

ACTUALIZACIÓN EN FARMACOLOGÍA

Joan-Ramon Laporte, Roser Llop, Montserrat Bosch

Fundació Institut Català de Farmacologia, Universitat Autònoma de Barcelona, HU Vall d'Hebron, Barcelona

De todo lo publicado en las principales revistas de medicina y terapéutica en el año 2008, hemos seleccionado como especialmente interesantes unas 200 citas bibliográficas. La selección se ha hecho a través de SIETES (www.icf.uab.es o bien www.sietes.org) y de las noticias y artículos de interés de los que, de manera periódica, nos hemos hecho eco a través de la web de la FICF. Dado que es imposible resumir y comentar tanta información en unas pocas páginas, hemos preferido dedicar este informe a una selección de las novedades relacionadas de manera más específica, aunque no exclusiva, con efectos indeseados de medicamentos, y regulación de la farmacovigilancia.

En la web de la Fundació Institut Català de Farmacologia, indicada anteriormente, se puede consultar el informe completo con todas las citas, y en la base de datos SIETES información más detallada sobre estas y otras cuestiones.

ATIEPILÉPTICOS Y SUICIDIO

En 2005, después de haber recibido notificaciones de suicidios en pacientes que tomaban anticonvulsivantes, la FDA pidió a los fabricantes de once de estos fármacos que revisaran y enviaran la información sobre todos los acontecimientos relacionados con suicidio que se hubieran registrado en los ensayos clínicos con estos fármacos. La revisión de estos datos duró casi tres años. Se realizó un metanálisis de 199 ensayos clínicos controlados con placebo sobre 11 antiepilépticos, con un total de 43.892 participantes, de los cuales 27.863 habían sido aleatorizados al antiepiléptico.¹

Hubo 4 casos de suicidio entre los tratados con antiepilépticos y ninguno en los grupos placebo, así como 105 casos de pensamiento o comportamiento suicida con antiepilépticos, comparado con 35 con placebo. El riesgo de esta última variable fue de casi el doble [OR = 1,8 (IC95%, 1,2-2,7)] entre los tratados con antiepilépticos (0,37%), comparados con los aleatorizados a placebo (0,24%). Esto corresponde a un exceso de riesgo de 2,1 pacientes adicionales por cada 1.000 tratados. En los ensayos clínicos sobre tratamiento de la epilepsia el riesgo fue aun más alto [OR = 3,5 (IC95%, 1,3-12,1)]. El riesgo fue máximo una semana después de haber iniciado el tratamiento, se mantuvo hasta al cabo de 24 semanas, y fue independiente del tipo de paciente estudiado (con epilepsia, trastorno bipolar, dolor neuropático u otras indicaciones).²

Un editorial del NEJM concluía que se trata de un efecto modesto, pero real.³ También planteaba la cuestión de la relación beneficio/riesgo según la indicación para la que se usa cada fármaco: no es lo mismo correr un riesgo para suprimir las convulsiones en un paciente con epilepsia, que por ejemplo en un paciente con fibromialgia, una de las indicaciones (no autorizadas) para las que se promueve la gabapentina (y ahora la pregabalina). El autor de este editorial también se preguntaba cómo es que la FDA atribuye un incremento del riesgo de suicidio en todos los antiepilépticos, incluidos carbamacepina y valproato, para los que los riesgos encontrados en ensayos clínicos fueron, respectivamente, de 0, 65 y 0,72 (véase la figura 1). Además, indicaba que no hay información relativa a fenitoína.³

La epilepsia es un mercado limitado. La prevalencia de la enfermedad es relativamente baja y muchos pacientes ya están bien controlados con el tratamiento que toman. Además, el mercado mundial es como máximo de 2.000 millones de personas, que son las que tienen capacidad adquisitiva para pagar un antiepiléptico a precio de medicamento protegido por patente. Por estos motivos, las compañías que han desarrollado un nuevo fármaco antiepiléptico buscan ampliar su mercado con nuevas indicaciones. A menudo se promueve el fármaco para indicaciones no autorizadas, que son a menudo enfermedades "inventadas", de nueva definición, cuadros que hasta hace bien poco no eran considerados verdaderas entidades clínicas. El caso de la promoción de gabapentina (Neurontin®) por Pfizer para indicaciones no autorizadas,⁴ para el que ha pagado una multa de más de 400 millones de \$ en los Estados Unidos,⁵ es un ejemplo. Se calcula que en Estados Unidos un 74% de las prescripciones de antiepilépticos son para indicaciones no autorizadas.⁶ Hace pocos años, a través de la tarjeta amarilla en Cataluña se identificaron una serie de casos graves de glaucoma y miopía atribuidos a topiramato, casi todos ellos en pacientes que lo tomaban, por prescripción médica, en indicaciones no autorizadas; lamentablemente no conocemos datos sobre la proporción de prescripciones en indicaciones no autorizadas en Cataluña ni en España.⁷

Por otra parte, nos preguntamos por qué las noticias sobre sanciones por promoción ilegal casi siempre vienen de los Estados Unidos o del Reino Unido, como si en España no hubiera promoción de medicamentos en indicaciones no autorizadas.

PSIQUIATRÍA: EL MALESTAR ES CONVERTIDO EN ENFERMEDAD

Los valores del mercado imponen una necesidad de crecimiento cuantitativo. La "base científica" de este crecimiento, que a menudo es injustificado, consiste en inventar enfermedades y a exagerar las virtudes de los fármacos que servirían para curarlas.

Si no hay suficiente gente enferma, se inventan enfermedades. La psiquiatría es uno de los campos preferidos por los inventores de enfermedades. Los antiepilépticos son promovidos para el "trastorno bipolar" una etiqueta *light* y fácilmente digerible de la enfermedad maniaco-depresiva.

El comentario⁸ de un libro⁹ nos recuerda un caso análogo. Se describe como la timidez fue convertida en "fobia social", uno de los ejemplos recientes de invención o exageración de enfermedades. Con la colaboración de psiquiatras, periodistas y compañías farmacéuticas, la timidez -antaoño considerada una variación normal del carácter o de la personalidad- fue incorporada al DSM como fobia social o trastorno de personalidad "evitadora".

En 1917, la Asociación Americana de Psiquiatría reconocía 59 enfermedades psiquiátricas. La introducción del DSM en 1952 incrementó el número a 128. En 1968 ya había 159, en 1980 habían aumentado a 227, en 1987 hasta 253. Actualmente el DSM-IV contiene 347 categorías diagnósticas en psiquiatría. En un artículo sobre la manipulación de la investigación clínica y del conocimiento médico para las compañías farmacéuticas, Marcia Angell, antigua directora del NEJM, explica entre otras cosas que los 170 profesionales que contribuyeron a la 4ª edición del DSM de la *American Psychiatric Association*, 95 tenían relaciones financieras con compañías farmacéuticas y todos los que contribuyeron a las secciones sobre esquizofrenia y depresión tenían este tipo de conflicto de intereses.¹⁰

Aparte de inventar enfermedades, se exageran las virtudes de los fármacos para tratarlas. Una de las maneras como las compañías farmacéuticas distorsionan el verdadero valor terapéutico de sus fármacos, en la época de la "medicina basada en pruebas", consiste en publicar preferentemente los estudios con resultados favorables, y a olvidar o incluso ocultar los que dan resultados dudosos o incluso negativos.

A principios del año un artículo publicado en el NEJM advertía de la magnitud del sesgo de publicación de los ensayos clínicos con antidepresivos. De 74 ensayos clínicos con estos fármacos en el tratamiento de la depresión conocidos por la FDA, 38 habían dado resultados favorables al fármaco experimental,¹² resultados dudosos y 24 resultados negativos. Casi todos los favorables habían sido publicados, pero casi ninguno de los desfavorables lo había estado.¹¹ Un artículo publicado unos meses después, en el que se describían los resultados de los ensayos publicados y no publicados con estos fármacos, comprobaba que su eficacia en la mayoría de las formas de depresión es muy limitada, y concluía que, en todo caso, su efecto beneficioso sería muy pequeño, y limitado a algunos pacientes muy seleccionados.¹² Un comentario en el BMJ recordaba que el sesgo de publicación no se limita los ensayos clínicos con antidepresivos, citando ensayos clínicos con estatinas y con valdecoxib.¹³ La revista *Prescrire*, miembro de la Sociedad Internacional de Boletines Independientes (ISDB), recordaba resultados de farmacovigilancia y de revisión de ensayos clínicos que indican que a menudo los antidepresivos ISRS son causa de reacciones de agitación, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad y violencia, sobre todo en adolescentes.¹⁴

Con los antipsicóticos se han documentado hechos similares. Hace casi veinte años se empezaron a comercializar nuevos fármacos de este grupo, calificados de atípicos, que fueron presentados como casi desprovistos de efectos indeseados extrapiramidales. Aunque las indicaciones autorizadas no han cambiado mucho, y continúan limitándose básicamente a enfermedades psiquiátricas graves, el uso de antipsicóticos ha aumentado de manera espectacular en todo el mundo. En Estados Unidos se calcula que un 60% de las prescripciones de antipsicóticos son para indicaciones no autorizadas por la FDA.⁶

Una de estas indicaciones es el uso en ancianos con demencia. En el año 2004, las agencias reguladoras de medicamentos advirtieron del riesgo de ictus y aumento de la mortalidad en personas mayores tratadas con antipsicóticos. Los estudios recientes indican que el riesgo de accidente vascular cerebral no se limita a los llamados atípicos sino a todos ellos, ni tampoco se limita a los pacientes con demencia, sino a todos

los tratados con estos fármacos.¹⁵

Un estudio, publicado a principios del 2009, ha advertido que el alargamiento del intervalo QT y la muerte súbita de origen cardíaco pueden ser producidos tanto por los antipsicóticos típicos como los atípicos, y tiene relación con la dosis.¹⁶ La incidencia de alargamiento del intervalo QT, según los resultados del ensayo clínico CATIE, sería aproximadamente de un 3%, la de muerte súbita en pacientes tratados con antipsicóticos sería, según este nuevo estudio, de 3 por 1.000. Un comentario en el NEJM se preguntaba cómo es que se ha tardado 20 años en descubrir que este riesgo de muerte súbita es compartido por los antipsicóticos atípicos, visto que su "seguridad" cardíaca había sido uno de los principales argumentos comerciales para su promoción.¹⁷

Casi al mismo tiempo, un amplísimo metanálisis de 150 ensayos clínicos comparativos entre antipsicóticos, con un total de 21.500 pacientes, ha puesto de manifiesto que la denominación de "atípico" otorgada a los antipsicóticos de introducción más reciente es injustificada: no hay características, ni de eficacia ni del perfil de efectos indeseados, que permitan distinguir los nuevos antipsicóticos de los más antiguos. De los nuevos antipsicóticos, sólo cuatro se mostraron globalmente más eficaces que los antiguos, contrariamente a lo que habían hecho creer los mensajes comerciales. En conjunto, los nuevos tampoco tienen menos efectos sedantes que los antiguos. Además, no tienen menos tendencia a producir efectos extrapiramidales.¹⁸ Un comentario editorial acompañante en la revista Lancet concluía que los llamados antipsicóticos atípicos no tienen características que permitan diferenciarlos de los antiguos, no son más eficaces, no mejoran determinados síntomas, no tienen un patrón de efectos indeseados diferentes, y son más caros. "Los antipsicóticos atípicos se pueden considerar como pura invención, hábilmente manipulada por la industria farmacéutica" y se lamentaba que este engaño haya durado 20 años.¹⁹

Los nuevos fármacos suelen llegar rodeados de una aura de eficacia y seguridad. Con el tiempo, con la experiencia, y en gran parte gracias a los sistemas de farmacovigilancia, el optimismo inicial se va moderando. En el 2008 hemos conocido nueva información sobre los problemas de seguridad asociados a la **vareniclina**, un fármaco promovido para la deshabituación tabáquica. Tras un año y medio de comercialización en Estados Unidos, se habían notificado, entre otros, casi un millar de casos de efectos neuropsiquiátricos asociados a este fármaco, entre ellos comportamiento suicida, hostilidad, paranoia, alucinación, convulsión, lesiones accidentales, alteraciones del ritmo cardíaco y más de 500 casos de alteración de la glucemia.²⁰ Todo ello motivó que la Administración Federal de Aviación y el Ministerio de Defensa prohibieran su uso en pilotos y controladores aéreos ...²¹ En España no tenemos noticia de acciones similares.

TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

En el año 2008 se han publicado tres nuevos grandes ensayos sobre el tratamiento de la hipertensión arterial.

En el ensayo ACCOMPLISH, se comparó una combinación de un IECA más amlodipina, con una de un IECA más hidroclorotiacida, en más de 11.500 pacientes hipertensos de riesgo cardiovascular elevado. La combinación con amlodipina fue superior, en términos de prevención de la morbimortalidad cardiovascular.²²

En el ensayo ONTARGET, con un diseño de no inferioridad en más de 25.000 pacientes, se vio que ramipril (10 mg al día) no es diferente de telmisartán (80 mg al día), y que la combinación de ambos no es mejor en cada fármaco por separado, y da lugar a más efectos indeseados, entre ellos más disfunción renal.^{23,24}

El ensayo HYVET, en casi 4.000 pacientes hipertensos de más de 80 años, confirmó el efecto beneficioso sobre la tasa de ictus y sobre la mortalidad del tratamiento con un análogo de los diuréticos tiazídicos (indapamida).²⁵ Los ensayos clínicos sobre tratamiento de la hipertensión arterial, con números elevados de pacientes, añaden relativamente poco lo que ya sabemos: que la magnitud del efecto preventivo del tratamiento depende sobre todo del grado de reducción de las cifras tensionales. Tras la publicación del ensayo ALLHAT, los nuevos ensayos clínicos parecen más diseñados para situar determinados fármacos y combinaciones en el mercado de la hipertensión (1.000 millones de personas con hipertensión en todo el mundo)²⁶ que otra cosa. La elección del fármaco debe depender de la comorbilidad y de las preferencias del paciente, en términos de lo que llamamos calidad de vida.²⁶

Ha salido al mercado un nuevo antihipertensivo, el **aliskiren**, un inhibidor directo de la renina. De momento, no hay suficiente experiencia en ensayos clínicos sobre su efecto protector de la morbimortalidad cardiovascular, y por tanto no se le puede considerar un avance tangible, en comparación con los IECA.²⁷

COMO MÍNIMO 3 DE CADA 10 PACIENTES TRATADOS CON CLOPIDOGREL NO RESPONDEN AL FÁRMACO

El final de año nos sorprendió con la publicación casi simultánea de cuatro estudios que indican que el clopidogrel podría no ejercer su efecto antiagregante plaquetario en una tercera parte de los pacientes tratados. Unas semanas antes, se habían publicado estudios que indicaban que en pacientes que reciben simultáneamente clopidogrel y omeprazol (que deben ser una proporción importante de los tratados con el primero), clopidogrel podría no ser tampoco efectivo.

El clopidogrel es un profármaco, que debe ser activado a un metabolito activo. Esta activación se produce en el hígado, y es mediada por una de las isoformas del citocromo P450, el CYP2C19. Aproximadamente un 30% de la población de raza blanca tiene una isoforma defectuosa de esta enzima, y por tanto es incapaz de convertirse en su metabolito.

En un trabajo se analizaron los fenotipos metabolizadores a través del CYP2C19 de 162 personas que habían participado como voluntarios sanos en estudios sobre su farmacocinética y su farmacodinamia. Se observó que los portadores de un polimorfismo genético determinante de pobre capacidad metabolizadora del CYP2C19 convierten muy poco clopidogrel en su metabolito activo, y además tienen poco efecto antiagregante plaquetario después de la administración de dosis normales o altas de clopidogrel.²⁸ El mismo artículo describía un análisis en 1.475 pacientes incluidos en un ensayo clínico (TRITON TIMI 38) y aleatorizados a recibir tratamiento con clopidogrel; se observó que los portadores del polimorfismo metabolizador lento por la vía del CYP2C19 tenían una morbimortalidad cardiovascular un 53% más alta (12,1% comparado con 8%) que los aleatorizados a clopidogrel con CYP2C19 funcional.

En un segundo artículo, se analizaron más de 2.200 pacientes consecutivos con infarto de miocardio, que recibieron tratamiento de prevención secundaria con clopidogrel.²⁹ Se analizaron diversos determinantes genéticos de la farmacocinética y la farmacodinamia del clopidogrel, y se observó que los portadores de la variante deficiente del CYP2C19 tenían una morbimortalidad de casi el doble que la de los no portadores (21,5% comparado con 13,3%).

En el tercer artículo se describía un estudio en 259 pacientes consecutivos jóvenes con infarto de miocardio que recibieron tratamiento con clopidogrel.³⁰ La morbimortalidad cardiovascular fue cuatro veces mayor en los portadores de la variante genética determinante de función reducida del CYP2C19.

Los editoriales acompañantes se han preguntado si la "resistencia" al clopidogrel en los pacientes deficitarios en CYP2C19 se podría superar con dosis más altas, y han anunciado la inminente llegada al mercado de nuevos fármacos (por ej., prasugrel), que no dependerían de la vía del CYP2C19 para ejercer su efecto antiagregante plaquetario.^{31,32} Uno de ellos concluyó que la determinación del genotipo de los pacientes con síndrome coronario agudo no es necesariamente la solución adecuada, y se necesitan más estudios para validar su uso.³² No hay una prueba de laboratorio de uso general disponible para determinar el fenotipo hidroxilador CYP2C19, ni tampoco para determinar la acción farmacodinámica de clopidogrel sobre las plaquetas.

En este contexto, cabe recordar que, excepto en pacientes que han sufrido recientemente un síndrome coronario agudo,³³ en los pacientes con antecedente de infarto de miocardio, ictus o arteriopatía periférica, el clopidogrel no tiene más eficacia preventiva que el ácido acetilsalicílico a dosis de 75-100 mg al día.^{34,35}

En noviembre, los resultados preliminares de un estudio observacional presentado en la reunión anual de la *American Heart Association* mostraron que el riesgo de infarto de miocardio y de ictus en pacientes con stents coronarios tratados con clopidogrel aumentaba si también tomaban inhibidores de la bomba de protones (IBP), como esomeprazol, omeprazol, rabeprazol, pantoprazol o lansoprazol. Se siguieron más de 14.000 pacientes a partir de una base de datos y se observó que en pacientes que no habían sufrido un infarto, un 32,5% de los tratados con clopidogrel y un IBP presentaron un acontecimiento grave durante

el año después de la cirugía del stent, en comparación con un 21,1% de los tratados con clopidogrel solo. No obstante, en un subanálisis del ensayo CREDO (también presentado en la reunión) no se observaron diferencias en los acontecimientos cardiovasculares entre los pacientes tratados con clopidogrel y los tratados con la combinación de clopidogrel con un IBP (Nota de prensa).

En un ensayo clínico, 124 pacientes sometidos a implantación de un stent coronario y tratados con la combinación de clopidogrel y AAS, se observó una reducción del efecto de clopidogrel en los aleatorizados a omeprazol en comparación con el grupo placebo después de 7 días de tratamiento.³⁶ Se ha sugerido que los IBP reducen el efecto del clopidogrel, probablemente por los efectos metabólicos competitivos sobre el CYP2C19.³⁷

Mientras no se disponga de nuevos datos que confirmen esta posible interacción, sería prudente reservar el uso de los IBP, junto con antiagregantes, para los pacientes de mayor riesgo, como de edad avanzada (más de 70 años) o con antecedente de úlcus o de hemorragia gastrointestinal, que no hayan recibido tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori*.

La mayoría de los pacientes tratados con clopidogrel en nuestro medio no toman AAS de manera simultánea. No obstante, hay un grupo que toma tratamiento antiagregante dual. Conviene recordar que la combinación de clopidogrel y AAS ha sido estudiada en diversas indicaciones, sobre todo en pacientes de alto riesgo de trombosis, como los portadores de un stent coronario, en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, o en el período agudo de un infarto de miocardio (IAM) con elevación del segmento ST. Aunque algunos autores ya recomiendan su uso en algunas de estas indicaciones, el efecto beneficioso adicional es modesto y en algunos estudios ha aumentado el riesgo de sangrado mayor. En ensayos clínicos, un 11% de los pacientes tienen que abandonar el tratamiento a causa de hemorragias. Suponemos que en la práctica clínica habitual este porcentaje debe ser más alto.

DUDAS SOBRE LA EFICACIA Y LA TOXICIDAD DE EZETIMIBA

La combinación de simvastatina y ezetimiba muestra poca eficacia clínica en pacientes con estenosis aórtica y se asocia a un aumento del riesgo de cáncer, según los resultados de estudios recientes.

El ensayo ENHANCE, en 720 pacientes con hipercolesterolemia familiar, se diseñó para evaluar si añadir ezetimiba a simvastatina (80 mg) frena más la progresión de la aterosclerosis que la simvastatina sola.³⁸ Los resultados sugieren que la ezetimiba no frena la progresión de la placa de aterosclerosis, e incluso la puede aumentar. Después de 2 años, el grosor medio de la placa en la carótida en los tratados con la combinación de ezetimiba y simvastatina aumentó el doble frente a los tratados con simvastatina sola, aunque la diferencia no fue significativa y en los pacientes tratados con ezetimiba las LDL se redujeron más. Aunque no se evaluaron variables clínicas, estos resultados hacen dudar de la eficacia de ezetimiba, así como sobre la aprobación de los fármacos a partir de su efecto sobre el colesterol, la promoción ética de los investigadores y los laboratorios farmacéuticos.³⁹

La ezetimiba se ha promovido en combinación con una estatina, con el argumento de que permite lograr reducciones de las LDL y reducir la dosis de la estatina, pero no se ha mostrado más segura que aumentar la dosis de la estatina. Estos hallazgos confirman la sospecha de que al reducir la dosis de la estatina se puede estar negando un efecto beneficioso en términos de prevención de eventos cardiovasculares. Por tanto, cuando los cambios de estilo de vida no son suficientes para reducir el colesterol, y sobre todo en pacientes que han sufrido un infarto de miocardio, las estatinas se han mostrado eficaces para prevenir la morbimortalidad cardiovascular. Antes de considerar la ezetimiba, se debería maximizar la dosis de estatina y considerar otros hipolipemiantes.

Después se publicó el estudio SEAS (*Simvastatin and Ezetimibe in aortic stenosis*), en 1.873 pacientes con estenosis aórtica. Tras un seguimiento de más de 4 años, no hubo diferencias significativas en una variable combinada de acontecimientos cardiovasculares graves entre los tratados con la combinación de simvastatina (40 mg) y ezetimiba (10 mg) al día frente a placebo, a pesar de la reducción de las cifras de colesterol en los tratados. El aumento de la incidencia de cáncer observado en los pacientes tratados (11,1%) frente a placebo (7,5%) motivó que la FDA anunciara que este posible riesgo sería examinado con más detalle. En un análisis combinado de este estudio y dos estudios en curso, se observó un aumento no significativo de la mortalidad por cáncer con ezetimiba, pero no de la incidencia de cáncer.⁴⁰

Un artículo editorial revisa la posible naturaleza causal de la relación entre ezetimiba y cáncer detectada

en el ensayo SEAS, y concluye que esta relación no se puede descartar.^{41,42} Mientras no se aclaran las dudas sobre el posible riesgo de cáncer asociado al uso de ezetimiba, y dado que no añade un efecto clínico beneficioso, hay que ser prudente y considerar otros hipolipemiantes.

¿TRATAMIENTO DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA EN NIÑOS?

Hace años que se reconoce que los niños son “huérfanos terapéuticos”, porque los ensayos clínicos con nuevos medicamentos se suelen hacer en población adulta. En los últimos años, la FDA y la EMEA, para estimular la investigación farmacológica-clínica en niños, ofrecieron estímulos a la industria farmacéutica para realizar ensayos clínicos en pediatría. Estos estímulos han consistido en alargamientos variables de la exclusividad de mercado conferida por la patente. El resultado, ciertamente inesperado, ha sido la proliferación de abundante bibliografía sobre enfermedades y factores de riesgo que tradicionalmente han atraído poco interés en investigación en pediatría: hipertensión arterial, hipercolesterolemia, depresión, trastorno bipolar, etc. Incluimos en esta selección dos artículos sobre la reciente recomendación de la Academia Americana de Pediatría sobre el cribado del colesterol y el tratamiento de la hipercolesterolemia en niños. Esta sociedad recomienda iniciar el tratamiento con estatinas en partir de los 8 años.^{43,44}

En contraste con estas concepciones, reproducimos también una crítica sobre el valor de la hipercolesterolemia como factor de riesgo cardiovascular, que recuerda no sólo "lo que se publica" (a menudo porque es lo que se paga por hacer y por publicar), sino también lo que se publicó hace tiempo, cuando la investigación médica no estaba tan teñida de valores comerciales.⁴⁵

DIABETES

TRATAMIENTO HIPOGLUCEMIANTE INTENSIVO EN DIABÉTICOS

En pacientes diabéticos, un tratamiento hipoglucemiante intensivo para alcanzar cifras de hemoglobina glicosilada menor del 6% no reduce los acontecimientos cardiovasculares mayores, según los resultados de los estudios ACCORD y ADVANCE.

En febrero de 2008 se anunciaba la interrupción de una parte del ensayo ACCORD, después de que un análisis intermedio mostrara un aumento de la mortalidad en el grupo de tratamiento hipoglucemiante intensivo.

En el ensayo ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) se aleatorizaron 10.251 pacientes diabéticos de alto riesgo cardiovascular a un tratamiento hipoglucemiante intensivo (para alcanzar una cifra de hemoglobina glicosilada de menos del 6%) o tratamiento estándar (para conseguir una cifra de entre 7 y 7,9%). Se detuvo la rama de tratamiento intensivo después de que se observara un aumento de la mortalidad en estos pacientes. La variable principal combinada de infarto de miocardio, ictus y muerte cardiovascular no fue diferente entre los grupos. Los autores concluyen que el tratamiento hipoglucemiante intensivo se asocia a un aumento de la mortalidad (aunque se obtengan cifras más bajas de hemoglobina glicosilada) y no reduce la morbilidad cardiovascular.⁴⁶

En el ensayo ADVANCE se comparó un tratamiento intensivo que incluía el uso de gliclacida (para alcanzar una hemoglobina glicosilada de 6,5% o inferior) con un tratamiento estándar en 11.140 pacientes diabéticos. Tras cinco años, no se observaron diferencias entre los dos grupos en los acontecimientos macrovasculares ni en la mortalidad, aunque el tratamiento intensivo redujo la incidencia de nefropatía.⁴⁷

Aunque en los dos estudios se compara una intervención terapéutica agresiva y una de estándar y se incluyeron pacientes con características similares, se observaron diferencias importantes entre ellos. En el ensayo ACCORD un 92% de los pacientes del grupo de tratamiento intensivo recibieron rosiglitazona, comparado con menos de un 20% en el estudio ADVANCE, pero los autores no atribuyen el aumento de la mortalidad a este fármaco.⁴⁸ A pesar de las diferencias, los resultados de ambos estudios sugieren que intentar alcanzar cifras de hemoglobina glicosilada inferiores a las recomendadas actualmente no aporta un efecto beneficioso sobre el pronóstico cardiovascular.⁴⁹

En un ensayo abierto, en aproximadamente 1.800 hombres diabéticos con cifras de hemoglobina glicosilada de 7,5% o más, el tratamiento hipoglucemiante intensivo tampoco redujo la morbimortalidad cardiovascular, comparado con un tratamiento estándar. Los otros factores de riesgo cardiovascular

fueron tratados de manera idéntica en ambos grupos. Aunque en el grupo de tratamiento intensivo se logró reducir más las cifras de hemoglobina glicosilada al cabo de seis meses, el número de acontecimientos cardiovasculares graves fue similar en ambos grupos después de 5,6 años de seguimiento.⁵⁰

Se ha sugerido que la resistencia a la insulina o la hiperinsulinemia podrían predecir un aumento del riesgo cardiovascular y que podría ser conveniente intentar también una regulación agresiva de las concentraciones de insulina o de la resistencia a la insulina, y no sólo una regulación agresiva de la glucemia.⁵¹ A pesar de estas incertidumbres, en las personas con diabetes se recomienda regular la hipertensión, la dislipemia y otros factores de riesgo cardiovasculares para prevenir la morbimortalidad cardiovascular.

AAS EN PREVENCIÓN PRIMARIA EN DIABÉTICOS

El uso de ácido acetilsalicílico (AAS) en pacientes con factores de riesgo pero sin enfermedad cardiovascular es motivo de controversia. Los resultados de dos estudios recientes coinciden con los de estudios previos.

En un ensayo clínico de diseño factorial, aproximadamente 1.300 pacientes adultos con diabetes de tipo 1 o 2 y enfermedad arterial periférica asintomática fueron aleatorizados a uno de los cuatro grupos: AAS, un antioxidante, la combinación de AAS más un antioxidante, o bien placebo. Tras un seguimiento de casi 7 años, no hubo diferencias entre los grupos en las dos variables principales: la primera, una combinada de muerte por cardiopatía isquémica o accidente vascular cerebral (AVC), AVC o infarto no mortales, o amputación por encima del tobillo por causa isquémica, y la segunda, muerte por cardiopatía isquémica o AVC.⁵²

Según el editorial acompañante, los resultados de siete ensayos clínicos muestran que el AAS no es eficaz en prevención primaria cardiovascular, incluso en pacientes de alto riesgo, y sólo se debería prescribir en pacientes con enfermedad cardiovascular sintomática establecida.⁵³

En el segundo ensayo se incluyeron 2.539 pacientes japoneses con diabetes de tipo 2 sin antecedentes de arteriosclerosis.⁵⁴ Después de un seguimiento de cerca de 4 años, en los pacientes tratados con AAS a dosis bajas (80-100 mg al día) se observó una reducción no significativa del riesgo de la variable principal combinada de cardiopatía isquémica mortal o no mortal, ictus mortal o no mortal, y enfermedad arterial periférica, en comparación con los no tratados. No hubo diferencias en la mortalidad total. En un análisis del subgrupo de pacientes de 65 años o más, se observó una reducción marginalmente significativa de la incidencia de la variable principal en los tratados con AAS en comparación con los controles. El tratamiento antiagregante se asoció a un aumento del riesgo de hemorragia gastrointestinal y retiniana. Según los autores, estos hallazgos deben interpretarse en el contexto de una baja incidencia de cardiopatía isquémica en Japón y del tratamiento habitual de los factores de riesgo.

Mientras se esperan los resultados de dos ensayos en curso para ayudar a aclarar la eficacia del AAS en la prevención cardiovascular primaria en pacientes diabéticos (ASCEND y ACCEPT-D), la decisión de prescribir AAS debería hacerse de manera individual tras una valoración cuidadosa de los efectos beneficiosos esperados y del riesgo de hemorragia.⁵⁵

RIESGO DE FRACTURAS CON GLITAZONAS

Los resultados de un estudio de casos y controles publicado en 2008 muestran que el tratamiento con glitazonas durante un año o más puede aumentar el riesgo de fracturas en los pacientes tratados.⁵⁶ Un metanálisis publicado a finales de año confirma los hallazgos y muestra que el tratamiento prolongado con glitazonas se asocia al doble de riesgo de fracturas entre las mujeres tratadas.⁵⁷

En el año 2007 se describió un aumento del riesgo de fracturas en mujeres tratadas con rosiglitazona o pioglitazona. En el estudio ADOPT, y en el ensayo PROactive se registraron incrementos de la incidencia de fracturas óseas distales (de brazo, mano y pie) con rosiglitazona (9,3%) y pioglitazona (5,1%) en comparación los controles (4,27% y 2,5%, respectivamente).

En el estudio de casos y controles, a partir de una base de datos británica, se identificaron 1.020 adultos diabéticos que presentaron alguna fractura con un traumatismo poco intenso y cerca de 4.000 pacientes

diabéticos sin fractura. El uso actual de pioglitazona o rosiglitazona durante 12 a 18 meses se asoció a un aumento significativo, de 2,4 veces, del riesgo de fractura, frente a los no tratados. Esta asociación era independiente de la edad y el sexo, y tendía a aumentar con la dosis. El uso de otros hipoglucemiantes, como la metformina o una sulfonilurea, no se relacionó con un aumento del riesgo de fractura. Aunque no se conoce el mecanismo, se ha sugerido que estos fármacos inhiben la osteoblastogénesis como consecuencia de la activación del PPAR-gamma.

En el metanálisis se analizaron los datos de 10 ensayos clínicos y dos estudios observacionales en más de 40.000 participantes. El uso de rosiglitazona y pioglitazona durante un año o más se asoció a un aumento significativo del riesgo de fractura a partir de los 10 ensayos clínicos. En cinco ensayos clínicos se observó un aumento significativo del riesgo de fractura en mujeres, pero no en hombres. Los autores concluyen que el uso prolongado de glitazonas duplica el riesgo de fracturas en mujeres con diabetes, sin un aumento significativo del riesgo en hombres.

ANTICOLINÉRGICOS EN LA EPOC

En un estudio de **casos y controles** publicado en septiembre de 2008, el tratamiento con ipratropio se asoció a un aumento de la mortalidad cardiovascular en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).⁵⁸ Se observó un riesgo más elevado de muerte cardiovascular entre los tratados con ipratropio durante los seis meses previos, comparados con los controles que no habían recibido ipratropio en el mismo período. Dado este posible riesgo, los autores concluyen que es necesario tener precaución en el uso de estos fármacos en pacientes con diagnóstico reciente de EPOC. En cambio, el uso de corticoides inhalados se asoció a una disminución de las muertes de causa cardiovascular. Unos meses antes la FDA había anunciado que revisaría los datos de toxicidad del tiotropio, a raíz de un posible riesgo de ictus en pacientes tratados.

Los resultados de un **metanálisis** de ensayos clínicos reciente muestran que el tratamiento con anticolinérgicos inhalados (ipratropio o tiotropio) en pacientes con EPOC se asocia a un aumento del riesgo de acontecimientos cardiovasculares.⁵⁹ Se incluyeron 17 ensayos (12 con tiotropio y 5 con ipratropio) en cerca de 15.000 pacientes con EPOC aleatorizados a un anticolinérgico inhalado o bien a un tratamiento de control (placebo, salmeterol, salmeterol y fluticasona, o salbutamol). Tras un seguimiento de entre 6 semanas y 5 años, los pacientes tratados con anticolinérgicos presentaron un riesgo significativamente más elevado de una variable combinada de muerte cardiovascular, infarto de miocardio e ictus (1,8%) que los controles (1,2%). Cuando se analizaron por separado los estudios según la duración, el riesgo de la variable combinada se mantenía significativamente elevado en los ensayos a largo plazo, mientras que el aumento de riesgo en los estudios de duración más breve no era estadísticamente significativo. Los autores concluyen que en los pacientes con EPOC tratados con anticolinérgicos a largo plazo, hay que vigilar especialmente el riesgo de aparición de acontecimientos cardiovasculares.

Los resultados del ensayo UPLIFT, publicado en octubre pasado, muestran que en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) moderada o grave, el tiotropio no reduce el deterioro de la función pulmonar, aunque mejore los síntomas.⁶⁰ Cerca de 6.000 pacientes con EPOC moderada o muy grave fueron aleatorizados a tiotropio o bien placebo, de los cuales sólo un 60% completaron 45 meses de tratamiento. No hubo diferencias significativas en la tasa de deterioro del FEV1, variable principal del estudio. El tratamiento con tiotropio se asoció a una mejoría del FEV1 y de la calidad de vida, y a una reducción del número de exacerbaciones (de 0,85 por paciente y año a 0,73 por paciente y año), pero no redujo el número de ingresos por exacerbaciones. La mortalidad fue similar entre los dos grupos.

Los resultados de este ensayo confirman los de estudios previos de menor duración: que el tiotropio tiene una eficacia modesta en el tratamiento de la EPOC, y muestran que no detiene el deterioro de la enfermedad. También muestran un incremento de la incidencia de retención urinaria, explicable dado el efecto anticolinérgico del tiotropio, y un incremento, sin explicación biológica, de la mortalidad por cáncer de pulmón.⁶¹ No resuelven, no obstante, las dudas sobre el aumento del riesgo cardiovascular observado en el metanálisis, porque el ensayo no fue diseñado para evaluar los acontecimientos cardiovasculares.⁶²

RIESGO DE FRACTURA POR INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES

En el año 2006 un estudio realizado a partir de la base de datos de atención primaria británica GPRD sugirió que el uso prolongado de inhibidores de la bomba de protones podría aumentar el riesgo de fractura.⁶³ En aquella ocasión, se recordó que estos fármacos, debido a la hipoclorhidria que producen, inhiben la absorción gastrointestinal del calcio.

En el 2008, un nuevo estudio, realizado a partir de otra base de datos, en Canadá, basado en el análisis de casi 15.000 casos de fractura presuntamente osteoporótica y casi 50.000 controles sin fractura, ha confirmado los hallazgos iniciales.⁶⁴ El uso de estos fármacos aumentaría de manera significativa el riesgo de fractura osteoporótica sólo después de una exposición prolongada, de 5 a 7 años. Se encontró un aumento del riesgo de fractura de cuello de fémur al cabo de cinco años de uso, y un aumento del de cualquier tipo de fractura al cabo de siete años. Se excluyeron los casos y controles que tomaban medicación para la osteoporosis, y esto hace más convincentes los hallazgos. Dado que el uso de estos fármacos está muy extendido (99 DDD por 1.000 habitantes y día en Cataluña), y dado que una proporción elevada de pacientes los toma desde hace mucho tiempo, junto con otros fármacos, este riesgo puede tener un impacto sobre la incidencia de fracturas en personas mayores.

RIESGO DE FIBRILACIÓN AURICULAR ASOCIADO A BIFOSFONATOS

En el año 2007, el ensayo HORIZON, en el que se evaluó la administración de una infusión anual de ácido zoledrónico para la prevención secundaria de fractura de cuello de fémur en mujeres en edad postmenopáusia, se observó un incremento inesperado de la incidencia de fibrilación auricular (FA) entre las pacientes tratadas.⁶⁵ Esto planteó la duda de si la asociación era verdaderamente causal, y de si el efecto era específico del ácido zoledrónico en infusión, o bien común a todos los bifosfonatos. De manera inmediata, se publicó un análisis sobre esta cuestión en el ensayo FIT (*Fracture Intervention Trial*), con alendronato en casi 6.500 mujeres en edad postmenopáusia, con unos cinco años de seguimiento. Se observó que el alendronato aumenta el riesgo de FA, de 1 a 2% al cabo de unos 4,5 años de tratamiento.⁶⁶ Los estudios observacionales sobre esta cuestión han dado resultados discordantes,^{67,68} pero el hecho de que haya sido observada y confirmada en ensayos clínicos hace pensar que debe tratarse de una relación causal.

BIFOSFONATOS-DOLOR ÓSEO INTENSO

A principios de año, la FDA alertó sobre el riesgo de dolor generalizado causado por bifosfonatos. Estos cuadros pueden pasar desapercibidos, porque muy a menudo los presentan pacientes que ya se quejaban de dolores osteoarticulares. Por ello, y dado el amplio uso que se hace de los bifosfonatos, ante un (a) paciente con dolor localizado o generalizado de tipo osteoarticular, cabe preguntarse por el uso de estos fármacos, y probar si el cuadro mejora con su retirada.⁶⁹

OTRAS CUESTIONES DE FARMACOVIGILANCIA

Hemos seleccionado el estudio de van der Hooft et al realizado en los Países Bajos, con métodos precisos de obtención e integración de la información clínica en atención primaria y en hospitales, que confirmó que los anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios son la primera causa de ingreso hospitalario a causa de efectos adversos de medicamentos, y que identificó a los quimioterápicos antineoplásicos como una causa también cuantitativamente importante de ingreso hospitalario.⁷⁰ También hemos incluido un metanálisis de ensayos clínicos con datos individuales de pacientes, sobre los efectos indeseados cardiovasculares de celecoxib, en la que se comprueba que su incidencia tiene relación con la dosis de este AINE selectivo de la COX-2.⁷¹ A título de curiosidad, incluimos también la descripción de un caso de crisis hipertensiva por ingesta de regaliz,⁷² que no es la primera que se describe en nuestro ámbito.⁷³

LOS ENSAYOS CLÍNICOS PROMOVIDOS POR COMPAÑÍAS FARMACÉUTICAS. UN SISTEMA ROTO

Cuatro años después de la retirada del rofecoxib del mercado debido a sus efectos adversos, aun se conocen detalles sobre la manipulación fraudulenta de los resultados de ensayos clínicos con este fármaco por parte del laboratorio fabricante. En juicios por reclamaciones a los Estados Unidos, los jueces han obligado a la compañía a hacer públicos sus documentos internos relativos a la gestión de la investigación

con este fármaco. Los artículos de Psaty y Kronmal⁷⁴ y de Sox y Rennie⁷⁵ describen las maneras como se "disimulan" los casos de infarto de miocardio y de muerte en los informes sobre ensayos clínicos, como se publicaron artículos con resultados deliberadamente manipulados, y como se engañó a la FDA y a los miembros de sus comités asesores. El acceso a los documentos internos de la compañía también puso de manifiesto que los artículos sobre ensayos clínicos sobre rofecoxib habían sido escritos por personal de la compañía, y que a menudo el puesto de primer firmante o de firmante único había sido ofrecido a investigadores universitarios que no eran autores, a menudo no tenían nada que ver, y generalmente no declaraban haber recibido ingresos de la compañía.⁷⁶ Comentando estos artículos, Marcia Angell escribe que el sesgo en la manera de realizar y publicar la investigación promovida por la industria no es inusual, y de ninguna manera se limita a Merck.¹⁰ En los últimos veinte años, la industria farmacéutica ha obtenido un control sin precedentes sobre la evaluación de sus propios productos, dice Angell. La industria diseña los ensayos, analiza los resultados, escribe los artículos y decide si se publican, dónde y cómo. En los ensayos multicéntricos, los "autores" no suelen tener ni siquiera acceso a sus propios resultados. De hecho, los llamados "investigadores" de los ensayos clínicos se han convertido en poco más que mano de obra alquilada, que suministra pacientes y recoge datos según un protocolo dictaminado por el patrocinador, dice Angell. "Si se examina el conjunto de estos hechos, sería ingenuo creer que el sesgo es sólo cuestión de algunos casos aislados ... Para tener una información válida y fiable, el médico ya no puede confiar en las revistas científicas. "Y concluye diciendo que es absurdo que las compañías farmacéuticas sean las responsables de la evaluación de sus propios productos, y que hay que crear un Instituto para los Ensayos Clínicos con Medicamentos en el NIH, que administre los ensayos clínicos, incluidos los anteriores a la comercialización de los nuevos fármacos.

Otro aspecto de la bioética de la investigación clínica en seres humanos lo dio un reportaje del *Wall Street Journal* del que informaba el NEJM: una gran compañía multinacional farmacéutica "usa" personas sin techo para hacer sus ensayos clínicos sobre seguridad de medicamentos.⁷⁷

PARA ACABAR ...

La manera como describimos la felicidad depende de cada persona, y del momento o la situación en que se encuentre. El médico se encuentra cada día más a menudo haciendo frente al malestar de las personas, ante "problemas" que no llegan a ser enfermedades, pero aun estamos lejos de pensar que sea responsable de la "felicidad" de sus pacientes.

Hace pocas semanas el BMJ publicaba un estudio sobre más de 4.700 personas del Estudio de Framingham, que habían sido examinadas durante 20 años. Se vio que la felicidad, como la salud, es un fenómeno de red, que se acumula en grupos que se extienden hasta tres grados de separación (de familiares, amigos, vecinos, conocidos, etc.): Por ejemplo, los amigos de los amigos de nuestros amigos.⁷⁸

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guha M. Anti-epileptics to get suicide warning in the EU. *Scrip* 2008;3425/26:13. ID 84792
2. Sutter S. US panel rejects epilepsy drug "black box" warning. *Scrip* 2008;3379:4. ID 83564
3. Avorn J. Drug warnings that can cause fits - Communicating risks in a data-poor environment. *N Engl J Med* 2008;359:991-94. ID 83910
4. Faigen N. Pfizer manipulated Neurontin studies, experts allege in fraud case. *Scrip* 2008;3405/06:30-31. ID 84225
5. Anónimo. Pfizer to pay \$430 million to settle Neurontin fraud case. *Scrip* 2004;2953:16. ID 70243
6. Stafford RS. Regulating off-label drug use - Rethinking the role of the FDA. *N Engl J Med* 2008;358:1427-29. ID 82522
7. Cereza G, Pedrós C, Garcia N, Laporte J-R. Topiramate in non-approved indications and acute myopia or angle closure glaucoma. *Br J Clin Pharmacol* 2005;60:578-79. ID 75276
8. Wessely S. How shyness became social phobia. *Lancet* 2008;371:1063-64. ID 82491
9. Lane C. *Shyness: How normal behavior became a sickness*. Yale University Press, 2008.
10. Angell M. Industry-sponsored clinical research. A broken system. *JAMA* 2008;300:1069-71. ID 83907
11. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med* 2008;358:252-60. ID 81978
12. Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Medicine* 2008;5:45. ID 82220
13. Lenzer J, Brownlee S. An untold story? *BMJ* 2008;336:532-34. ID 82333
14. Anónimo. Antidépresseurs IRS et violence. *Prescrire* 2008;28:431-32. ID 83101
15. Douglas IJ, Smeeth L. Exposure to antipsychotics and risk of stroke: self controlled case series study. *BMJ* 2008;337:616. ID 83977
16. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein M. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med* 2009;360:225-35. ID 84996
17. Schneeweiss S, Avorn J. Antipsychotic agents and sudden cardiac death - How should we manage the risk? *N Engl J Med* 2009;360:294-96. ID 84997
18. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009;373:31-34. ID 84954
19. Tyrer P, Kendall T. The spurious advance of antipsychotic drug therapy. *Lancet* 2009;373:4-5. ID 84942
20. Anónimo. Varénicline: diabètes, troubles neuropsychiques, cardiaques, cutanés. *Prescrire* 2008;28:836. ID 84381
21. Faigen N. US group urges "broad warning" on accident risks with Chantix. *Scrip* 2008;3409/3410:27. ID 84389
22. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, Gupte J, Gatlin M, Velazquez EJ, for the ACCOMPLISH trial investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417-18. ID 84603
23. The ONTARGET Investigators. Telmisartán, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59. ID 82635
24. Mann JFE, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, Wang X, Maggioni A, Budaj A, Chaithiraphan S, Dickstein K, Keltai M, Metsärinne K, Oto A, Parkhomenko A, Piegas LS, Svendsen TL, Teo KK, Yusuf S, on behalf of the ONTARGET Investigators. Renal outcomes with telmisartán, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008;372:547-53. ID 83789
25. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, Stoyanovsky V, Antikainen RL, Nikitin Y, Anderson C, Belhani A, Forette F, Rajkumar C, Thijs L, Banya W, Bulpitt CJ, for the HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887-98. ID 81922
26. Chobanian AV. Does it matter how hypertension is controlled? *N Engl J Med* 2008;359:2485-88. ID 84604
27. Anónimo. Aliskiren/hydrochlorothiazide (Tekturna HCT) for hypertension. *Med Lett Drugs Ther* 2008;50:65-68. ID 83888
28. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, Walker JR, Antman EM, Macias W L, Braunwald E, Sabatine MS. Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel.

- N Engl J Med 2009;360:0001-1111. ID 84677
29. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, Quteineh L, Drouet E, Méneveau N, Steg G, Ferrières J, Danchin N, Becquemont L, French registry of Acute ST-Elevation and Non-ST_Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) Investigators. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2009;360:111-222. ID 84678
 30. Collet J-P, Hulot J-S, Pena A, Villard E, Esteve J-B, Silvain J, Payot L, Brugier D, Cayla G, Beygui F, Bensimon G, Funck-Brentano C, Montalescot G. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet* 2009; 373:309-17. ID 84680
 31. Freedman JE, Hylek EM. Clopidogrel genetics and drug responsiveness. *N Engl J Med* 2009;360: 411-13. ID 85050
 32. Storey RF. Clopidogrel in acute coronary syndrome: to genotype or not? *Lancet* 2009;373:276-78. ID 84681
 33. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502. ID 58494
 34. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-32. ID 30238
 35. Davie A P, Love M P. CAPRIE trial. *Lancet* 1997;349:355. ID 31124
 36. Gilard M, Arnaud B, Cornily J-C, Le Gal G, Lacut K, Le Calvez G, Mansourati J, Mottier D, Abgrall J-F, Bosch J. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin. The randomized double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) Study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:256-60. ID 85049
 37. Gurbel PA, Lau WC, Tantry US. Omeprazole. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:261-63. ID 82344
 38. Kastelein JJP, Akdim F, Stroes ESG, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AFH, Visseren FLJ, Sijbrands EJG, Trip MD, Stein EA, Gaudet D, Duivenvoorden R, Veltri EP, Marais AD, de Groot E, for the ENHANCE Investigators. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008;358:1431-43. ID 82523
 39. Mitka M. Cholesterol drug controversy continues. *JAMA* 2008;299:2266. ID 83058
 40. Peto R, Emberson J, Landray M, Baigent C, Collins R, Clare R, Califf R. Analyses of cancer data from three ezetimibe trials. *N Engl J Med* 2008;359:1357-66. ID 84067
 41. Fleming TR. Identifying and addressing safety signals in clinical trials. *N Engl J Med* 2008; 359:1400-02. ID 84070
 42. Drazen JM, D'Agostino RB, Ware JH, Morrissey S, Curfman GD. Ezetimibe and cancer - An uncertain association. *N Engl J Med* 2008;359:1398-99. ID 84069
 43. de Ferranti S, Ludwig DS. Storm over statins - The controversy surrounding pharmacologic treatment of children. *N Engl J Med* 2008;359:1309-12. ID 84063
 44. Bauchner H. Lipid screening and statins for kids? *Journal Watch* 2009;29:8. ID 84967
 45. Ravnskov U. Hypercholesterolemia. Should medical science ignore the past? *BMJ* 2008;337:648. ID 84058
 46. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59. ID 83114
 47. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72. ID 83115
 48. Dluhy RG, McMahon GT. Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials. *N Engl J Med* 2008;358:2630-32. ID 83116
 49. Cefalu WT. Glycemic targets and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2008;358:2633-35. ID 83117
 50. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD, for the VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-3. ID 85069
 51. Goodarzi MO, Psaty BM. Glucose lowering to control macrovascular disease in type 2 diabetes. Treating the wrong surrogate end point? *JAMA* 2008;300:2051-53. ID 84431
 52. Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, Lee R, Brancroft J, MacEwan S, Shepherd J, Macfarlane P, Morris A, Jung R, Kelly C, Connacher A, Peden N, Jamieson A, Matthews D, Leese G, O'Brien I, Semple C, Petrie J, Gordon D, Pringle S, McWalter R. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008;337:1030-34. ID 84195

53. Hiatt WR. Aspirin for prevention of cardiovascular events. *BMJ* 2008;337:1005-06. ID 84196
54. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, Uemura S, Kanauchi M, Doi N, Kinnouchi H, Sugiyama S, Saito Y, for the Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes. A randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300:2134-41. ID 84492
55. Nicolucci A. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in diabetes. Still an open question. *JAMA* 2008;300:2180-81. ID 84494
56. Meier C, Kraenzlin ME, Bodmer M, Jick SS, Jick H, Meier CR. Use of thiazolidinediones and fracture risk. *Arch Intern Med* 2008;168:820-25. ID 82769
57. Loke YK, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ* 2009;180:32-39. ID 85099
58. Lee TA, Pickard AS, Au DH, Bartle B, Weiss KB. Risk for death associated with medications for recently diagnosed chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 2008;149:380-9. ID 84050
59. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008;300:1439-50. ID 84028
60. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, Decramer M, for the UPLIFT Study Investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359:1543-54. ID 84159
61. Singh S, Furberg CD, Loke YK. Tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2009;360:186. ID 85073
62. Sierra-Sánchez JF, Alegre-del Rey EJ, Cobo I. Tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2009;360:186-87 ID 85074.
63. Yang Y-Y, Lewis JD, Esptein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006;296:2947-53. ID 78767
64. Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, Prior HJ, Leung S, Leslie WD. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *CMAJ* 2008;179:319-26. ID 84384
65. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, Cosman F, Lakatos P, Leung PC, Man Z, Mautalen C, Mesenbrink P, Hu H, Caminis J, Tong K, Rosario-Jansen T, Krasnow J, Hue TF, Sellmeyer D, Eriksen EF, Cummings SR, for the HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356:1809-22. ID 79934
66. Cummings SR, Schwartz AV, Black DM. Alendronate and atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2007;356: 1895-96. ID 80006
67. Heckbert SR, Li G, Cummings SR, Smith NL, Psaty BM. Use of alendronate and risk of incident atrial fibrillation in women. *Arch Intern Med* 2008;168:826-31. ID 82770
68. Sorensen HT, Christensen S, Mehnert F, Pedersen L, Chapurlat RD, Cummings SR, Baron JA. Use of bisphosphonates among women and risk of atrial fibrillation and flutter: population based case-control study. *BMJ* 2008;336:813-16. ID 82655
69. Anónimo. Diphosphonates: douleurs osseuses, musculaires et articulaires. *Prescrire* 2008;28:670-71. ID 83948
70. van der Hooff CS, Dieleman JP, Siemes C, Aarnoudse A-JLHJ, Verhamme KMC, Stricker BhCh, Sturkenboom MCJM. Adverse drug reaction-related hospitalisations: a population-based cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008;17:365-71. ID 82714
71. Solomon SD, Wittes J, Finn PV, Fowler R, Viner J, Bertagnolli MM, Arber N, Levin B, Meinert CL, Martin B, Pater JL, Goss PE, Lance P, Obara S, Chew EY, Kim J, Arndt G, Hawk E, for the Cross Trial Safety Assessment Group. Cardiovascular risk of celecoxib in 6 randomized placebo-controlled trials. The Cross Trial Safety analysis. *Circulation* 2008;117:2104-13. ID 84245
72. Giner Galvany V, Marco Domingo TF, Martínez Tudela S, Esteban Giner MJ. Crisis hipertensa inducida por la toma de regaliz natural. *Med Clin (Barc)* 2008;130:599. ID 82858
73. Morell F, Orriols R, Lucas A, Morera J, Laporte JR. Pseudohiperaldosteronismo por ingestión de regaliz. *Med Clin (Barc)* 1983;80:49-50.
74. Psaty BM, Kronmal RA. Reporting mortality findings in trials of rofecoxib for Alzheimer disease or cognitive impairment. A case study based on documents from rofecoxib litigation. *JAMA* 2008;299:1813-17. ID 82680
75. Sox HC, Rennie D. Seeding trials: just say "no". *Ann Intern Med* 2008;149:279-80. ID 83816
76. Ross JS, Hill KP, Egilman DS, Krumholz HM. Guest authorship and ghostwriting in publications related to rofecoxib. A case study of industry documents from rofecoxib litigation. *JAMA* 2008;299:1800-12. ID 82679

77. Elliott C, Abadie R. Exploiting a research underclass in phase 1 clinical trials. *N Engl J Med* 2008;358:2316-17. ID 83029
78. Fowler JH, Christakis NA. Dynamic spread of happiness in a large social network: longitudinal analysis of the Framingham Heart Study social network. *BMJ* 2009;338:23-27. ID 84974