

PASANDO REVISTA

Este espacio está destinado a brindar una traducción de los resúmenes de trabajos publicados recientemente en revistas internacionales y considerados de interés por el Comité de Redacción.

Recordamos al lector que la información contenida en los resúmenes de trabajos debe ser tomada con precaución y se requiere una lectura completa del trabajo para sacar conclusiones. Una fotocopia del trabajo original queda a disposición de quienes lo soliciten a esta Redacción.*

Antidepresivos en atención primaria: análisis del tratamiento

MacGettigan P, Kelly A, Carvahlo M y Feely J

Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2000, 9:521-528

Se sabe que la adherencia al tratamiento con antidepresivos a menudo es pobre; sin embargo, las descripciones sobre los análisis sistemáticos para determinar la correlación entre la suspensión del tratamiento y los posibles factores contribuyentes son escasas. Utilizamos una base de datos de dispensación comunitaria para efectuar la revisión de los patrones prescriptivos y la continuidad del tratamiento durante un período de 10 meses, en una población de pacientes de la comunidad asistidos en consultorios generales. Se dispensaron 109.228 prescripciones de antidepresivos a 24.073 pacientes, de los cuales el 37.5% había recibido una única prescripción. La prescripción de antidepresivos tricíclicos disminuyó significativamente durante el período de observación (desde un 70% de las prescripciones en el mes 1 al 66% en el mes 10) mientras que la de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSS) aumentó (23% en el mes 1, 28% en el mes 10) ($p < 0.0001$). Aproximadamente al 27% de los tratados con tricíclicos se les prescribió una dosis menor al 50% de la dosis diaria definida (DDD), mientras que en el caso de los IRSS ello sucedió en el 2%. Entre los pacientes que iniciaron tratamiento y recibieron más de una prescripción, la adherencia fue pobre y disminuyó a lo largo del tiempo. Los factores que influyeron en el grado en que los pacientes no adhirieron al tratamiento incluyen el nivel de dosificación (% DDD) y la edad ($p < 0.0001$ para ambos), pero no el tipo de fármaco ni el sexo. Los hallazgos sugieren que la baja dosificación es un factor que contribuye a la suspensión del tratamiento, en contra del sentido común. Los IRSS no están necesariamente asociados con una mejor adherencia al tratamiento que los tricíclicos.

N.de la R.: Si bien el trabajo presenta supuestos discutibles (v.gr. uso de las DDD para evaluar niveles de dosificación), constituye un ejemplo interesante de diseños que intentan valorar, a través de bases de datos de prescripción y o dispensación, la adherencia al tratamiento

Comparación entre fluticasona inhalada y prednisona oral en niños con asma aguda grave

Schuh S, Reisman J, Alshehri M, Dupuis A, Corey M, Arseneault, Alothman G, Tennis O, Canny G

N Engl J Med 2000; 343:689-694

Antecedentes. Los corticoides inhalados son eficaces en el tratamiento de niños con asma. No está claro si los corticoides inhalados son una mejor opción que corticoides orales en el tratamiento de la enfermedad aguda grave.

Métodos. Llevamos a cabo un ensayo aleatorizado, a doble ciego, que incluyó a 100 niños de 5 años de edad o más que presentaban asma aguda grave (determinada por un volumen espiratorio forzado en el primer segundo [FEV1] inferior al 60% del valor predecible) y en los que pudieron evaluarse los resultados. En todos se instauró un tratamiento agresivo con broncodilatadores y recibieron una dosis de 2 mg de fluticasona inhalada a través de un inhalador-dosificador provisto de cámara espaciadora o 2 mg de prednisona oral por kilogramo de peso corporal. Se les evaluó cada hora durante un período de hasta 4 horas.

Resultados. El FEV1 basal medio (\pm DE) como porcentaje del valor predecible fue de $46,3 \pm 12,5$ en el grupo tratado con fluticasona (51 individuos) y de $43,9 \pm 9,9$ en el grupo tratado con prednisona (49 individuos). El FEV1 aumentó en una media de $9,4 \pm 12,5$ puntos porcentuales en el grupo de fluticasona y en $18,9 \pm 9,8$ puntos porcentuales en el grupo de prednisona 4 horas después del tratamiento ($P < 0,001$). En ninguno de los niños del grupo tratado con prednisona se evidenció una reducción del FEV1 como porcentaje del valor predecible desde el período basal hasta las 4 horas; en cambio, esto ocurrió en un 25% de los del grupo tratado con fluticasona ($P < 0,001$). Fueron hospitalizados 16 (31%) de los niños tratados con fluticasona frente a 5 (10%) de los tratados con prednisona ($P = 0,01$).

Conclusiones. Los niños con asma aguda grave deberían ser tratados con prednisona oral y no con fluticasona inhalada o un corticoide inhalado similar.

Relación dosis-respuesta del propionato de fluticasona inhalado en adolescentes y adultos con asma: meta-análisis

Holt S, Suder A, Weatherall M, Cheng S, Shirtcliffe P, Beasley R

BMJ 2001; 323:1-8

Objetivo: examinar la relación dosis-respuesta del propionato de fluticasona inhalado en adolescentes y adultos con asma.

Diseño: meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo, que presentaban datos de por lo menos una medición de una variable principal del asma y que utilizaban por lo menos dos diferentes dosis de fluticasona.

Fuentes de información: Medline, Embase y los registros de estudios clínicos de Glaxo Wellcome's.

Variables principales evaluadas: VEF1, flujo expiratorio forzado por la mañana y al atardecer, despertares nocturnos, uso de agonistas β y exacerbaciones importantes.

Resultados: reunieron los criterios de inclusión 8 estudios que sumaban 2324 adolescentes y adultos con asma. Los datos sobre dosis > 500 $\mu\text{g}/\text{día}$ fueron limitados. Para los datos en crudo la curva dosis-respuesta comenzó a alcanzar el plateau alrededor de los 100-200 $\mu\text{g}/\text{día}$ y el efecto máximo a los 500 $\mu\text{g}/\text{día}$. Un modelo exponencial negativo para los datos, sin meta-análisis, mostró que el 80% del «efecto máximo» obtenido con 1000 $\mu\text{g}/\text{día}$ fue alcanzado con 70-170 $\mu\text{g}/\text{día}$ y el 90% con 100-250 $\mu\text{g}/\text{día}$. Una meta-regresión cuadrática mostró que la máxima eficacia fue obtenida con dosis de alrededor de 500 $\mu\text{g}/\text{día}$. Cuando se compararon los pacientes que recibieron 200 $\mu\text{g}/\text{día}$ con los que recibieron dosis mayores el odds ratio fue 0,75 (intervalo de confianza 95% 0,49 a 1,08). La comparación de las diferencias estandarizadas en el VEF1 para una dosis inhalada de 200 $\mu\text{g}/\text{día}$ contra dosis mayores mostró una diferencia en el VEF1 de 0,13 de una desviación estándar (-0,02 a 0,29).

Conclusión: En pacientes adultos y adolescentes con asma la mayor parte del efecto terapéutico beneficioso de la fluticasona inhalada se obtiene con una dosis diaria total de 100-250 μg , y el máximo efecto se logra con una dosis de alrededor de 500 $\mu\text{g}/\text{día}$. Sin embargo estos hallazgos fueron limitados por la falta de datos en pacientes individuales y por el poco número de estudios dosis-respuesta que incluyen dosis > 500 $\mu\text{g}/\text{día}$.

Comentario: revisión crítica y sistemática de los regímenes de dosificación

Herxheimer Andrew

Centro Cochrane, Reino Unido

La revisión sistemática de Holt y colaboradores es en principio simple y directa. Ellos inclusive podrían haber realizado un trabajo más completo con los datos sobre los pacientes individuales obtenidos de los estudio, pero su conclusión es convincente e importante. Para cualquier nuevo grupo de fármacos con

actividad terapéutica, un régimen apropiado de dosificación debe resultar de una clara comprensión de la farmacocinética y la relación dosis-respuesta. Cuando éstas son conocidas se pueden tomar decisiones más precisas respecto a la dosis inicial, los tiempos mínimos antes de incrementar la dosis, los incrementos de dosis y la dosis útil máxima. Siendo que la fluticasona se comercializó por primera vez en 1993, ¿por qué se demoró hasta ahora en descubrir que la dosis beneficiosa máxima, en la mayoría de los casos es alrededor de la mitad de la recomendada por las guías de tratamientos y por el fabricante? ¿Cómo surgieron los datos y porqué no fueron utilizados anteriormente?

Creo que los científicos de Glaxo Wellcome (patrocinador de los ensayos del metaanálisis), de la Agencia de Control de los Medicamentos y los clínicos y académicos que trabajan en asma no han apreciado la necesidad y el valor de las revisiones sistemáticas y metaanálisis apropiados. Por otro lado pocas revisiones sistemáticas han examinado la relación dosis-respuesta: en la última edición de Revisiones Sistemáticas en el Cuidado de la Salud¹, éstas apenas son mencionadas. Otro factor que influye es que los clínicos rara vez piensan críticamente en la relación dosis respuesta de los fármacos que utilizan. Muchos medicamentos han sido introducidos en dosis que más tarde se encontró que eran demasiado altas y generalmente transcurrieron años con una toxicidad innecesaria antes que se tome alguna acción². Esto no es aceptable.

Como Holt y colaboradores sugieren, es hora de reexaminar los datos de la relación dosis-respuesta del propionato de beclometasona y budesonida, fármacos cuya dosis máxima parecen ser el doble de las que deberían ser. Es probable que la relación dosis-respuesta de otros fármacos deba ser revisada. Necesitamos identificar los más importantes de ellos y comenzar la tarea. El principal obstáculo es el acceso a los datos. En el caso de la fluticasona, «los datos individuales de los pacientes no pudieron ser facilitados» por Glaxo Wellcome. Aunque Sir Richard Sykes loablemente comprometió la apertura de la compañía, existen diferentes grados de apertura³. Por supuesto que hubiese llevado tiempo y dinero extraer los datos y un reanálisis tiene el riesgo de confundir los hallazgos⁴, pero la Agencia de Control de los Medicamentos siempre tiene acceso a los datos. Si los utiliza o no, es otro tema. Debido a que la Agencia de Control de los Medicamentos está aferrada a la confidencialidad, es improbable que conozcamos la respuesta⁵. Estar seguros que las dosis utilizadas sean las mejores para los pacientes debería estar en lo alto de la agenda de los reguladores y de la comunidad que prescribe. En lo inmediato estas cuestiones parecen no estar en ninguna agenda, pero eso es tema de otro artículo.

Conflicto de intereses: ninguno declarado

1. Egger M, Davey Smith G, Altman DG, eds. Systematic reviews in health care meta-analysis in context. London: BMJ Books, 2001. www.systematicreview.com (accessed 20 May 2001).
2. Herxheimer A. How much drug in the tablet? Lancet 1991;337:346-8.
3. Sykes R. Being a modern pharmaceutical company. BMJ 1998;317:1172.
4. Tramer MR, Reynolds DJM, Moore RA, McQuay HJ. Impact of covert duplicate publication on meta-analysis: a case study. BMJ 1997;315:635-40.
5. Roberts I, Li Wan Po A, Chalmers I. Intellectual property drugs licensing, freedom of information and public health. Lancet 1998;352:726-9.

Misoprostol y Anormalidades congénitas

Brasil R, Lutescia Coelho H, Davanzo B, La Vecchia C

Pharmacoepidemiology and drug safety. 2000; 9:401-403

Propósito: Evaluar el riesgo de tener un bebé con anomalías congénitas en madres que utilizaron misoprostol durante el embarazo.

Métodos: Estudio de casos y controles hospitalario del Hospital Chateaubriand, Fortaleza, Brasil. Los casos fueron 37 bebés que pesaron menos de 1500 g y presentaban anomalías congénitas de varios tipos, y el grupo comparativo incluyó a 387 niños que también pesaron menos de 1500 g sin anomalías congénitas.

Resultados: La razón de ventajas [Odds Ratio(OR)] multivariada de tener un bebé con anomalías congénitas fue de 2,4 (Intervalo de confianza del 95%: 1,0-6,2) en madres que informaron que habían usado misoprostol con respecto a aquellas que no.

Conclusiones: El uso de misoprostol durante el embarazo puede estar relacionado con un amplio espectro de anomalías congénitas en niños

Un caso más de doble estándar: discrepancias entre la información de medicamentos provista a médicos brasileños y norteamericanos

Cabral de Barros J A

Pharmacoepidemiology and drug safety. 2000; 9:281-287

Se han identificado varios factores que ejercen influencia sobre la conducta prescriptiva de los médicos. Algunos estudios sobre este tema han enfatizado el rol que juegan las fuentes de información disponibles para los médicos. Se han publicado varios informes sobre la influencia de las estrategias de comercialización sobre esos profesionales. Estas estrategias incluyen avisos en revistas médicas, visitantes médicos, muestras gratis, distribución de carpetas, prospectos y regalos, como también apoyo a congresos y simposios. El impacto de estas relaciones «especiales» que los fabricantes fomentan con las autoridades sanitarias y médicos, y con aquellos considerados como formadores de opinión no deberían ser subestimadas. Este estudio tuvo como objetivo evaluar la calidad de información provista por una guía de prescripción brasileña de amplio uso, el Diccionario de Especialidades Farmacéuticas (DEF), sobre los 44 medicamentos más prescritos de Brasil. Se utilizaron los

criterios de la OMS para información de medicamentos como parámetros de cuál información es de importancia vital que debe ser incluida en cualquier material informativo ofrecido a los médicos. La información en el DEF fue comparada con la disponible para los mismos productos en el PDR (Physicians Desk Reference) y en USP-DI (Drug Information for the Health Care Professional) utilizados por los prescriptores en Estados Unidos de Norteamérica. Los resultados muestran la ausencia de datos importantes en el manual brasileño, incluyendo contraindicaciones, efectos adversos e interacciones de fármacos. Estos hallazgos sugieren que la información de pobre calidad puede potencialmente contribuir al uso irracional de medicamentos.

Estudio de Teratogenicidad del Acido Acetilsalicílico: un estudio de casos y controles de base poblacional.

Czeizel A., Rockenbauer M. and Mosonyi A.

Pharmacoepidemiology and drug safety. 2000; 9:193-205

Objetivo: estudiar el potencial teratogénico en humanos de dos dosis de ácido acetilsalicílico (ASA): 100 mg y 500 mg.

Diseño: análisis apareados de casos con anomalías congénitas comparados con controles sanos.

Fuentes de información: datos obtenidos de la vigilancia húngara de casos y controles de anomalías congénitas que comprenden una gran población entre 1980-1996.

Sujetos del estudio: 38.151 mujeres embarazadas, que tuvieron recién nacidos sin defectos (grupo de población control); 22.865 casos de mujeres embarazada que tuvieron recién nacidos o fetos con anomalías congénitas y 812 pacientes controles que tuvieron hijos con síndrome de Down.

Resultados: de las mujeres embarazadas, fueron tratadas con aspirina: 1073 (4,7%) en el grupo casos, 1505 (4,0%) en el grupo de población control y 52 (6,4%) en el grupo de pacientes control. El grupo principal fue el que recibió ASA de 500 mg: 1050 (4,6%) embarazadas en el grupo de casos, 1471 (3,9%) en el grupo de población control y 50 (6,2%) en el de pacientes control. El análisis apareado de casos y controles no mostró una mayor frecuencia de cualquiera de los tratamientos con ASA, durante el segundo y tercer mes del embarazo, periodo crítico para la mayor parte de las principales anomalías congénitas. Estos resultados se obtuvieron a partir de los siguientes tipos de análisis (1) casos y controles apareado (2 controles por caso); (2) la comparación del uso del ASA según los registros médicos, en el total del grupo control y los sujetos con anomalías congénitas; (3) la comparación de la frecuencia de tratamientos con ASA entre el grupo de paciente control y los recién nacidos con anomalías congénitas.

Conclusión: los tratamientos con ASA 500 mg (en tratamientos con una duración promedio de 4-5 días) estudiados durante el embarazo no indicaron un mayor riesgo de teratogénesis para el feto.

Correspondencia a: A. E. Czeizel, 1026 Budapest, Törökvezs letó 32, Hungary