seleccionados son en general pequeños, con escaso periodo de seguimiento, las medidas de resultados son limitadas con variabilidad en las escalas y en las puntuaciones representativas de respuesta clínica significativa, entre los diferentes estudios, lo que dificulta y limita las comparaciones. En 3 de los 5 ECA se desconoce el método de aleatorización con ocultamiento incierto de la asignación, lo que puede afectar a su validez interna.

Una de las características que ha favorecido el uso de los antipsicóticos ha sido el mejor perfil de efectos adversos frente a los neurolépticos clásicos. Sin embargo datos recientes que incluyen a uno de los ECA de esta revisión alertan sobre el aumento de incidencia de accidentes cerebrovasculares en los grupos tratados con risperidona y de mortalidad por esta causa en los tratados con olanzapina comparado con placebo y en el tratamiento de los síntomas conductuales y psicológicos asociados a la demencia^{1,2}. Estos hallazgos han determinado, también en nuestro país, que los Comités de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano de las Agencias de Medicamentos determinen la suspensión de olanzapina para el tratamiento de los SCPD y la limitación de prescripción de risperidona. Ambos comités trabajan con la información disponible en la bibliografía publicada, pero también con la información procedente de la compañías farmacéuticas sobre ensayos clínicos, estudios observacionales y notificación espontánea de reacciones adversas (a las que se les pide un informe sobre el balance beneficio/riesgo del medicamento). Este segundo caso es de olanzapina y risperidona ya que la mayoría de los ensayos no estaban publicados y menos aún un metaanálisis que realizaron para analizar el riesgo en los ensayos clínicos.

Por tanto, la aplicabilidad de estos resultados queda claramente limitada por la poca consistencia de eficacia demostrada por los antipsicóticos en el tratamiento de los SCPD, el ámbito muy selectivo de los participantes en los estudios (96 % ingresados en instituciones o residencias) y el riesgo de efectos adversos cerebrovasculares graves que parecen presentar algunos de estos fármacos.

Bibliografía

1. Brodaty H, Ames D, Snowden J, Woodward M, Kirwan J, Clarnette R, et al. A randomised placebo controlled trial of risperidone for the treatment of aggression, agitation, and psychosis in dementia. *J Clin Psychiatry*. 2003;64:134-43.
2. De Deyn PP, et al. Olanzapine versus placebo in the treatment of psychosis with or without associated behavioural disturbances in patients with Alzheimer's disease. *Int Geriatr Psychiatry*. 2004;19:115-26.

B) Sink KM, Holden KF, Yaffe K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence. *JAMA* 2005;293:596-608.

Antecedentes. Se ha señalado reiteradamente el elevado incremento en la prescripción de antipsicóticos atípicos para el tratamiento de los síntomas conductuales y psicológicos asociados a las demencias (SCPD) sin evidencias suficientemente consistentes que lo avalen. Otros fármacos se han utilizado y se utilizan para el complejo a bordaje de estos pacientes y su variedad de síntomas, incluidos los antipsicóticos clásicos, anticonvulsiantes, antidepresivos, ansiolíticos y anticolinesterásicos entre otros. Los SCPD acaban provocando en muchos casos, ingresos hospitalarios o en residencias y afecta de manera importante a la calidad de vida de los pacientes y sus cuidadores, contar con intervenciones farmacológicas y no farmacológicas realmente efectivas y seguras constituirán un instrumento fundamental para el abordaje de estos pacientes.

Objetivos. Evaluar la eficacia y seguridad de los fármacos usados en el tratamiento de pacientes con síntomas conductuales y psicológicos asociados a las demencias.

Métodos. Origen de los datos: artículos en inglés de Medline (1966-julio 2004), los registros de la Cochrane Database of Systematic Reviews, y búsqueda manual de listado de referencias para identificar ensayos adicionales. **Selección y valoración de los estudios:** revisión sistemática de ensayos controlados aleatorizados, doble ciego o metaanálisis que evaluarán entre sus resultados a algún fármaco usado como tratamiento de los síntomas neuropsiquiátricos en pacientes con demencia. Se excluyeron ensayos que midieran solo resultados de depresión. La evaluación de la calidad de los estudios fue realizada por dos revisores de forma independiente y mediante criterios estandarizados. **Variables resultado:** la eficacia del tratamiento mediante puntuaciones medias ob-

tenidas en las escalas habitualmente utilizadas para medir los síntomas neuropsiquiátricos, determinación de su significación estadística y clínica si era posible.

Resultados. En total cumplen criterios 29 estudios. Para la evaluación de los antipsicóticos típicos se incluyeron 2 metaanálisis y 2 ECA ($n = 1273$), el seguimiento del estudio vario de 17 días a 16 semanas, la mayoría de participantes no comunitarios: no existe evidencia de que estos fármacos sean útiles en el tratamiento de los SCPD, solo haloperidol frente a placebo presentó evidencia de beneficio en pacientes con síntomas de agresividad severa a dosis de 1,2 a 3,5 mg/día, no está claro si este beneficio compensa sus efectos adversos, particularmente extrapiramidales y sedativos. 6 ECA ($n = 2261$) con evaluación de antipsicóticos atípicos (3 ECA risperidona y 3 olanzapina), el seguimiento fue de 24 horas a 12 semanas, todos los participantes son del ámbito institucional, generalmente residencias: los resultados indican una modesta pero significativa eficacia de olanzapina y risperidona frente a placebo, con mínimos efectos adversos a dosis bajas, sin embargo ambos presentan asociados un incremento del riesgo de ictus. Este beneficio no es uniforme, en dos ECA no es significativo, uno con poca significación clínica y en 3 con probable significación clínica de las diferencias obtenidas. No se encontraron ensayos que compararán neurolepticos entre sí. 5 ECA de antidepresivos cumplieron los criterios ($n = 429$), seguimiento de 17 días a 12 semanas, se evaluó fluoxetina, trazodona, citalopram, y 2 ECA sertralina, todos frente a placebo: ausencia de eficacia para el tratamiento de los síntomas neuropsiquiátricos distinto a depresión, excepto un ECA con citalopram. Respecto a los estabilizadores del humor evaluados corresponden a 3 ECA ($n = 342$) de valproato que no muestran efectividad y 2 pequeños ECA ($n = 72$) de carbacepina con resultados contradictorios. Para los anticolinesterásicos se incluyen 2 metaanálisis y 6 ECA ($n = 8764$), seguimiento de 6 semanas a un año: muestran leve, aunque estadísticamente significativa, eficacia en el tratamiento de los SCPD (3 ECA sin eficacia, 2 ECA con eficacia y posible significación clínica y los metaanálisis con eficacia pero improbable significación clínica de los resultados). 2 ECA incluyen memantina ($n = 656$) con resultados contradictorios.

Conclusiones. Los tratamientos farmacológicos no son en general efectivos en el abordaje de los SCPD. De los fármacos revisados, los antipsicóticos atípicos, risperidona y olanzapina, son los que mejor evidencia presentan. Sin embargo, los efectos son modestos y el riesgo aumentado de ictus limitan su uso. Los efectos de los anticolinesterásicos son pequeños desde el punto de vista clínico para el tratamiento de los SCPD.

Conflicto de intereses. Un autor de la revisión informa de colaboraciones con la industria farmacéutica. De los estudios seleccionados ninguno de los que evaluaban a los antipsicóticos típicos estaban financiados por empresas farmacéuticas, en cambio todos los que evaluaban los nuevos antipsicóticos sí han sido financiados por la industria.

Comentario. Aunque se trata de una revisión sistemática "narrativa", presenta una llamativa recopilación de estudios aleatorizados y controlados sobre fármacos utilizados en el tratamiento de los SCPD. Sus resultados vienen a confirmar y mantener las dudas sobre la eficacia y seguridad de los fármacos disponibles en el manejo de estos pacientes. Existen importantes problemas metodológicos en la interpretación de datos que miden la eficacia de los tratamientos de los SCPD. Resulta difícil definir mejoras clínicamente significativas de los síntomas neuropsiquiátricos e interpretar pequeños cambios en las puntuaciones de las escalas y comparar los entre diferentes ensayos con diferentes escalas. Los autores reconocen además, que no pudieron calcular medidas respuestas estandarizadas para intentar solventar estos problemas, entre otras razones por la falta de datos de los estudios incluidos. Así mismo, faltan medidas de resultados finales primarios importantes para una valoración pertinente de efectividad, tales como medidas de calidad de vida en los cuidadores, evaluación global de funcionamiento, tiempo de institucionalización, entre otros. En este sentido, a la hora de divulgar los datos es frecuente hacer hincapié en resultados secundarios que favorecen los objetivos del ensayo, especialmente cuando es la industria farmacéutica la patrocinadora del estudio. Los resultados de la revisión sugieren que los antipsicóticos atípicos serían los que demuestran alguna evidencia de eficacia, insistentemente en considerar el riesgo de ictus que aparece asociado a su uso: la incidencia de accidentes vasculocerebrales en 6 ECA de risperidona en pacientes con demencia ($n = 1721$) fue de 3,3% frente a 1,1% de placebo ($p = 0,03$)¹, en 5 ECA de olanzapina ($n = 1656$) fue de 1,3% frente a 0,4% en placebo ($p = 0,02$)² después de ajustar por edad, sexo, y tipo de demencia. Respecto a los resultados de eficacia de citalopram y carbacepina, en el primero de

los casos se trataba de un ECA muy pequeño y seguimiento muy breve, y en el segundo aparecen dos ECA resultados contradictorios. Los grandes ensayos con anticolinesterásicos que incluyen medición de eficacia en el tratamiento de los SCPD presentan resultados débiles y en algunos casos contradictorios. Por último, recordaremos que el origen de la gran mayoría de participantes de los ensayos es institucional, lo que plantea mas limites a la aplicabilidad de los escasos resultados señalados.

Por tanto, parece razonable recomendar prudencia en el uso de fármacos en el tratamiento de los síntomas conductuales y psicológicos asociados a la demencia, sobre todo en el ámbito de la atención primaria y de momento, plantear las medidas no farmacológicas como de primera elección.

Bibliografía

1. Greenspan A, Eedekens M, Mahmoud R. Is there an increased rate of cerebrovascular events among dementia patients? Poster presented at: 24th Congress of the Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum (CINP); June 20-24, 2004; Paris, France.
2. Cavazzoni P, Young C, Polzer J, et al. Incidence of cerebrovascular adverse events and mortality during antipsychotic clinical trials of elderly patients with dementia. Poster presented at: 44th Annual New Clinical Drug Evaluation Unit; June 1-4, 2004; Phoenix, Arizona, EEUU.

Actualización en alergia

C. Vidal Pan

El ambiente y el desarrollo de procesos alérgicos.

Eder W, Klimecki W, Yu L, von Mutius E, Riedler J, Braun-Fahrlander C et al. Toll-like receptor 2 as a major gene for asthma in children of European farmers. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:482-8.

En los últimos años se ha producido una revolución en el concepto etiológico de la alergia respiratoria y, fundamentalmente, el asma alérgica unido al hecho de una mayor prevalencia de estas entidades en las sociedades industrializadas. Esto ha conducido a emitir la que se conoce como *Hipótesis de la higiene* que trata de explicar a través de una desviación de la respuesta inmune y del papel de la exposición a las endotoxinas en la infancia, la aparente protección que vivir en una granja ejerce sobre el desarrollo de la patología alérgica.

Los conocidos como receptores *Toll-like 2* representan una familia de receptores de la inmunidad innata para los que las moléculas microbianas actúan como ligandos. En el presente estudio se da un paso más en esta hipótesis al demostrar que los portadores del alelo T en TLR2/-16934 se encuentran más protegidos frente al desarrollo de asma, rinoconjuntivitis y sensibilización atópica que los sujetos con un fenotipo AA, demostrando que la interacción genes-exposición ambiental es crucial para el desarrollo de alergia y asma.

Anafilaxia

Sampson HA, Munoz-Furlong A, Bock SA, Schmitt C, Bass R, Chowdhury BA et al. Symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:571-4.

Artículo de revisión y compendio sobre la definición y manejo de la anafilaxia, entidad íntimamente ligada al proceso alérgico, cuyo conocimiento es de gran importancia para Atención Primaria. Realiza un reconocimiento de las principales causas de anafilaxia y los puntos clave sobre los que incidir en la historia clínica que facilitarán el estudio posterior. Se hace especial hincapié en la estandarización de criterios para su diagnóstico y para el tratamiento en primera instancia del cuadro clínico, insistiendo en el uso de adrenalina que, sorprendentemente, sigue siendo un fármaco infrutilizado en estas circunstancias.

Inmunoterapia sublingual

Wilson DR, Lima MT, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2005;60:4-12.

La inmunoterapia sublingual se presenta como una nueva vía de administración de este tratamiento propio de las enfermedades respiratorias alérgicas con una gran seguridad y aparente comodidad para el paciente respecto a la inmunoterapia convencional por vía subcutánea. No obstante,

no se trata sólo de seguridad, también es preciso verificar eficacia. El presente meta-análisis incluyó a un total de 22 estudios que cumplían el total de los requisitos exigidos para el procesamiento estadístico. El *score* de síntomas y uso de medicación demuestra mejoría en ambos parámetros en los pacientes tratados aunque la heterogeneidad de los grupos tanto por su edad como por la composición de los alérgenos incluidos no hace prudente una generalización de los resultados. Al igual que en el caso de la inmunoterapia subcutánea, la eficacia terapéutica aumenta con la duración del tratamiento pero la experiencia acumulada con la inmunoterapia sublingual es menor que con la subcutánea. Algo parecido puede decirse respecto al mecanismo de acción, bien esclarecido en el caso de la inmunoterapia subcutánea. Se analizarán ambas formas de tratamiento con sus ventajas e inconvenientes.

Reacciones alérgicas cruzadas

Blanco C, Sánchez-García F, Torres-Galvan MJ, Dumpierrez AG, Almeida L, Figueroa J et al. Genetic basis of the latex-fruit syndrome: association with HLA class II alleles in a Spanish population. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1017-6.

Se analiza un modelo del fenómeno de la llamada "reactividad cruzada" por el que un sujeto alérgico a un determinado alérgeno, reacciona frente a otro relacionado con el primero aunque no se haya expuesto previamente al mismo (condición *sine qua non* para que se produzca la sensibilización). Para este modelo concreto, el síndrome látex-frutas, los investigadores comprueban que no se trata de un fenómeno que dependa, únicamente, del alérgeno. Depende, también, del huésped lo que explica que no todos los sujetos reaccionen de la misma manera frente a los mismos alérgenos. De nuevo, la predisposición genética es la que determina el diferente tipo de respuesta.

Evolución del asma infantil con el crecimiento y desarrollo

Guerra S, Wright AL, Morgan WJ, Sherrill DL, Holberg CJ, Martinez FD. Persistence of asthma symptoms during adolescence. Role of obesity and age at the onset of puberty. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 170:78-85.

¿Qué hace que unos niños con asma en la infancia evolucionen a asma en la edad adulta y otros a la curación espontánea? La respuesta está por dilucidar pero, quizás, puedan existir algunos factores sobre los que actuar. Hasta un 30% de los niños con sibilancias infrecuentes y un 60% de los que tienen sibilancias frecuentes en la etapa pre-púber, continúan con síntomas hasta cuatro años después. La idea, por tanto, de que el niño con asma se cura sólo con crecer, no es correcta. Entre los factores de riesgo identificados, los autores destacan la obesidad pues aumenta el riesgo de persistencia de asma por tres. Algo parecido sucede con el padecimiento de sinusitis, la sensibilización al hongo *Alternaria* o la exposición a tabaco. Dado que la sensibilización alérgica o el padecimiento de sinusitis son difíciles de evitar, este estudio permite, cuando menos, hacer reflexionar sobre los aspectos (prevención de la obesidad o abandono del hábito tabáquico en el domicilio del paciente) en los que sí se puede actuar.

Actualización en osteoporosis

J. Sanfélix Genovés

Se ha realizado una búsqueda en el fondo bibliográfico de Medline, Embase y en la Cochrane Library. Se ha restringido la búsqueda a metaanálisis y ensayos clínicos en el periodo mayo 2004-julio 2005, la palabra clave utilizadas para la búsqueda ha sido: Osteoporosis. En la Cochrane no se ha encontrado ninguna revisión nueva ni con fecha de enmienda reciente (comprendida en el periodo de revisión). En Medline se han encontrado 11 metaanálisis y 202 ensayos clínicos y en Embase 248 artículos. Se ha procedido a la revisión manual de cada uno de los abstracts seleccionando aquellos que ha criterio subjetivo del revisor tienen más implicación en la práctica asistencial del médico de familia. El resultado de la selección han sido dos ensayos publicados en 2005: 1) relativo a la eficacia del estroncio en reducir las fracturas no vertebrales publicado en el *J Clin Metab*, y 2) en relación al uso de calcio y vitamina D en prevención secundaria de fracturas osteoporóticas publicado en el *Lancet*.

Ranelato de estroncio en el tratamiento de la osteoporosis

Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C, Devogelaer JP, Curiel MD, Sawicki A, Goemaere S, Sorensen OH, Felsenberg D, Meunier PJ: Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:2816-22.

Objetivo. Se trata de un ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego, diseñado para valorar la eficacia del ranelato de estroncio (RE) en prevenir las fracturas no vertebrales (FNV) en mujeres posmenopáusicas y también para valorar su tolerabilidad.

Pacientes y método. El estudio se realizó con 5.091 mujeres con una DMO < de -2,5 y con una edad igual o mayor de 74 años, o entre 70 y 74 años y con algún otro riesgo adicional de fractura osteoporótica (historia de fractura previa posmenopáusica, frecuentes caídas, historia de fractura osteoporótica en la madre). Más de la mitad de las mujeres tenían fracturas previas. Los pacientes recibieron suplementos ajustados de calcio y vit. D en ambos grupos, el de intervención que tomaba 2 gr de ranelato de estroncio/día y el que tomaba placebo. El análisis se realizó por intención de tratar (IT), teniendo en cuenta en el análisis por IT los pacientes aleatorizados que al menos tomaron una dosis de tratamiento y acudieron a la primera visita de control (al 3er mes). Los pacientes analizados por IT fueron 4.932, a un subgrupo de 3640 pacientes se les realizó seguimiento con RX de columna anualmente (se excluyeron aquellos que por razones técnicas o logísticas no se les podía realizar) y también se analizó un subgrupo de "alto riesgo" de 1.977 pacientes, entendido como tales aquellos que tenían más de 74 años y una DMO igual o menor de -3DS.

Resultados. 1) FNV: la población IT tratada con ranelato de estroncio tuvo una RRR del 16% en todas las FNV (RR: 0,84 0,702-0,995 p: 0,04), en las FNV mayores (cadera, muñeca, pelvis y sacro, costillas-esternón, clavícula y humero) la RRR de 19% (RR: 0,81 0,66-0,98 p: 0,03). La RRR para la Fx de cadera fue del 15% sin llegar a la significación. En el subgrupo de mujeres de "alto riesgo" la RRR fue del 36% (RR: 0,64 0,412-0,997 p: 0,046); 2) Fractura vertebral (FV): Se encontró una RRR de presentar una nueva FV a los 3 años del 39% (RR: 0,61 0,51-0,73 p < 0,001) y del 49% durante el 1er año de tratamiento (RR: 0,55 0,39-0,77 p < 0,001). En el subgrupo de pacientes sin Fx previa la RRR fue del 45% (RR: 0,55 0,42-0,72 p < 0,001) y en el subgrupo de al menos una FV previa la RRR fue de 32% (RR: 0,68 0,53-0,85 p < 0,001); 3) DMO: Desde los 6 meses en adelante el RE incremento la DMO en 5,7 en el cuello femoral y en el 7,1 en la cadera total, respecto a la basal. La DMO aumento de forma significativa en el grupo de RE a los 3 años; 4) Efectos adversos: náuseas y diarrea fueron más frecuentes en el grupo con RE pero solo durante los 3 primeros meses de tratamiento. Disminución del Ca sérico, incremento del P y discreta disminución de la PTH se produjeron en el grupo con RE, pero estos cambios fueron pequeños y sin consecuencias clínicas.

Comentario. El motivo de la inclusión de este artículo viene condicionada por la aprobación del RE por la Agencia Europea de Evaluación del Medicamento (EMA) para su comercialización en todo el territorio de la Unión Europea y su reciente comercialización en nuestro país. El RE es el primer agente para el tratamiento de la osteoporosis con una acción dual sobre el metabolismo óseo, ya que aumenta la formación del hueso nuevo y al mismo tiempo reduce la resorción ósea. Es pues un reto al paradigma actual en el tratamiento de la osteoporosis (OP). Los medicamentos actualmente más utilizados en este momento, los antirresortivos son fármacos que enlentecen la progresión de la fragilidad ósea reduciendo la tasa de remodelado, pero no potencian el incremento de la masa ósea.

¿Cuál es el papel de este nuevo fármaco en el tratamiento de la osteoporosis?

Son dos los ensayos más relevantes que han permitido la aprobación de este fármaco en el tratamiento de la OP el SOTI² y el TROPOS¹. El primero publicado en el *New England* el año pasado presentaba como resultados que los pacientes que tomaban RE tenían una RRR de presentar nuevas FV del 49% en el primer año de tratamiento y del 41% a los tres años (RR: 0,59 0,48-0,73) y que aumentaba la DMO sin incidencia de efectos adversos serios. El estudio de Reginster et al¹ estuvo diseñado para valorar la eficacia del RE en las FNV, los resultados no parecen ser tan contundentes como en la FV a la vista de los intervalos de confianza de los RR y su eficacia en la Fx de cadera (la más relevante por morbi-mortalidad) no llega a la significación estadística, si bien, como señalan los autores, el estudio no estuvo diseñado para este fin y carece de poder estadístico. No obstante en el subgrupo de mujeres de "alto riesgo" la

RRR si alcanza la significación estadística (pero es un análisis de subgrupo). En FV este estudio parece ratificar los resultados del ensayo de Meunier et al². Estamos pues ante un fármaco que junto al aporte adecuado de Ca y vit D, a dosis de 2 gr/día, disminuye el riesgo de FV, parece disminuir el de FNV, y el de Fx de cadera en mujeres postmenopáusicas mayores de alto riesgo. Su uso clínico en la comunidad y estudios posteriores confirmarán o no estos resultados.

- El RE es el primer agente para el tratamiento de la osteoporosis que aumenta la formación del hueso nuevo y al mismo tiempo reduce la resorción ósea.
- A dosis de 2 gr/día disminuye las FV. Los resultados en las FNV no son tan contundentes. Parece que también pueden disminuir el riesgo de Fx de cadera en mujeres posmenopáusicas mayores, de alto riesgo.
- Estudios posteriores confirmarán o no estos resultados.

Vitamina D3 y calcio en la prevención de las fracturas de los ancianos

Grant AM, Avenell A, Campbell MK, McDonald AM, MacLennan GS, McPherson GC, Anderson FH, Cooper C, Francis RM, Donaldson C, Gillespie WJ, Robinson CM, Torgerson DJ, Wallace WA: Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 365:1621-8, 2005. Notes: CORPORATE NAME: RECORD Trial Group.

Objetivo. Se trata de un ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego, diseñado para valorar si el calcio y la vit. D, solos o combinados, comparados con placebo son eficaces en la prevención secundaria de fracturas osteoporóticas (FO).

Pacientes y método. El estudio se realizó con 5292 pacientes de ambos sexos procedentes de 15024 pacientes ingleses de 70 o más años de edad que habían tenido una fractura osteoporótica en los 10 años anteriores. Los pacientes se aleatorizaron a 4 grupos: pacientes que recibían suplementos de 1000 mg de carbonato cálcico y 800 UI de vit D y pacientes que solo recibían calcio, o vit D o placebo. El cumplimiento terapéutico se midió con un cuestionario enviado por correo cada 4 meses y con un conteo de las tabletas en una muestra aleatoria del 10%. La medida principal de evaluación fueron todas las nuevas FO clínicas y/o vertebrales radiológicas excluidas de cara y cráneo. El seguimiento se realizó a los 24, 48 y 60 meses. Los pacientes se analizaron por IT.

Resultados. De los 5.292 pacientes que se aleatorizaron el 85% fueron mujeres y, tras un seguimiento de 24 meses, 698 (13%) tuvieron una FO, el 26% de estas fueron fracturas de cadera. La incidencia de FO no difería significativamente entre los pacientes que tomaban Ca y los que no lo tomaban (RR 0,94 0,81-1,09), entre los que tomaban vit. D y los que no la tomaban (RR: 1,02 0,88-1,19) ni entre los que tomaban Ca + vit. D placebo (RR 1,01 0,75-1,36). Los grupos no diferían en nuevas FO totales, ni de cadera, ni FV radiográficas, ni muerte, ni caídas, ni calidad de vida. A los 24 meses el 54,5% de los pacientes aún tomaba su tratamiento. La adherencia al tratamiento con Ca fue la menor por efectos adversos.

Comentario. El ensayo de Chapuy⁴ realizado con población anciana francesa institucionalizada deficitaria en Ca y vit D y publicado hace más de 10 años mostró que suplementos de calcio y vitamina D reducían las fracturas de cadera y no vertebrales. Posteriormente Dawson-Hughes et al⁵ confirman los resultados con FNV en población comunitaria americana. Hace 3 años Chapuy publicaba de nuevo un ensayo en el que confirmaba los resultados del Ca+vit D en la prevención de la Fx de cadera⁶. En relación al Ca, aunque los estudios en monoterapia son pocos y de resultados contradictorios; al parecer son eficaces en población de mayor riesgo con muy baja ingesta, inferior a 400 mg/día, y/o con fracturas previas^{7,8}. Así pues, aunque la evidencia antifractura de la utilización de suplementos de Ca + vit D no es concluyente, sobre todo en la población

que reside en la comunidad, se ha recomendado utilizarlos junto al resto de los antirresortivos en el tratamiento de la OP y en pacientes que requieren glucocorticoides por periodos prolongados de tiempo⁹⁻¹¹. Sin embargo, el estudio RECORD³ no confirma la eficacia del Ca y la vit D en prevención secundaria de FO, y viene a coincidir en sus resultados, con un ensayo publicado en el BMJ en ese mismo mes, diseñado para determinar su eficacia en la prevención de FO en mujeres de 70 años o más, con uno o más factores de riesgo de Fx de cadera¹².

Por otra parte, si tenemos en cuenta los resultados positivos de un reciente metaanálisis¹³ sobre el efecto preventivo que la vit. D tiene en relación a las caídas (y, por tanto, teóricamente las FO) en pacientes mayores institucionalizados y no institucionalizados, el debate está abierto.

- Los resultados de ensayos relativos a la eficacia del Ca y la vit D en la prevención de Fx osteoporóticas podrían ser contradictorios.

Bibliografía

1. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adams S, Compston J, Phenokos C, Devogelaer JP, Curiel MD, Sawicki A, Goemaere S, Sorensen OH, Felsenberg D, Meunier PJ: Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2816-22.
2. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, Cannata J, Balogh A, Lemmel EM, Pors-Nielsen S, Rizzoli R, Genant HK, Reginster JY: The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2004;350:459-68.
3. Grant AM, Avenell A, Campbell MK, McDonald AM, MacLennan GS, McPherson GC, Anderson FH, Cooper C, Francis RM, Donaldson C, Gillespie WJ, Robinson CM, Torgerson DJ, Wallace WA: Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;365:1621-8.
4. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnard S, Delmas PD, Meunier PJ: Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med* 1992;327:1637-42.
5. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE: Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997;337:670-6.
6. Chapuy MC, Pamphile R, Paris E, Kempf C, Schlichting M, Arnard S, Garnier P, Meunier PJ: Combined calcium and vitamin D3 supplementation in elderly women: confirmation of reversal of secondary hyperparathyroidism and hip fracture risk: the Decalys II study. *Osteoporos Int* 2002;13:257-64.
7. Ensrud KE, Duong T, Cauley JA, Heaney RP, Wolf RL, Harris E, Cummings SR: Low fractional calcium absorption increases the risk for hip fracture in women with low calcium intake. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 2000;132:345-53.
8. Recker RR, Hinder S, Davies KM, Heaney RP, Stegman MR, Lappe JM, Kimmel DB: Correcting calcium nutritional deficiency prevents spine fractures in elderly women. *J Bone Miner Res* 1996;11:1961-6.
9. Brown JP, Josse RG, for the Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada: 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ* 2002;167:S1-S34.
10. Heaney RP, Dawson-Hughes B, Gallagher JC, Marcus R, Nieves JW: The role of calcium in peri- and postmenopausal women: Consensus opinion of the North American Menopause Society. *Journal of The North American Menopause Society* 2001;8:84-95.
11. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. *Arthritis Rheum* 2001;44:1496-503.
12. Porthouse J, Cockayne S, King C, Saxon L, Steele E, Aspray T, Baverstock M, Birks Y, Dumville J, Francis R, Iglesias C, Puffer S, Sutcliffe A, Watt I, Torgerson DJ: Randomised controlled trial of calcium and supplementation with cholecalciferol (vitamin D3) for prevention of fractures in primary care. *BMJ* 2005;330:1003.
13. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, Staehelin HB, Bazemore MG, Zee RY, Wong JB: Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 2004;291:1999-2006.