

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Farmacología



TESIS DOCTORAL

**Métodos cuantitativos aplicados a la investigación
farmacoepidemiológica**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Diego Macías Saint-Gerons

Directores

**Ferrán Catalá-López
Fernando de Andrés Rodríguez-Trelles**

Madrid, 2017

© Diego Macías Saint-Gerons, 2016

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA



Métodos cuantitativos aplicados a la investigación en farmacoepidemiología

TESIS DOCTORAL

Diego Macías Saint-Gerons

2016

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA



Métodos cuantitativos aplicados a la investigación en farmacoepidemiología

Trabajo de investigación que presenta Diego Macías Saint-Gerons para la obtención del Grado de Doctor bajo la dirección de los doctores Ferrán Catalá-López y Fernando de Andrés Rodríguez-Trelles

MADRID

2016

A mi padre,

El Dr. Ferrán Catalá-López, investigador del Departamento de Medicina de la Universidad de Valencia/Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA y CIBERSAM, y del Programa de Epidemiología Clínica del Ottawa Hospital Research Institute, y el Prof. Dr. Fernando de Andrés Rodríguez-Trelles, catedrático del Departamento de Farmacología de la Universidad Complutense de Madrid,

DECLARAN

Que D. Diego Macías Saint-Gerons ha realizado bajo su dirección el trabajo titulado "Métodos cuantitativos aplicados a la investigación en farmacoepidemiología". Es un trabajo original, rigurosamente realizado, y es apto para ser defendido públicamente con el fin de obtener el grado de doctor. Para que así conste y surta a los efectos oportunos, se firma este documento en Madrid a 28 de junio de 2016.

Prof. Dr. Fernando de Andrés Rodríguez-Trelles

Dr. Ferrán Catalá-López

Agradecimientos

Quiero expresar mi agradecimiento,

A mis directores de tesis, el Prof. Dr. Fernando de Andrés Rodríguez Trelles y el Dr. Ferrán Catalá-López, por su generosidad al darme la oportunidad, de forma desinteresada, de recurrir a su capacidad y experiencia científica en un marco de confianza, afecto y amistad.

A la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, a BIFAP y especialmente a la Dra. Dolores Montero por su inestimable ayuda en la realización de este trabajo; al Dr. César de la Fuente Honrubia y a los compañeros de la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia, muchos de los cuáles participan como coautores en los artículos científicos que se presentan en esta tesis, confirmando que la investigación moderna no debe ser considerada un acto introspectivo y aislado, sino el fruto de la colaboración y complicidad de un gran equipo.

A mi familia, en especial a mi madre Pilar y a mis tías M^a José y M^a Cruz, por su afecto y apoyo incondicional.

Al resto de mis amigos, por su apoyo y por entender la importancia del tiempo dedicado a la realización de este trabajo.

“Al igual que no es posible hacer buena farmacología sin hacer buena medicina, tampoco lo es hacer buena farmacoepidemiología sin hacer buena medicina. Y no es posible hacer buena medicina sin poseer cierta visión global (comunitaria o social) de la salud, la tierra, y el paisaje en que enfermos y enfermedades surgen y adquieren o pierden sentido”.

Prof. Miquel Porta Serra (1995)

INDICE

1. Resumen	1
2. Abstract	8
3. Introducción	14
3.1 El ensayo clínico. Paradigma actual	15
3.2 La investigación en farmacoepidemiología	17
3.2.1 Los estudios de utilización de medicamentos	20
3.2.2 Los estudios observacionales del efecto de los medicamentos	25
3.2.3 Las revisiones sistemáticas y metaanálisis en el estudio del efecto de los medicamentos.....	27
4. Hipótesis y objetivos	32
4.1 Planteamiento.....	33
4.2 Objetivos	33
5. Trabajos científicos publicados en revistas biomédicas con revisión por pares, presentados en esta tesis doctoral (véase también apartado de “Anexos”)	35
5.1 Evolución del uso de medicamentos ansiolíticos e hipnóticos en España durante el período 2000–2011 (publicado en Rev Esp Salud Pública)	36
5.2. Standard and intensive lipid-lowering therapy with statins for the primary prevention of vascular diseases: a population-based study (publicado en Eur J Clin Pharmacol)	46

5.3. Perfil clínico–epidemiológico de pacientes que inician terapia intensiva con estatinas para la prevención secundaria de enfermedad vascular en España (publicado en Rev Esp Salud Pública).....	58
5.4 Hepatotoxicidad en pacientes tratados con antagonistas del receptor de la endotelina: revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados (publicado en Med Clin (Barc)).....	72
6. Discusión	84
7. Conclusiones	105
Conclusiones de los objetivos 1.1, 1.2, y 1.3	106
Conclusiones del objetivo 2.1	108
Conclusión global	109
8. Bibliografía	110
9. Anexos	125
9.1 Estrategia utilizada para la identificación de diagnósticos en BIFAP	126
9.2 Otras publicaciones a partir de esta tesis doctoral	147
9.2.1 Prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares con estatinas en pacientes con diabetes (publicado en Med Clin (Barc)).....	148
9.2.2 Endothelin receptor antagonists–induced hepatotoxicity (publicado en Intern Med J)	151
9.3 Comunicaciones en congresos, prensa y reuniones científicas	153

1. Resumen

Título de la tesis:

“Métodos cuantitativos aplicados a la investigación en farmacoepidemiología”

Introducción

La farmacoepidemiología se podría definir como una ciencia que aplica el conocimiento, métodos y razonamiento epidemiológico al estudio de los usos, efectos beneficiosos y riesgos de los medicamentos en grandes poblaciones. En general, los estudios farmacoepidemiológicos suelen adoptar la forma de estudios observacionales (estudios en los que no existe asignación del tratamiento por parte del investigador), aunque no todas las preguntas en farmacoepidemiología pueden resolverse con un único diseño de estudio, de modo que, en función de la pregunta de investigación, se pueden utilizar una gran variedad de diseños de investigación. Cuando un medicamento llega al mercado, su eficacia a corto y medio plazo se ha demostrado en unos miles de pacientes, habitualmente en ensayos clínicos frente a placebo en poblaciones seleccionadas, siendo la información sobre seguridad en esos momentos limitada, ya que la mayor parte de los estudios previos a la autorización son incapaces de identificar los efectos adversos poco frecuentes. Además, en la práctica clínica habitual, los medicamentos se suelen utilizar durante periodos más largos y con pautas de administración o indicaciones más lábiles que las autorizadas y su uso se extiende a grupos vulnerables (p.ej., pacientes ancianos, con múltiples enfermedades y polimedicados). La necesidad de información complementaria a la proporcionada por los ensayos clínicos aleatorizados durante la fase previa a la autorización del medicamento justifica

la investigación continuada una vez el medicamento está comercializado utilizando distintos métodos cuantitativos.

Objetivos

La utilización de los métodos farmacoepidemiológicos para el estudio de la utilización y los efectos de los medicamentos.

1. Aplicación de métodos farmacoepidemiológicos para el estudio de la utilización de medicamentos.

1.1 Describir el patrón de uso de los medicamentos en España durante un periodo determinado a partir de datos agregados (caso de estudio ecológico de la utilización de medicamentos ansiolíticos e hipnóticos en España durante 2000–2011).

1.2 Describir el perfil clínico de pacientes tratados y analizar los factores que se asocian al inicio del tratamiento (caso de estudio transversal analítico de la utilización de estatinas en prevención primaria y secundaria cardiovascular).

2. Aplicación de métodos farmacoepidemiológicos para el estudio del efecto de los medicamentos.

2.1 La síntesis de la evidencia procedente de los ensayos clínicos publicados para evaluar la seguridad de un grupo de medicamentos huérfanos (caso de estudio metaanalítico del riesgo de hepatotoxicidad en pacientes tratados con antagonistas del receptor de la endotelina: revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados).

Material y Métodos

En esta tesis se ha presentado una recopilación de cuatro trabajos científicos publicados en revistas biomédicas con revisión por pares y factor de impacto, indexadas en PubMed.

Con el fin de describir el patrón de uso de los medicamentos en España durante un periodo determinado a partir de datos agregados, se llevó a cabo un estudio ecológico descriptivo del consumo de ansiolíticos e hipnóticos en España durante 2000–201 de medicamentos dispensados en oficina de farmacia y facturados a través de receta oficial con cargo al Sistema Nacional de Salud. El consumo anual y total se expresó en dosis diarias definidas por 1.000 habitantes y día (DDD/1.000 hab/día) en cada subgrupo terapéutico, principio activo y atendiendo a la semivida plasmática. También se establecieron comparaciones aproximativas con otros países.

Con el fin de describir el perfil clínico de pacientes tratados y analizar los factores que se asocian al inicio del tratamiento con estatinas en prevención primaria cardiovascular, se llevó a cabo un estudio transversal a partir de datos individuales de base poblacional en pacientes con una edad ≥ 11 años con una primera prescripción de estatina registrada (enero 2007 – diciembre 2011). La fuente de información utilizada fue la base de datos informatizada de registros médicos de atención primaria BIFAP. Se clasificó a los pacientes como iniciadores en régimen de terapia intensiva si la dosis de estatina era mayor a simvastatina 40 mg (o dosis equivalentes en caso de iniciarse el tratamiento con una estatina diferente). Se construyeron modelos de regresión para las variables independientes con el fin evaluar la fuerza de asociación entre ellas y el uso de terapia intensiva.

Con el fin de describir el perfil clínico de pacientes tratados y analizar los factores que se asocian al inicio del tratamiento en prevención secundaria cardiovascular, se llevó a cabo un estudio transversal a partir de 88.751 pacientes ≥ 45 años con enfermedad cardiovascular que iniciaron tratamiento con estatinas (enero 2007–diciembre 2011). La fuente de información utilizada fue la base de datos informatizada de registros médicos de atención primaria BIFAP. Los tratamientos con dosis superiores a 40 mg/día de simvastatina (o estatina equipotente) se consideraron terapia intensiva. Se construyeron modelos de regresión logística multivariante con el fin de examinar la asociación de las variables relacionadas con la prescripción de terapia intensiva respecto al uso de la terapia moderada.

Por último, con el fin de sintetizar la evidencia procedente de los ensayos clínicos publicados para evaluar la seguridad de un grupo de medicamentos huérfanos, se llevó a cabo una revisión sistemática y metanálisis sobre el riesgo de hepatotoxicidad de los antagonistas de la endotelina. Para ello, se realizaron búsquedas sistemáticas en PubMed/MEDLINE, the Cochrane Library y en las páginas web de las agencias reguladoras. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados y controlados en pacientes tratados con antagonistas de los receptores de la endotelina (bosentan, sitaxentan o ambrisentan) en al menos uno de los grupos de intervención. Se calculó el efecto de los tratamientos junto con los intervalos de confianza del 95% (IC 95%) utilizando modelos de efectos aleatorios. La heterogeneidad se analizó mediante la Q de Cochran y la prueba I^2 . El sesgo de publicación se evaluó mediante gráficos en embudo y el método de Egger

Resultados

En el primer trabajo sobre estudio de la utilización de medicamentos ansiolíticos e hipnóticos en España durante 2000–2011 a partir de datos se agregados, se observó que el uso de ansiolíticos e hipnóticos fue de 56,7 DDD/1.000 hab/día en el año 2000 y 82,9 DDD/1.000 hab/día en el año 2011 (incremento del 46,1% en el período). Lorazepam y alprazolam fueron los ansiolíticos más consumidos (20,5 y 15,6 DDD/1.000 hab/día en 2011, respectivamente), mientras que lormetazepam lo fue del grupo de los hipnóticos (18,3 DDD/1.000 hab./día en 2011). En términos relativos, lormetazepam y zolpidem fueron los hipnóticos que más incrementaron su uso (103,3% y 85,1%, respectivamente) mientras que lorazepam e hidroxicina lo fueron entre los ansiolíticos (75,1% y 72,8%, respectivamente). En España (período 2003– 2010), el incremento total en el consumo de ansiolíticos e hipnóticos fue de +34,3%, siendo del +24,0% para Portugal, +4,0% para Italia y –6,1% para Francia.

En el segundo trabajo se describió el perfil clínico de pacientes tratados y se analizaron los factores asociados con el inicio del tratamiento con estatinas en prevención primaria. Se identificó a un total de 69.737 que habían recibido una primera prescripción de estatinas para la prevención primaria de enfermedad cardiovascular. Las variables predictoras para el inicio de terapia intensiva fueron los siguientes: sexo varón (odds ratio [OR] ajustado: 1,28; IC95%: 1,10–1,48), historia previa de hipotiroidismo (1,47; 1,17–1,85), tratamiento concomitante con antidiabéticos (1,18; 1,00–1,41), proteinuria (1,87; 1,12–3,12), edad, y año de prescripción de la estatina. Los factores de riesgo

modificables asociados con la estatina fueron triglicéridos elevados (1,63; 1,39-1,91), LDL elevado (1,96; 1,69-2,28), obesidad (1,25; 1,07-1,47).

En el tercer trabajo se describió el perfil clínico de pacientes tratados y se analizaron los factores asociados con el inicio del tratamiento con estatinas en prevención secundaria. Se identificó a 16.857 personas adultas que iniciaron tratamiento con estatinas para la prevención secundaria. Los factores predictores para el inicio de terapia intensiva fueron el año de prescripción, sexo masculino (OR ajustada: 1,70; IC95%: 1,44-2,00), edad >75 años (1,39; 1,15-1,69), historia previa de enfermedad isquémica coronaria (1,71; 1,44-2,04), accidente isquémico transitorio de cualquier localización (1,24; 0,97-1,59), tabaquismo (1,62; 1,34-1,95), hipertensión (1,41; 1,20-1,65) y tratamiento reciente con fibratos (2,32; 1,27-4,26).

Por último, en el cuarto trabajo se analizó la hepatotoxicidad en pacientes tratados con antagonistas del receptor de la endotelina a partir de una revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados. Se encontraron 21 estudios que cumplieron los criterios de inclusión (3.644 pacientes). Bosentán fue el fármaco evaluado en 1.689 (74%) pacientes. El riesgo relativo de cualquier reacción adversa hepática respecto a los controles fue de 2,92 (IC95% 1,85-4,62; $I^2 = 30,6\%$). Cuando la hepatotoxicidad se definió como elevaciones en alanina o aspartato aminotransferasa ≥ 3 veces el límite superior de lo normal, el riesgo relativo fue de 2,98 (IC 95% 1,69-5,25; $I^2 = 40,9\%$). No se observó evidencia de un posible sesgo de publicación (Egger: $p = 0,68$)

Conclusiones

La utilización de métodos farmacoepidemiológicos cuantitativos a partir de datos secundarios, ya sea a través del estudio de la utilización de los medicamentos una vez comercializados o la cuantificación del riesgo de reacciones adversas a través de la síntesis de la evidencia procedente de diversos estudios en situaciones en las que no resulta factible la realización de ensayos clínicos adicionales, resulta de utilidad para la obtención de información complementaria sobre los medicamentos en farmacovigilancia.

2. Abstract

Title

“Quantitative methods applied to pharmacoepidemiological research”

Introduction

Pharmacoepidemiology could be defined as a science that applies the knowledge, methods and epidemiological reasoning to the study of the (beneficial and adverse) effects and uses of drugs in large populations. In general, pharmacoepidemiological studies usually take the form of observational studies (studies in which there is no treatment allocation by the investigator). However not all questions in pharmacoepidemiology can be answered through the same study design, so that, depending on the research question, a wide variety of epidemiological designs can be used. When a drug comes into the market its effectiveness in the short and medium term has been tested in a few thousand patients, usually in clinical trials performed versus placebo which include selected populations, being the safety information limited at this moment, since most of the pre-authorization studies are unable to identify rare adverse effects. In addition, in clinical practice, drugs are often used for longer periods and in therapeutic indications regimens more labile than the ones authorized and its use extends to vulnerable groups (e.g., the elderly, patients with multiple diseases, polypharmacy). The need for additional information beyond randomized clinical trials performed during the phase prior to the authorization of the medicinal justifies the continued research of the drug once is marketed by using different quantitative methods

Objectives

The application of pharmacoepidemiological methods for the study of drug utilization and drug effects.

1. Application of pharmacoepidemiological methods for studying of drug utilization

1.1 To describe the pattern of drug use in Spain during a time period using aggregate data (an ecological study of the use of anxiolytic and hypnotic drugs in Spain during 2000–2011).

1.2 To describe the clinical profile of patients treated and analyze the factors associated with the initiation of a treatment (analytical cross-sectional studies of the use of statins in primary and secondary cardiovascular prevention).

2. Application of pharmacoepidemiological methods for studying the effects of marketed medicines.

2.1 To synthesize the evidence from published studies to evaluate the safety of a group of orphan drugs (a meta-analytic study to evaluate the risk of hepatotoxicity in patients treated with receptor antagonists of endothelin: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials).

Material and Method

This thesis presents a compilation of four scientific papers published in peer-reviewed biomedical journals with impact factor and indexed in PubMed.

To describe the pattern of drug use in Spain during a time period using aggregate data (objective 1.1) we performed an ecological and descriptive study of anxiolytics and hypnotics consumption in Spain. Consumption data were obtained from the databases of medications dispensed in community pharmacies and charged through official prescriptions to the totality of the Spanish National Health System. Annual and total period consumptions were expressed in defined daily doses (DDD) per 1000 inhabitants per day (DDD/1000 person/day) by each treatment subgroup, active substance and attending the plasma half-life of the medication. Approximate comparisons were also made with some European countries.

To describe the clinical profile of patients treated and analyze the factors associated with the initiation of a treatment in primary prevention of cardiovascular disease (objective 1.2), we performed a cross-sectional analysis of nationwide individual data regarding individuals ≥ 11 years with a first prescription of statin, recorded between 1 January 2007 and 31 December 2011. Subjects were defined as intensive therapy initiators if a statin dose superior to simvastatin 40 mg (or equivalent dose if different statin) was first prescribed. Multivariable logistic regression models were built for dependent summary variables to evaluate the strength of the association between them and the use of intensive therapy.

To describe the clinical profile of patients treated and analyze the factors associated with the initiation of a treatment in secondary prevention of cardiovascular disease (objective 1.3), we performed a cross-sectional study from a sample of 88,751 patients aged ≥ 45 years-old with previous cardiovascular disease which initiated statin therapy between 1st January 2007 to 31st December 2011. Dose treatments >40 mg simvastatin daily (or

equivalent dose if different statin) were considered intensive therapy treatment. Multivariable logistic regression models were built for dependent summary variables to examine the association between and the intensive therapy utilization (vs low–moderate intensity therapy).

To synthesize the evidence from published clinical trials to evaluate the safety of a group of orphan drugs, we performed systematic searches in PubMed/MEDLINE, the Cochrane Library as well as regulatory agencies websites. Randomized controlled trials in patients receiving endothelin receptor antagonists (bosentan, sitaxentan or ambrisentan) in at least one treatment group were included. Prior to data extraction, definitions of hepatotoxicity were established. Effect sizes with 95% confidence intervals were calculated using random effects models. Heterogeneity was analyzed using Cochran's Q and I² tests. Publication bias was assessed using Egger's method and funnel plots were generated.

Results

In the first paper, the ecologic study of anxiolytic and hypnotic drugs in Spain during 2000–2011 data yielded the following results: the use of anxiolytics and hypnotics drugs was 56.7 DDD/1000 person/day in 2000 and 82.9 DDD/1000 person/day in 2011 (a +46.1% increase across the period). Lorazepam and alprazolam were the most used anxiolytics (20.5 and 15.6 DDD/1000 person/day in 2011, respectively), whereas lormetazepam was among the hypnotics (18.3 DDD/1000 person/day in 2011). In relative terms, hypnotics lormetazepam and zolpidem increased their use by 103.3% and 85.1%,

respectively; while anxiolytics lorazepam and hydroxyzine increased 75.1% and 72.8%, respectively. In Spain (period 2003–2010), the total increase in the consumption of anxiolytics and hypnotics was +34.3%, with 24.0% for Portugal, 4.0% for Italy, but a reduction of –6.1% for France.

In the second paper the clinical profile of patients treated with statins in primary prevention were described and factors associated with the initiation of statin therapy were analyzed. Overall, 69,737 patients receiving a first prescription of statin for the primary prevention of vascular diseases were identified. Predictors for intensive therapy initiation were male gender (adjusted OR: 1.28; 95%CI: 1.10–1.48), history of hypothyroidism (1.47; 1.17–1.85), current treatment of diabetes (1.18; 1.00–1.41), proteinuria (1.87; 1.12–3.12), age, and year of statin prescription. Modifiable risk factors associated with intensive therapy were elevated tryglicerides (1.63; 1.39–1.91), elevated LDL-C (1.96; 1.69–2.28), obesity (1.25; 1.07–1.47), smoking (1.32; 1.14–1.55), comedication with ezetimibe (3.76; 1.87–7.55), fibrates (1.96; 1.43–2.70) and calcium antagonists in women (1.42; 1.02–1.98).

In the third paper the 16,857 adult patients receiving a first prescription of statin for the secondary prevention of cardiovascular diseases were identified. Predictors for intensive therapy initiation were year of statin prescription, male gender (adjusted OR: 1.70; 95%CI: 1.44–2.00), age >75 years–old (1.39; 1.15–1.69), previous history of coronary artery disease (1.71; 1.44–2.04), previous history of transient ischemic attack (1.24; 0,97–1.59), smoking (1.62; 1.34–1.95), hypertension (1.41; 1.20–1.65) and recent use of fibrates (2.32; 1.27–4.26).

Finally, the evidence from published clinical trials of endothelin was synthesized. Twenty-one trials met the inclusion criteria (3,644 patients). Bosentan was the evaluated drug in 1,689 (74%) patients who received endothelin receptor antagonists. Compared with controls, relative risk for any hepatic adverse reaction was 2.92 (1.85–4.62; $I^2 = 30.6\%$). When hepatotoxicity was defined as elevations of liver alanine or aspartate aminotransferases equal or greater than 3 times the upper limit of normal, relative risk was 2.98 (1.69–5.25; $I^2 = 40.9\%$). No evidence of publication bias was found (Egger's method: $p = 0.68$).

Conclusions

The utilization of secondary data using quantitative methods of pharmacoepidemiology in the analysis of the drug utilization and risk quantification of adverse reactions using evidence synthesis from multiple studies, represent an efficient way to gain complementary information of marketed medicines in pharmacovigilance, when additional clinical trials are not feasible.

3. INTRODUCCION

3.1 El ensayo clínico. Paradigma actual de la investigación de los medicamentos.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha definido al ensayo clínico como un estudio de investigación que, de forma prospectiva, asigna sujetos o grupos de sujetos a una o más intervenciones relacionadas con la salud (p.ej., medicamentos, células, o procedimientos quirúrgicos) con el fin de evaluar sus efectos en la salud¹. La asignación aleatoria de la intervención es la técnica más eficaz conocida para luchar contra los factores de confusión y minimizar el riesgo de sesgos, de modo que, siempre que el número de sujetos de investigación sea suficientemente grande, tiende a producir grupos de comparación homogéneos y permite establecer relaciones causa–efecto^{2,3}. Los ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) bien realizados se consideran el paradigma de la investigación clínica³ y constituyen la columna vertebral del procedimiento para la autorización de nuevos medicamentos por parte de las agencias reguladoras de medicamentos^{4,5}.

Sin embargo el mayor inconveniente de los ECA es su limitada validez externa^{6,7,8}, es decir, resulta difícil la generalización de los resultados a la población por diferentes motivos: 1) el comportamiento de los participantes (médicos y pacientes) en el transcurso del ECA puede ser diferente de su comportamiento en la práctica clínica habitual; 2) a menudo los ECA se diseñan para detectar efectos en entornos controlados y poblaciones muy seleccionadas; 3) algunos grupos de la población como son los ancianos, las mujeres embarazadas, o los niños, pueden no estar suficientemente representados en los ECA; 4) cuando se utilizan variables de respuesta

intermedia (*surrogate endpoint*) como parámetros de laboratorio, éstas pueden no ser representativas del beneficio clínico real en términos de salud del paciente.

Además, la realización de ECA puede no ser viable por motivos económicos – los ECA de larga duración o de gran tamaño muestral son muy costosos– o por razones legales o éticas, como cuando existen contraindicaciones al medicamento o no se alcanza una situación de *equipoise* clínico (indeterminación o equilibrio clínico) que refleje la incertidumbre colectiva en la comunidad científica sobre cuál de las diferentes opciones terapéuticas objeto del estudio resulta más eficaz o segura para los pacientes participantes⁸.

De modo que cuando un medicamento llega al mercado su eficacia a corto y medio plazo se ha demostrado en unos miles de pacientes, habitualmente en ensayos clínicos frente a placebo en poblaciones seleccionadas, siendo la información sobre seguridad en esos momentos limitada, ya que la mayor parte de los estudios previos a la autorización son incapaces de identificar los efectos adversos poco frecuentes⁵. Además, en la práctica clínica habitual, los medicamentos se suelen utilizar durante periodos más largos y con pautas de administración o indicaciones más lábiles que las autorizadas y su uso se extiende a grupos vulnerables (p.ej., ancianos, pacientes con múltiples enfermedades, polimedicados)¹⁰.

La necesidad de información complementaria a la proporcionada por los ECA durante la fase previa a la autorización del medicamento justifica la investigación continuada una vez el medicamento está comercializado utilizando distintos métodos cuantitativos.

3.2 La investigación en farmacoepidemiología

La farmacoepidemiología se podría definir como una ciencia que aplica el conocimiento, métodos y razonamiento epidemiológico al estudio de los efectos (beneficiosos y adversos) y usos de los medicamentos en grandes poblaciones^{11,12}.

Aunque la farmacoepidemiología puede ser de aplicación en la fase previa a la autorización de los medicamentos (p.ej., estudios de extensión con seguimiento abierto u *open-label*)¹³, las aportaciones más notables de la farmacoepidemiología se han producido en el campo de la evaluación de la seguridad de los medicamentos que han sido autorizados, hasta el punto que actualmente, la investigación farmacoepidemiológica se considera un complemento esencial de los sistemas de farmacovigilancia^{10,14}. Los límites existentes entre la farmacovigilancia y la farmacoepidemiología han sido objeto de discusión, y aunque se trata de disciplinas conectadas, tienen un enfoque distinto. Su relación es similar a la que mantienen la epidemiología y la salud pública. Así pues, la farmacovigilancia, como la medicina clínica, no es una ciencia sino una actividad práctica, que se apoya en distintas disciplinas científicas, fundamentalmente en la farmacoepidemiología¹⁵.

Los estudios en farmacoepidemiología pueden utilizar fuentes de información primarias o secundarias. Los estudios realizados a partir de fuentes de información primarias, obtienen la información por motivo expreso de la investigación (p.ej., mediante entrevistas, encuestas, etc). Los estudios con fuentes de información secundarias aprovechan información preexistente cuya finalidad inicial era puramente administrativa o asistencial pero que se utiliza para la investigación (p.ej., historia clínica). En este sentido, las bases de datos informatizadas que utilizan datos de historia clínica electrónica permiten la

realización de estudios farmacoepidemiológicos en grandes poblaciones en unos tiempos más acordes con el proceso de toma de decisiones en farmacovigilancia. Las bases de datos informatizadas no sólo simplifican la logística y reducen los costes de la investigación farmacoepidemiológica, sino que además presentan otras importantes ventajas^{10,16}.

1) La información que contienen sobre exposición a los medicamentos de interés suele ser más completa y fiable que los estudios tradicionales basados en entrevista, ya que en ellas se registra prospectivamente su prescripción o dispensación, en vez de confiar en la memoria del entrevistado.

2) En las bases de datos informatizadas que contienen datos anonimizados no se requiere el consentimiento informado de los pacientes, de modo que se minimiza el sesgo de selección por no respuesta que acontece en los estudios basados en entrevistas.

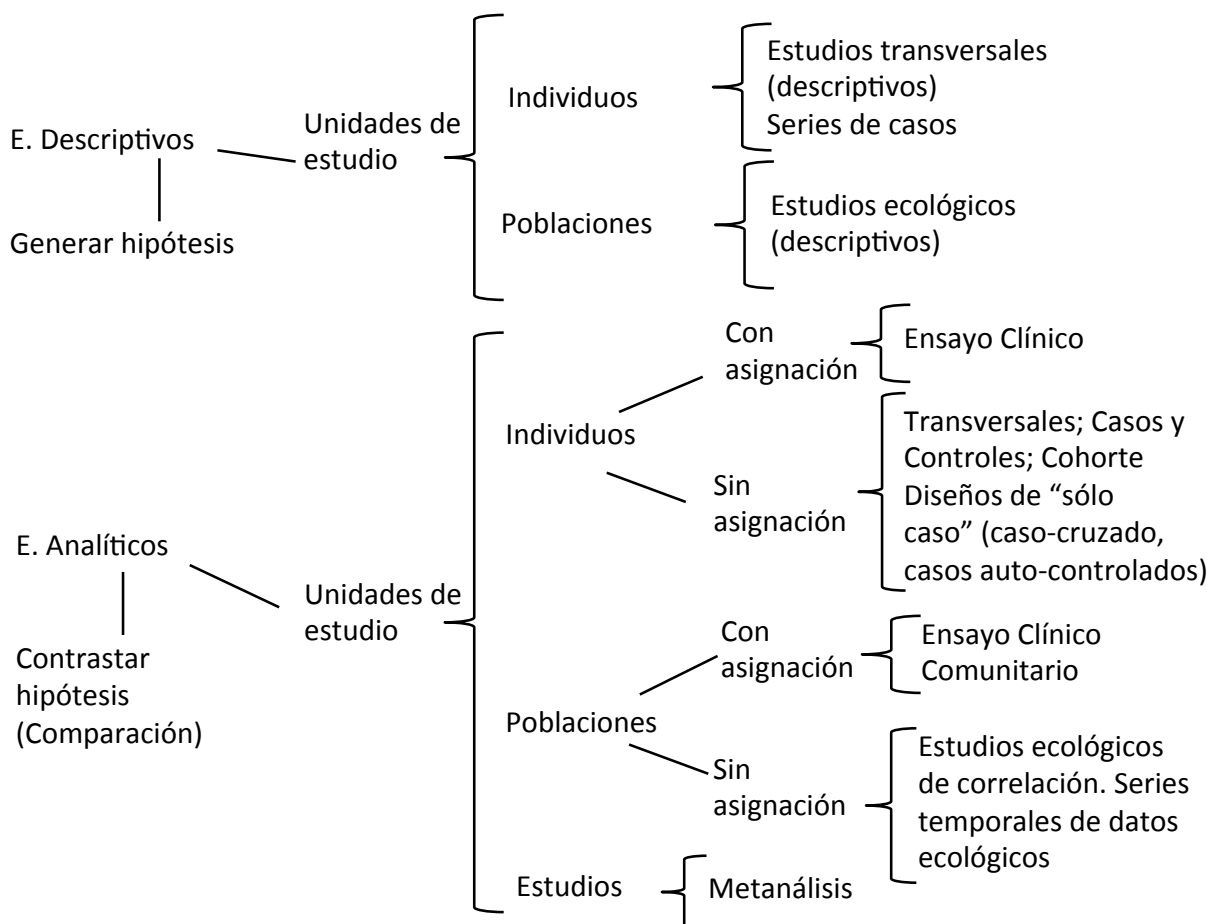
3) En los estudios de casos y controles, permiten una selección auténticamente poblacional de los controles; cuando se usan otros procedimientos (p.ej., controles hospitalarios) no existe la seguridad de que la selección de los controles sea independiente de la exposición de los medicamentos de interés.

A la hora de llevar a cabo estudios farmacoepidemiológicos en bases de datos, es imprescindible conocer de antemano: 1) el sistema sanitario de la base de datos que se utiliza; 2) la calidad de los datos que se destinan a la investigación^{17,18}. Además bajo determinadas circunstancias la realización del estudio en bases de puede no ser factible como cuando¹⁹: 1) el medicamento de interés se dispensa sin receta; 2) el evento clínico de interés no recibe atención médica o no se atiende en el nivel asistencial donde se va realizar el estudio; 3) no existe un código o códigos válidos para definir el evento clínico

de interés; 4) existe falta de información sobre variables potencialmente confusoras.

En general, los estudios farmacoepidemiológicos suelen adoptar la forma de estudios observacionales (estudios en los que no existe asignación del tratamiento por parte del investigador), aunque no todas las preguntas en farmacoepidemiología pueden resolverse con un único diseño de estudio, de modo que, en función de la pregunta de investigación, se pueden utilizar una gran variedad de diseños epidemiológicos ^{20,21} (Figura 1).

Figura 1. Clasificación esquemática de los principales tipos de diseños de estudios cuantitativos utilizados en farmacoepidemiología en función de la finalidad, unidad de análisis y asignación de la exposición.



A su vez, los estudios en farmacoepidemiología se podrían dividir, con arreglo a su objetivo, en dos grandes grupos: 1) estudios de utilización de medicamentos; 2) estudios de los efectos de los medicamentos. Si bien algunos autores establecen un tercer grupo de estudios, que estaría formado por los estudios que analizan el efecto de las medidas reguladoras ¹⁹. Estos últimos estudios se pueden considerar variantes de los estudios de utilización o de los efectos de los medicamentos (p.ej., el estudio del impacto de una medida reguladora en la utilización del medicamento o el estudio de la frecuencia de reacciones adversas tras la instauración de una nueva contraindicación).

3.2.1 Estudios de utilización de medicamentos

Los estudios de utilización de medicamentos (EUM) se han definido de manera muy amplia por la OMS, como estudios de la comercialización, distribución, prescripción y uso de medicamentos en una sociedad, con acento especial en las consecuencias médicas, sociales, y económicas resultantes²². Sin embargo, Brodie²³ y luego Conle²⁴ propusieron una definición simplificada: “Los EUM incluyen los estudios de prescripción, dispensación e ingesta de medicamentos”.

Los EUM están muy ligados a las actividades de farmacovigilancia, ya que una vez identificado y cuantificado el riesgo asociado con un medicamento se hace necesario valorar su impacto en salud pública, y para ello es necesario conocer cuánto se consume el medicamento y en qué contexto clínico se utiliza.

Cabe destacar que no existe un único criterio para la clasificación de los EUM²⁵. Una clasificación posible de los EUM sería en función de la metodología

empleada en el estudio (en función del diseño epidemiológico). Los diseños de estudios cuantitativos más habituales son: 1) los estudios ecológicos de consumo; 2) los estudios transversales de utilización de medicamentos; y se describen brevemente a continuación:

Estudios ecológicos de consumo

En los estudios ecológicos las unidades de análisis son poblaciones geográficamente definidas (tales como países o regiones de un mismo país) o las mismas poblaciones geográficamente consideradas en distintos momentos²⁶. En los estudios ecológicos de consumo, la exposición a medicamentos se obtiene a partir de fuentes de datos agregados de consumo y para su cuantificación se utiliza la metodología del *Collaborating Centre for Drug Statistics and Methodology*²⁷.

Este método relativamente sencillo y rápido, permite llevar a cabo estudios cuantitativos válidos como un primer nivel de análisis de la utilización de medicamentos: conocer qué medicamentos se consumen, en qué cantidad o las tendencias de consumo en el tiempo, así como establecer comparaciones entre regiones o países²⁸. Por el contrario, en los estudios de consumo no es posible estudiar la indicación en la que los medicamentos son utilizados, u otros aspectos epidemiológicos, demográficos o clínicos²⁵.

Por otra parte, algunos autores han propuesto que a través de los estudios de consumo de medicamentos se pueden estimar las prevalencias de uso de los tratamientos como una medida indirecta de la prevalencia de la patología para la cual constituyen el tratamiento específico^{29,30}. Sin embargo, ello solo es posible si se asume que: 1) el tratamiento es continuo; 2) el tratamiento no se

utiliza en otras indicaciones terapéuticas, 3) la dosis diaria definida por la del *Collaborating Centre for Drug Statistics and Methodology* coincide exactamente con la dosis diaria que consumen los pacientes y 4) todos los pacientes diagnosticados reciben tratamiento. Dado que es difícil que se cumplan estas condiciones, las estimaciones de prevalencia de la enfermedad por este método pueden ser muy imprecisas por lo que siempre serán preferibles las estimaciones de prevalencia en estudios cuya unidad de análisis sea individual y de base poblacional.

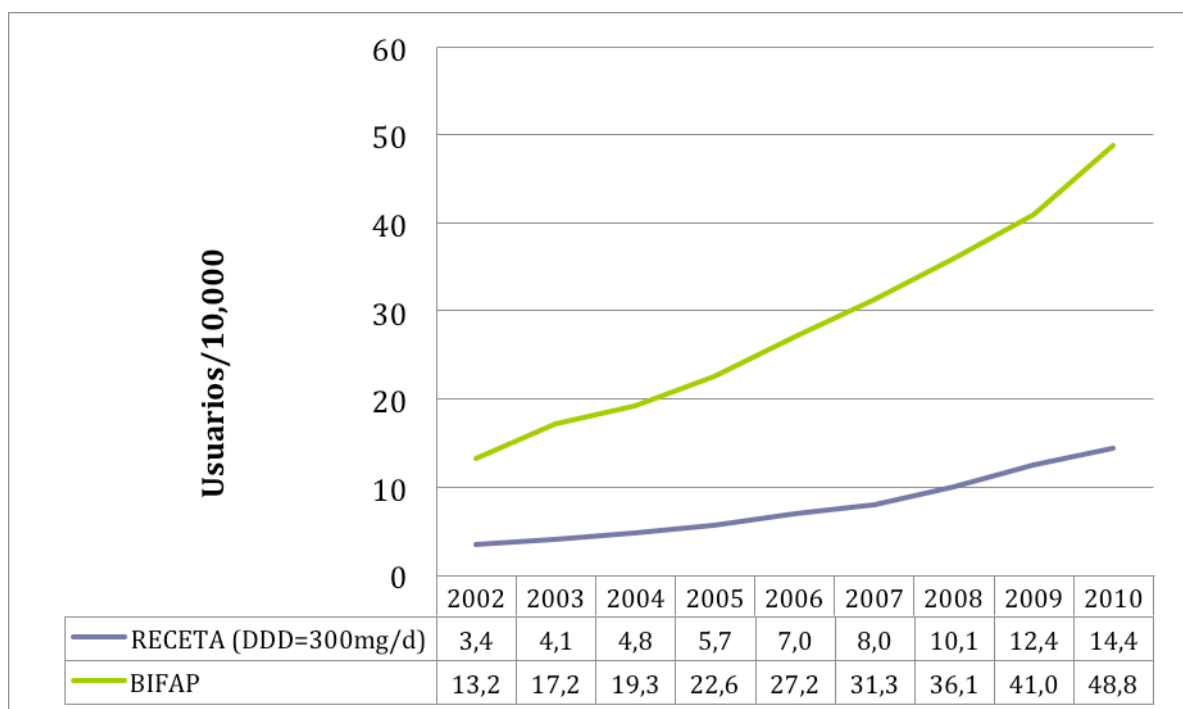
Entre las fuentes de datos agregados de consumo de medicamentos que pueden ser de utilidad para la realización de estos estudios se pueden mencionar: 1) datos de dispensaciones o recetas con cargo al Sistema Nacional de Salud, 2) datos de dispensación en hospital, 3) datos de uso intrahospitalario de medicamentos, 4) ventas de las compañías farmacéuticas y 5) ventas de distribuidoras o cooperativas farmacéuticas³¹⁻³³.

Estudios transversales

En los estudios transversales, la unidad de análisis es individual. Estos estudios constituyen una “instantánea” de una cohorte mediante el registro de información sobre la presencia del tratamiento y otras variables de interés en un momento concreto del tiempo. Los estudios transversales son los diseños de investigación más frecuentes en la literatura sobre EUM²⁵. En su vertiente descriptiva pueden ser muy útiles para estimar la prevalencia de uso de los tratamientos, con mayor precisión que los estudios de consumo. A modo de ejemplo, en la figura 2 se presenta la prevalencia de uso de trazodona estimada a partir de un estudio de ecológico de datos agregados de recetas en

comparación con la prevalencia de uso de trazodona estimada a través de un estudio de base individual en pacientes de la Base de Datos para la Investigación Farmacoepidemiológica de Atención Primaria (BIFAP). En la figura se puede observar que ambas estimaciones presentan una tendencia similar, pero por el contrario la magnitud de la prevalencia es muy diferente según el tipo de estudio que la estima. La infraestimación de la prevalencia por parte del estudio ecológico de recetas se debe a que utiliza la metodología del *Collaborating Centre for Drug Statistics and Methodology*, que establece una Dosis Diaria Definida para trazodona tres veces mayor que la que se prescribe en España. Por ello, siempre es más fiable el uso de datos individuales de base poblacional para la estimación de la prevalencia de uso de los tratamientos en una población.

Figura 2. Estimación de la prevalencia anual de uso de trazodona a partir de datos agregados de receta (estudio ecológico) y a partir de datos de base individual (estudio transversal).



Además, dado que la unidad de análisis en los estudios transversales es individual, se pueden describir otras características clínicas y epidemiológicas de los pacientes tratados. Por otra parte, si se dispone además de información sobre la prescripción, se pueden describir características del tratamiento como son la indicación terapéutica o la dosis media prescrita. Los estudios transversales pueden servir además como punto de partida para posteriores estudios de cohorte.

En los EUM que analizan la prescripción de medicamentos es preferible usar fuentes de fuentes de información secundarias y diseños retrospectivos. De este modo se evita el “efecto Hawthorne” o modificación en algún aspecto de la conducta que se produciría en caso de entrevistar directamente al médico prescriptor para recabar datos sobre la prescripción como consecuencia de saber que están siendo estudiados³⁴. Los estudios en bases de datos informatizadas con información sobre la prescripción pueden ser muy útil para llevar a cabo estudios de tipo analítico para analizar los factores que determinan la prescripción de medicamentos. Las poblaciones expuestas a medicamentos se componen de pacientes con tratamiento en curso (prevalentes) y pacientes que inician nuevos tratamientos (incidentes). En EUM que analizan los factores predictivos para la prescripción medicamentos se suele utilizar un diseño de pacientes conocido como “diseño de nuevo usuario”¹⁶. Para ello, se identifican todos los pacientes de una población que inician el tratamiento de interés (incidentes), y a partir de la fecha que inician el tratamiento se establece una restricción, es decir una ventana temporal en la que no exista ningún tratamiento previo de interés registrado. Nótese que este diseño no implica necesariamente que los pacientes deban ser naïve al tratamiento (expuesto por primera vez al medicamento). Por ejemplo, se puede

definir como nuevo usuario a un paciente que no presente ningún tratamiento registrado en el año previo a la fecha de inicio del tratamiento, o bien en un periodo equivalente al periodo de lavado de los ensayos clínicos. Los diseños de nuevo usuario no comprometen la generalización de los resultados³⁵. Sin embargo, cuanto mayor es la restricción que se impone más se reduce el número de pacientes que pueden ser elegibles para el estudio.

3.2.2 Los estudios observacionales del efecto de los medicamentos

En el estudio de los efectos de los medicamentos se utilizan dos tipos básicos de diseños de estudios observacionales analíticos: los estudios de cohortes y los estudios casos y controles³⁶. En los estudios de cohortes los pacientes se seleccionan en función de que reciban o no el tratamiento objeto de estudio (expuesto/no expuesto), y se siguen hasta la aparición del evento clínico de interés. Los estudios de cohorte permiten estimar de forma directa medidas de frecuencia (incidencia) y medidas de asociación (riesgo relativo, razón de tasas de incidencia). Además, a partir de las anteriores se puede estimar el riesgo atribuible y las medidas de impacto (el número necesario de pacientes a tratar – NNT– o el número necesario de pacientes para perjudicar –NNH–).

En los estudios de casos y controles, los casos son pacientes con la enfermedad y los controles son pacientes seleccionados aleatoriamente de la misma población que dio origen a los casos. En ambos grupos se estudia la exposición a los medicamentos de interés en un intervalo de tiempo previo a la fecha de inicio de la enfermedad o un día aleatorio para el grupo de los controles. En los

estudios de casos y controles sólo se puede estimar como medida de asociación la *odds ratio* (OR). Sin embargo, en determinadas circunstancias el OR obtenido puede ser una estimación no sesgada del riesgo relativo (p.ej., en determinados tipos de estudios de casos y controles como los estudios caso cohorte y caso anidado).

Entre las ventajas que ofrecen estos diseños respecto al ECA se cuentan las siguientes^{37,38}:

- El coste suele ser menor que el ensayo clínico, se puede estudiar mayor número de pacientes y con seguimientos más prolongados.
- Presentan mayor capacidad que los ensayos clínicos para identificar reacciones adversas poco frecuentes.
- Los criterios de selección suelen ser más flexibles que los ensayos clínicos, pudiendo incorporar poblaciones insuficientemente estudiadas en el desarrollo clínico de los medicamentos y haciendo más generalizables sus resultados.
- Algunos diseños observacionales permitirían evaluar varias exposiciones de interés mediante un único estudio.
- Tienen menos implicaciones ético-legales que los ensayos clínicos.

La mayor limitación de los estudios observacionales es la posible presencia de sesgos. Entre los más relevantes se pueden citar los sesgos de selección, de información, y aquellos sesgos introducidos por variables confusoras. Por todo ello, en los estudios observacionales se deben plantear estrategias para controlar la confusión: 1) en la selección de los pacientes, mediante la exclusión (restricción) o emparejamiento, ó 2) en el análisis de los datos, mediante la estratificación o la utilización de modelos estadísticos que permitan el ajuste por variables confusoras³⁹.

3.2.3 Las revisiones sistemáticas y metaanálisis en el estudio de los efectos de efectos de los medicamentos

A las revisiones sistemáticas de la evidencia científica que culminan con una síntesis cuantitativa de los resultados se las denomina habitualmente metaanálisis^{40,41}. De hecho, los metaanálisis se podrían considerar como un tipo específico de revisión sistemática y, por lo tanto, seguirán toda su metodología, pero con la particularidad de poder realizar un análisis estadístico de los resultados de los estudios individuales al final del proceso de revisión. Si no se pudieran combinar cuantitativamente los resultados estaríamos hablando de una revisión sistemática cualitativa. Por lo tanto, podemos considerar que un metaanálisis es una revisión sistemática, aunque no todas las revisiones sistemáticas son metaanálisis⁴⁰. Atendiendo a la definición del manual Cochrane, una revisión sistemática “tiene como objetivo reunir toda la evidencia empírica que cumple unos criterios de elegibilidad previamente establecidos, con el fin de responder una pregunta específica de investigación. Al combinar la información de todos los estudios relevantes, el metaanálisis puede obtener estimaciones más precisas de los efectos de los medicamentos que las derivadas de los estudios individuales incluidos en una revisión. También permite investigar la consistencia de la evidencia entre estudios y explorar las diferencias entre estudios”⁴². Por lo tanto, las revisiones sistemáticas y metaanálisis son herramientas esenciales para generar, resumir, consolidar y dar acceso a la mejor la evidencia científica de manera precisa y fiable en el entorno siempre cambiante de la medicina clínica. De hecho, los resultados de un estudio en particular no se pueden interpretar con certeza a menos que

hayan sido considerados, de forma sistemática, junto con los resultados de otros estudios que abordan las mismas (o similares preguntas).

Las revisiones sistemáticas y metaanálisis presentan en su diseño una serie de ventajas que los hacen especialmente útiles para informar la toma de decisiones^{40,43}:

- 1) Ayudan a comprender mejor la naturaleza de la evidencia disponible y a establecer recomendaciones (p.ej., en guías de práctica clínica).
- 2) Pueden servir para informar el diseño y la planificación de nuevos estudios, y permiten que los resultados de los nuevos estudios se interpreten en base al mejor conocimiento existente.
- 3) Permiten una mayor generalización de sus resultados respecto de los estudios individuales, es decir, presentan una mayor validez externa ya que las muestras de los distintos estudios no provienen de la misma población.
- 4) Al aumentar la potencia estadística y la precisión de las estimaciones, tienen la capacidad de encontrar efectos estadísticamente significativos. Permite valorar la consistencia de los resultados encontrados en distintos estudios, identificar potenciales discrepancias, cuantificar la variabilidad entre los estudios y sugerir hipótesis explicativas de fuentes de esta variabilidad. Cuando hay un gran número de estudios individuales o se dispone de datos de pacientes individuales se pueden contrastar las hipótesis sugeridas mediante el análisis de subgrupos o técnicas de meta-regresión.
- 5) La realización de un metaanálisis es menos costosa y plantea menores problemas logísticos que la realización de un ensayo clínico aleatorizado con una gran muestra de pacientes.

Pero la utilidad y la fiabilidad de algunos metaanálisis ha estado sujeto a controversia^{40,41,43}. Así, los metaanálisis también presentan las siguientes limitaciones, propias de la aplicación de la metodología:

1) El metaanálisis puede originar resultados que carezcan de validez a causa de potenciales sesgos, fundamentalmente los sesgos de publicación y los sesgos de reporte selectivo. Así, la validez de los resultados y las conclusiones del metaanálisis depende fundamentalmente de la calidad de los estudios individuales de modo que la combinación de estudios sesgados puede potenciar aún más el sesgo de los resultados y conclusiones de un metaanálisis.

2) La interpretación de los resultados de un metaanálisis en presencia de elevada variabilidad (heterogeneidad) entre los estudios no es siempre fácil, llegando a ser en ocasiones controvertida. La síntesis de los resultados procedentes de diversos estudios con características y métodos distintos puede ser de interés para estimar un efecto promedio en la población, pero desde el punto de vista clínico no permite conocer la mejor manera de tratar a un paciente en particular.

En los últimos años el número de metaanálisis publicados en investigación médica se ha incrementado exponencialmente, y sus aplicaciones se han extendido de los ensayos clínicos a los estudios observacionales y estudios de evaluación de pruebas diagnósticas. Los metaanálisis bien realizados y que se presentan de manera completa proporcionan mayor nivel de evidencia que otros estudios (figura 3).

Figura 3. Jerarquía de los estudios analíticos en función del nivel de evidencia que proporcionan.



En farmacoepidemiología, las revisiones sistemáticas y metaanálisis constituyen una aproximación a la evaluación del balance beneficio-riesgo de los medicamentos muy eficiente y en los últimos años se han identificado y cuantificado varios efectos adversos mediante el análisis riguroso de la información producida en los ensayos clínicos⁴⁴. La importancia del metaanálisis es cada vez mayor en los procedimientos de evaluación pos autorización de la seguridad de los medicamentos por parte de las agencias reguladoras de medicamentos. Como ejemplo de ello, se pueden citar los casos de rofecoxib y riesgo cardiovascular⁴⁵, los inhibidores de la recaptación de la serotonina⁴⁶ y el riesgo de suicidio, rosiglitazona y riesgo cardiovascular⁴⁷; o las últimas revisiones que se han llevado a cabo desde la Agencia Europea de

Medicamentos: el riesgo de tromboembolismo de los anticonceptivos orales⁴⁸, la seguridad de los antagonistas del sistema renina angiotensina⁴⁹ o la revisión del riesgo cardiovascular asociado con el uso de diclofenaco y de las dosis altas de ibuprofeno⁵⁰.

4. HIPOTESIS Y OBJETIVOS

4.1 Planteamiento

La necesidad de información complementaria a la proporcionada por los ECA durante la fase previa a la autorización del medicamento requiere la utilización de métodos que permitan la investigación sobre los patrones de uso de los medicamentos (qué medicamentos se consumen, en qué cantidad o las tendencias de consumo en el tiempo) y sobre los factores que determinan su prescripción. También se desconoce el perfil clínico de los pacientes que se someten a los tratamientos en la práctica clínica habitual, y si existen contraindicaciones, interacciones o factores que se asocian con una mayor frecuencia de reacciones adversas. Por otra parte, es necesario evaluar la utilización de métodos alternativos al ensayo clínico para la cuantificación del riesgo de los medicamentos, en situaciones en las que existe poca evidencia como en el caso de los medicamentos huérfanos que se autorizan a partir de un reducido número de ensayos clínicos que incluyen un número pequeño de pacientes. En esta tesis se examina la utilización de varios métodos farmacoepidemiológicos cuantitativos a partir de trabajos de investigación publicados en revistas científicas.

4.2 Objetivos

Objetivo general

Describir y valorar la aplicación de métodos farmacoepidemiológicos cuantitativos para el estudio de la utilización y los efectos de los medicamentos en situaciones en las que la realización del ensayo clínico no es apropiada o no resulta factible.

Objetivos específicos

1. Aplicar métodos farmacoepidemiológicos para el estudio de la utilización de medicamentos.

1.1 Describir el patrón de uso de los medicamentos en España durante un periodo determinado a partir de datos agregados (Estudio ecológico de la utilización de medicamentos ansiolíticos e hipnóticos en España durante 2000–2011).

1.2 Describir el perfil clínico de pacientes tratados y analizar los factores que se asocian al inicio del tratamiento a partir de datos individuales (Estudios transversales analíticos de la utilización de estatinas en prevención primaria y secundaria).

2. Aplicar métodos farmacoepidemiológicos para el estudio del efecto de los medicamentos.

2.1 Examinar la síntesis de la evidencia procedente de los ensayos clínicos publicados para evaluar la seguridad de un grupo de medicamentos huérfanos (Hepatotoxicidad en pacientes tratados con antagonistas del receptor de la endotelina: revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados).

5. TRABAJOS CIENTÍFICOS PUBLICADOS EN REVISTAS BIOMÉDICAS CON REVISIÓN POR PARES, PRESENTADOS EN ESTA TESIS DOCTORAL

5.1 Evolución del uso de medicamentos ansiolíticos e hipnóticos en España durante el período 2000–2011

ORIGINAL

EVOLUCIÓN DEL USO DE MEDICAMENTOS ANSIOLÍTICOS E HIPNÓTICOS
EN ESPAÑA DURANTE EL PERÍODO 2000-2011

Maria Pilar Vicente Sánchez, Diego Macías Saint-Gerons, César de la Fuente Honrubia, Diana González Bermejo, Dolores Montero Corominas y Ferrán Catalá-López.

División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Madrid. España.

Las opiniones expresadas en este trabajo son responsabilidad de los autores, por lo que no reflejan necesariamente el punto de vista de los organismos en los que trabajan.

Conflictos de interés: Ninguno en relación a este trabajo.

RESUMEN

Fundamentos: Los ansiolíticos y los hipnóticos han sido durante años uno de los grupos farmacológicos más prescritos en la mayoría de países desarrollados. El objetivo principal del presente trabajo fue explorar el patrón de uso de ansiolíticos e hipnóticos en España durante el período 2000-2011 y comparar su incremento con el de cinco países europeos.

Método: Estudio ecológico descriptivo del consumo en España a partir de datos de medicamentos dispensados en oficina de farmacia y facturados a través de receta oficial con cargo al Sistema Nacional de Salud. El consumo anual y total se expresó en dosis diarias definidas por 1.000 habitantes y día (DDD/1.000 hab/día) en cada subgrupo terapéutico, principio activo y atendiendo a la semivida plasmática. También se establecieron comparaciones aproximativas con otros países.

Resultados: El uso de ansiolíticos e hipnóticos fue de 56,7 DDD/1.000 hab/día en el año 2000 y 82,9 DDD/1.000 hab/día en el año 2011 (incremento del 46,1% en el período). Lorazepam y alprazolam fueron los ansiolíticos más consumidos (20,5 y 15,6 DDD/1.000 hab/día en 2011, respectivamente), mientras que lormetazepam lo fue del grupo de los hipnóticos (18,3 DDD/1.000 hab./día en 2011). En términos relativos, lormetazepam y zolpidem fueron los hipnóticos que más incrementaron su uso (103,3% y 85,1%, respectivamente) mientras que lorazepam e hidroxicina lo fueron entre los ansiolíticos (75,1% y 72,8%, respectivamente). En España (período 2003-2010), el incremento total en el consumo de ansiolíticos e hipnóticos fue de +34,3%, siendo del +24,0% para Portugal, +4,0% para Italia y -6,1% para Francia.

Conclusiones: Durante el período estudiado, el consumo de ansiolíticos e hipnóticos se incrementó en España, siendo el incremento superior incluso al reportado en otros países europeos.

Palabras clave: Farmacoepidemiología. Consumo de medicamentos. Estudio de utilización. Ansiolíticos. Hipnóticos. España.

Correspondencia

Diego Macías Saint-Gerons

División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
Parque Empresarial "Las Mercedes"

Edificio 8, 1ª planta

C/ Campezo, 1

28022 Madrid

Correo electrónico: dmacias.sg@gmail.com

ABSTRACT

Trends of Use of Anxiolytics and
Hypnotics in Spain from 2000 to 2011

Background: For years, anxiolytics and hypnotics have been one of the most prescribed drug classes in most developed countries. The main aim of this study is to explore the pattern of use of anxiolytic and hypnotic drugs during the period 2000-2011, comparing their growth with that of five European countries.

Method: We performed an ecological and descriptive study of anxiolytics and hypnotics consumption in Spain. Consumption data were obtained from the databases of medications dispensed in community pharmacies and charged through official prescriptions to the totality of the Spanish National Health System. Annual and total-period consumptions were expressed in defined daily doses (DDD) per 1000 inhabitants per day (DDD/1000 person/day) by each treatment subgroup, active substance and attending the plasma half-life of the medication. Approximate comparisons were also made with some European countries.

Results: The use of anxiolytics and hypnotics drugs was 56.7 DDD/1000 person/day in 2000 and 82.9 DDD/1000 person/day in 2011 (a +46.1% increase across the period). Lorazepam and alprazolam were the most used anxiolytics (20.5 and 15.6 DDD/1000 person/day in 2011, respectively), whereas lormetazepam was among the hypnotics (18.3 DDD/1000 person/day in 2011). In relative terms, hypnotics' lormetazepam and zolpidem increased their use by 103.3% and 85.1%, respectively; while anxiolytics' lorazepam and hydroxyzine increased 75.1% and 72.8%, respectively. In Spain (period 2003-2010), the total increase in the consumption of anxiolytics and hypnotics was +34.3%, with 24.0% for Portugal, 4.0% for Italy, but a reduction of -6.1% for France.

Conclusions: A considerable increase in anxiolytics and hypnotics' consumption has occurred in Spain during the last decade, being the growth higher than that reported in other European countries.

Keyword: Pharmacoepidemiology. Drug consumption. Drug utilization study. Anxiolytics. Hypnotics. Spain.

5.2. Standard and intensive lipid-lowering therapy with statins for the primary prevention of vascular diseases: a population-based study

Standard and intensive lipid-lowering therapy with statins for the primary prevention of vascular diseases: a population-based study

D. Macías Saint-Gerons · C. de la Fuente Honrubia ·
D. Montero Corominas · M. J. Gil · F. de Andrés-Trelles ·
F. Catalá-López

Received: 9 August 2013 / Accepted: 6 September 2013 / Published online: 24 September 2013
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

Abstract

Purpose To describe the clinical profile of the patients that initiate statin therapy for the primary prevention of vascular diseases and to investigate the extent to which clinicians use intensive vs. standard regimens.

Methods A cross-sectional analysis of nationwide individual data regarding individuals ≥ 11 years with a first prescription of statin, recorded between 1 January 2007 and 31 December 2011. Subjects were defined as intensive therapy initiators if a statin dose superior to simvastatin 40 mg (or equivalent dose if different statin) was first prescribed. Multivariable logistic regression models were built for dependent summary variables to evaluate the strength of the association between them and the use of intensive therapy.

Results Overall, 69,737 patients receiving a first prescription of statin for the primary prevention of vascular diseases were identified. Predictors for intensive therapy initiation were male gender (adjusted OR: 1.28; 95%CI: 1.10–1.48), history of hypothyroidism (1.47; 1.17–1.85), current treatment of diabetes (1.18; 1.00–1.41), proteinuria (1.87; 1.12–3.12), age, and year of statin prescription. Modifiable risk factors associated with intensive therapy were elevated tryglicerides (1.63; 1.39–1.91), elevated LDL-C (1.96; 1.69–2.28), obesity (1.25; 1.07–1.47),

smoking (1.32; 1.14–1.55), comedication with ezetimibe (3.76; 1.87–7.55), fibrates (1.96; 1.43–2.70) and calcium antagonists in women (1.42; 1.02–1.98).

Conclusions The use of intensive therapy with statins in primary prevention was not very high in absolute terms, but is increasing considerably. The association between intensive therapy and previous hypothyroidism or its combination with fibrates may raise additional safety and tolerability concerns.

Keywords Pharmacoepidemiology · Drug utilization study · Hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors · Statin · Intensive therapy · Spain

Introduction

Statins have a pivotal role to play in the pharmacological management of dyslipidemia [1]. Initially focused on prevention of coronary and cerebrovascular events in patients with established disease [2], statin therapy has become more common as the limits of the treatment have expanded over the time to include persons at progressively lower risk of developing cardiovascular diseases [3].

While evidence of the possible benefits of statins in low-risk populations accumulates [4, 5] and prices decline because of the expiry of most patents and the rapid introduction of generics [6, 7], more aggressive lipid lowering strategies are now been used. However, a number of emerging questions with regard to statin usage in individuals who have no clinical evidence of cardiovascular and cerebrovascular disease, the so-called, primary prevention, are relatively unexplored since this includes sub-populations that are often excluded from the clinical trials (e.g. the elderly), and the role of the presence of additional diseases (comorbidities), other risk factors, or relevant comedication therapy have not been evaluated.

Electronic supplementary material The online version of this article (doi:10.1007/s00228-013-1586-5) contains supplementary material, which is available to authorized users.

D. Macías Saint-Gerons (✉) · C. de la Fuente Honrubia ·
D. Montero Corominas · M. J. Gil · F. Catalá-López
Division of Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance,
Spanish Agency for Medicines and Medical Devices (AEMPS),
Madrid, Spain
e-mail: dmacias.sg@gmail.com

F. de Andrés-Trelles
Pharmacology Department, School of Medicine,
Complutense University of Madrid, Madrid, Spain

Supplementary Material (2)

Table S1. Relative LDL-lowering efficacy of statin and statin-based therapies^a

	Standard therapy			Intensive therapy		
LDL -C reduction (%)	30%	38%	41%	47%	55%	63%
Atorvastatin	--	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg	
Fluvastatin	40 mg	80 mg	--			
Lovastatin	20 mg	40 or 80 mg	80 mg			
Pitavastatin	1 mg	2 mg	4 mg			
Pravastatin	20 mg	40 mg	80 mg			
Rosuvastatin	--	--	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg
Simvastatin	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg		
Simvastatin/ Ezetimibe	--	--	10/10 mg	10/20 mg	10/40 mg	10/80 mg

LDL-C=low density lipoprotein cholesterol.

^a Modified from: *Food and Drug Administration. FDA Drug safety communication: new restrictions, contraindications, and dose limitations for Zocor (simvastatin) to reduce the risk of muscle injury. June 8, 2011. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm256581.htm>*

Table S2. First users of standard and intensive therapy in BIFAP per year.

Year	Standard therapy (n/%)		Intensive therapy (n/%)	
2007	16,720	96.30	642	3.70
2008	15,745	95.90	673	4.10
2009	15,979	94.89	861	5.11
2010	11,151	90.16	1,217	9.84
2011 ^a	6,047	89.60	702	10.40
Total	65,642	94.13	4,095	5.87

^a The database in 2011 included a lower number of physicians than in the previous years .

5.3. Perfil clínico–epidemiológico de pacientes que inician terapia intensiva con estatinas para la prevención secundaria de enfermedad vascular en España

ORIGINAL

**PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO
DE PACIENTES QUE INICIAN TERAPIA INTENSIVA CON ESTATINAS
PARA LA PREVENCIÓN SECUNDARIA DE ENFERMEDAD VASCULAR EN ESPAÑA**

Diego Macías Saint-Gerons (1), César de la Fuente Honrubia (1), Diana González Bermejo (1), Dolores Montero (1), Miguel J Gil (1), Antonio Salvador Sanz (2), Fernando de Andrés-Trelles (3) y Ferrán Catalá-López (1).

(1) División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Madrid. España.

(2) Servicio de Cardiología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia. España.

(3) Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. España.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Los datos para la realización de este trabajo son parte de la base de datos BIFAP gestionada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Los resultados, discusión y conclusiones de este estudio no representan en ningún modo la posición de la AEMPS respecto a este tema

RESUMEN

Fundamentos: Las nuevas recomendaciones respecto a la utilización de estatinas potentes y/o dosis altas (terapia intensiva) para el tratamiento de la enfermedad cardiovascular se han basado en la extrapolación de los resultados de los ensayos clínicos. El objetivo fue describir el perfil clínico-epidemiológico de los pacientes que inician tratamiento con estatinas para la prevención secundaria en España y estudiar qué factores determinan la utilización de estatinas en terapia intensiva.

Métodos: Estudio transversal a partir de 88.751 pacientes ≥ 45 años con enfermedad cardiovascular que iniciaron tratamiento con estatinas (enero 2007-diciembre 2011). Los tratamientos con dosis superiores a 40 mg/día de simvastatina (o estatina equipotente) se consideraron terapia intensiva. Se construyeron modelos de regresión logística multivariante con el fin de examinar la asociación de las variables relacionadas con la prescripción de terapia intensiva respecto al uso de la terapia moderada.

Resultados: Se identificó a 16.857 personas adultas que iniciaron tratamiento con estatinas para la prevención secundaria. Los factores predictores para el inicio de terapia intensiva fueron el año de prescripción, sexo masculino (odds ratio ajustada: 1,70; IC95%: 1,44-2,00), edad > 75 años (1,39; 1,15-1,69), historia previa de enfermedad isquémica coronaria (1,71; 1,44-2,04), accidente isquémico transitorio de cualquier localización (1,24; 0,97-1,59), tabaquismo (1,62; 1,34-1,95), hipertensión (1,41; 1,20-1,65) y tratamiento reciente con fibratos (2,32; 1,27-4,26).

Conclusiones: La utilización de terapia intensiva con estatinas está determinada por el tipo de evento vascular previo y con la edad (> 75 años, en los que el balance beneficio-riesgo podría ser discutible). No se encuentran diferencias estadísticamente significativas en función del c-LDL.

Palabras clave: Farmacoepidemiología. Utilización de medicamentos. Inhibidores de la HMG-CoA reductasa, Dosisificación. España.

Correspondencia

Diego Macías Saint-Gerons
División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)
Calle Campezo 1, Edificio 8, E-28022 Madrid, España/Spain
dmacias.sg@gmail.com

DOI:**ABSTRACT**

**Clinical-Epidemiological Profile
of Patients Initiating Intensive Statin
Therapy for the Secondary Prevention
of Vascular Disease in Spain**

Background: The new recommendations regarding the utilization of high potency statins (intensive therapy) for the treatment of cardiovascular disease have been based on the extrapolation of data coming from clinical trials. The objective is to describe the clinical-epidemiological profile of statin therapy users for the secondary prevention of cardiovascular disease in Spain and to examine the predictors for intensive therapy initiation.

Methods: Cross-sectional study from a sample of 88,751 patients aged ≥ 45 years-old with previous cardiovascular disease which initiated statin therapy between 1st January 2007 to 31st December 2011. Dose treatments > 40 mg simvastatin daily (or equivalent dose if different statin) were considered intensive therapy treatment. Multivariable logistic regression models were built for dependent summary variables to examine the association between and the intensive therapy utilization (vs low-moderate intensity therapy).

Results: 16,857 adult patients receiving a first prescription of statin for the secondary prevention of cardiovascular diseases were identified. Predictors for intensive therapy initiation were year of statin prescription, male gender (adjusted OR: 1.70; 95%CI: 1.44-2.00), age > 75 years-old (1.39; 1.15-1.69), previous history of coronary artery disease (1.71; 1.44-2.04), previous history of transient ischemic attack (1.24; 0.97-1.59), smoking (1.62; 1.34-1.95), hypertension (1.41; 1.20-1.65) and recent use of fibrates (2.32; 1.27-4.26).

Conclusions: The onset of intensive therapy with statins in secondary was determined by the type of vascular event and age (> 75 years-old in which the risk benefit balance could be controversial). No statistically significant differences were found according to the LDL-c levels

Keywords: Pharmacoepidemiology, Drug utilization, HMG-CoA reductase inhibitors, dosage, Spain.

5.4 Hepatotoxicidad en pacientes tratados con antagonistas del receptor de la endotelina: revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados



Original

Hepatotoxicidad en pacientes tratados con antagonistas del receptor de la endotelina: revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados

Diego Macías Saint-Gerons^{a,*}, César de la Fuente Honrubia^a, Dolores Montero Corominas^a y Ferrán Catalá-López^{a,b,c}

^a División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), Madrid, España

^b Centro Superior de Investigación en Salud Pública (CSISP), Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC), Valencia, España

^c Fundación Instituto de Investigación en Servicios de Salud, Valencia, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 13 de noviembre de 2012

Aceptado el 10 de enero de 2013

On-line el 26 de marzo de 2013

Palabras clave:

Bosentán

Ambrisentán

Sitaxentán

Sitaxsentán

Ensayo clínico aleatorizado y controlado

Metaanálisis

Reacción hepática

Hepatotoxicidad

Daño hepático

RESUMEN

Fundamento y objetivo: El objetivo fue evaluar el riesgo de hepatotoxicidad asociado a los antagonistas de los receptores de la endotelina como clase terapéutica.

Pacientes y método: Se realizaron búsquedas sistemáticas en PubMed/MEDLINE, Cochrane Library y en las páginas web de las agencias reguladoras. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados y controlados en pacientes tratados con antagonistas de los receptores de la endotelina (bosentán, sitaxentán o ambrisentán) en al menos uno de los grupos de intervención. Se calculó el efecto de los tratamientos junto con los intervalos de confianza del 95% (IC 95%) utilizando modelos de efectos aleatorios. La heterogeneidad se analizó mediante la Q de Cochran y la prueba I². El sesgo de publicación se evaluó mediante gráficos en embudo y el método de Egger.

Resultados: Se encontraron 21 estudios que cumplieron los criterios de inclusión (3.644 pacientes). Bosentán fue el fármaco evaluado en 1.689 (74%) pacientes. El riesgo relativo de cualquier reacción adversa hepática respecto a los controles fue de 2,92 (IC 95% 1,85–4,62; I² = 30,6%). Cuando la hepatotoxicidad se definió como elevaciones en alanina o aspartato aminotransferasa ≥ 3 veces el límite superior de lo normal, el riesgo relativo fue de 2,98 (IC 95% 1,69–5,25; I² = 40,9%). No hay evidencia de un posible sesgo de publicación (Egger: p = 0,68).

Conclusiones: Los resultados sugieren que los antagonistas de los receptores de la endotelina se asocian a un mayor riesgo de hepatotoxicidad. No hay suficientes datos de hepatotoxicidad de antagonistas de la endotelina diferentes al bosentán para establecer sus riesgos individuales.

© 2012 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Hepatotoxicity in patients treated with endothelin receptor antagonists: Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials

ABSTRACT

Background and objective: We evaluated the risk of hepatotoxicity associated to endothelin receptor antagonists.

Patients and method: Systematic searches in PubMed/MEDLINE, the Cochrane Library as well as regulatory agencies websites were performed. Randomized controlled trials in patients receiving endothelin receptor antagonists (bosentan, sitaxentan or ambrisentan) in at least one treatment group were included. Prior to data extraction, definitions of hepatotoxicity were established. Effect sizes with 95% confidence intervals were calculated using random effects models. Heterogeneity was analysed using Cochran's Q and I² tests. Publication bias was assessed using Egger's method and funnel plots were generated.

Keywords:

Bosentan

Ambrisentan

Sitaxentan

Sitaxsentan

Randomized controlled trial

Meta-analysis

Hepatic event

Hepatotoxicity

Liver injury

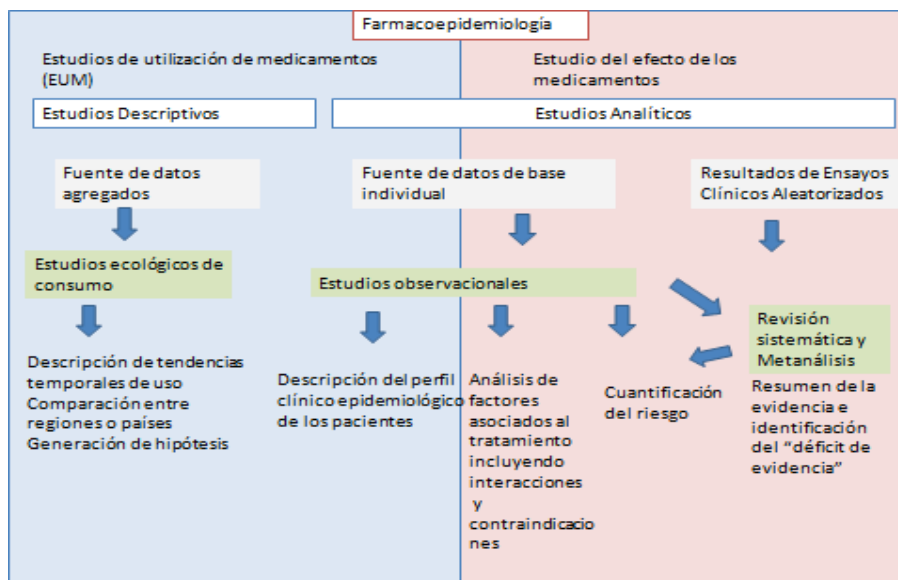
* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dmacias.sg@gmail.com, diegomac3@hotmail.com (D. Macías Saint-Gerons).

6. DISCUSIÓN

En la presente tesis doctoral, elaborada mediante recopilación de trabajos científicos publicados en revistas biomédicas, se pone de manifiesto que la utilización de los métodos farmacoepidemiológicos a partir de datos secundarios resulta de utilidad para la obtención de información complementaria a la que proporcionan los ensayos clínicos, ya sea a través del estudio de la utilización de los medicamentos una vez comercializados o la cuantificación del riesgo de reacciones adversas que constituyen los dos objetivos esenciales de la farmacoepidemiología. La elaboración de estos trabajos ha sido resultado de la reflexión en torno a tres elementos fundamentales: la pregunta de investigación, la fuente de información y el diseño epidemiológico (Figura 4)

Figura 4. Esquema para la aplicación de métodos cuantitativos en farmacoepidemiología a partir de fuentes de datos secundarios



En el primero de los artículos presentados en esta tesis, se abordó un tema que siempre resulta de gran interés: el consumo y la evolución de hipnóticos y

ansiolíticos en condiciones de práctica clínica habitual. El objetivo principal del trabajo fue describir y explorar el patrón de uso de ansiolíticos e hipnóticos en España durante la primera década del siglo XXI, para cada subgrupo terapéutico y principio activo y comparar su incremento con el de Francia, Italia, Portugal, Noruega y Dinamarca. Durante los años 90, estudios similares habían mostrado que el consumo de estos medicamentos aumentó considerablemente en España^{51,52}. Por otra parte en una encuesta reciente sobre abuso de drogas, se había estimado que la prevalencia de uso de hipnóticos sedantes en España durante el año 2011 era del 11% en población general⁵³.

Las fuentes de información para la realización de EUM se clasifican en: 1) bases de datos con información de medicamentos ligada al diagnóstico y 2) bases de datos con información de medicamentos no ligada al diagnóstico¹². Éstas últimas son las bases de datos más utilizadas para los EUM de consumo de medicamentos. En España, las bases de datos de la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia contienen datos de dispensación agregados y constituyen la fuente de datos más utilizada para la elaboración de estudios de consumo en nuestro país⁵⁴. Estas bases de datos fueron creadas para gestionar la facturación de las farmacias. La información disponible incluye, el código nacional del medicamento, el nombre de la presentación farmacéutica, mes y año de facturación, CCAA y el número unidades dispensadas. La utilización de estas fuentes de información comporta una serie de limitaciones generales—más allá de la no inclusión de la indicación diagnóstica ni la identificación del paciente— que deben ser tenidas en cuenta: (1) falta de información sobre el origen de la prescripción (especialista o médico de atención primaria), (2) las recetas dispensadas pueden no haber

llegado a consumirse y tampoco figuran las recetas prescritas no dispensadas, (3) no contiene datos de dispensación de medicamentos de venta libre ni de medicamentos de uso hospitalario. Conocidas las limitaciones propias de la fuente de información, el estudio del consumo de medicamentos ansiolíticos e hipnóticos resulta factible porque los ansiolíticos e hipnóticos se utilizan principalmente de manera ambulatoria y se dispensan con cargo a receta (no son medicamentos de venta libre) además la mayor parte de estos medicamentos se consideran “psicótrópos” al estar incluidos en las listas del Convenio sobre sustancias Psicotrópicas de Viena, que conlleva el registro riguroso de todas las dispensaciones de esta clase de medicamentos⁵⁵.

El diseño epidemiológico de los estudios de consumo se corresponde con un estudio observacional ecológico aplicado al análisis de datos agregados de medicamentos. En este tipo de estudios de consumo las unidades de observación son poblaciones geográficamente definidas, en este caso a nivel de país. La utilización de las bases datos mencionadas se consideran representativas del 98% de la población española con cobertura sanitaria, excluidas las mutualidades de funcionarios. La cuantificación del consumo de los medicamentos se llevó a cabo mediante una estandarización – el cálculo del número de dosis diaria definidas (DDD) –, esta unidad técnica de medida permite comparar los datos de consumo entre diferentes países que permite la comparación entre países, de un modo similar a la estandarización de prevalencias de enfermedad con propósitos comparativos utilizada en los estudios ecológicos. Este método permite la descripción de tendencias de consumo para un periodo determinado²².

Sin embargo, la mayor limitación de este método, radica en que, al tratarse de un estudio ecológico de carácter descriptivo, no permite valorar si la causa del consumo de medicamentos se debe al aumento del número de pacientes tratados o al aumento de la duración de los tratamientos, tampoco se puede descartar que se deba a una combinación de ambos factores. Por otra parte, la estimación del consumo a través del valor de la DDD que establece la OMS presenta otras limitaciones, ya que en ocasiones pueden existir diferencias entre el valor de la DDD establecido por la OMS y la dosis real utilizada en la práctica clínica. Otro aspecto a tener en cuenta es que el consumo real de estos medicamentos podría ser mayor que el reflejado en este estudio, ya que no incluye la dispensación a cargo de receta privada. Además, el denominador considerado fue el censo de la población española, una población más numerosa que la que recibe medicamentos con cargo al SNS.

La clasificación de los principios activos en los subgrupos terapéuticos N05B “ansiolíticos” y N05C “hipnóticos” que establece la *Anatomical Therapeutic Chemical Classification* (ATC) recomendado por la OMS para los estudios de utilización de medicamentos que permitió una clasificación homogénea de todas la benzodiazepinas y análogos de benzodiazepinas de uso ambulatorio que tienen indicación autorizada en el tratamiento de la ansiedad y/o el insomnio. En la clasificación ATC, los fármacos se clasifican según su principal indicación terapéutica, sin embargo este método de clasificación no está exento de limitaciones ya que introduce cierto grado de arbitrariedad en la clasificación en aquellos medicamentos que tienen varias indicaciones diferentes. Así, en nuestro estudio la clasificación llevada a cabo según la ATC clasificó hidroxicina, un antihistamínico indicado en el tratamiento del

insomnio, como ansiolítico (N05B). Sin embargo, este principio activo presenta además otras indicaciones propias de los antihistamínicos tales como el tratamiento del prurito. No obstante, la clasificación según el ATC tiene como gran ventaja su utilización con fines comparativos. En nuestro estudio se pudieron establecer comparaciones en el mismo periodo con países de nuestro entorno (Italia, Francia y Portugal) y países nórdicos (Noruega y Dinamarca). Además, a partir de los resultados de nuestro trabajo otros investigadores han establecido comparaciones con datos regionales⁵⁶ y de otros países⁵⁷. Por otra parte, estudios ecológicos pueden ayudar a describir una enfermedad o factor de riesgo en relación a variables de interés como puede ser la utilización de servicios sanitarios⁵⁸ o el impacto de variables socioeconómicas en el consumo de medicamentos. En este sentido, los resultados de nuestro trabajo han permitido contextualizar recientemente la evolución del consumo de psicofármacos con la crisis económica en España⁵⁹, y podrían servir para formular nuevas hipótesis en futuros estudios sin olvidar posibles problemas de sesgos de agregación, o falacia ecológica⁵⁸. Por último, una utilidad importante de los estudios de consumo es la planificación de servicios o la política sanitaria, como la necesidad de estrategias para la deprescripción⁶⁰ o de abordajes terapéuticos mediante tratamientos alternativos a las benzodiacepinas⁶¹.

El progreso de los EUM está condicionado por la disponibilidad y fiabilidad de datos y de los avances en los sistemas de información que han evolucionado de los registros administrativos a las historias clínicas de salud⁵⁴. En el segundo y tercer artículos presentados en esta tesis se ha estudiado la utilización de medicamentos desde una perspectiva diferente a la que proporcionan los

estudios de consumo. Un estudio de consumo previo había estimado que la utilización de estatinas en España había pasado de 14,7 DHD en el año 2000 a 91,6 DHD en 2012 (incremento del 522%)⁶². Entre las posibles hipótesis para explicar el aumento del uso se podrían citar: 1) la extensión del uso por la aparición de genéricos y abaratamiento de los costes, 2) la extensión del uso de estatinas a poblaciones con poco riesgo cardiovascular, y 3) el aumento de la utilización de estatinas a dosis altas o potentes (uso de terapia intensiva). Las estatinas constituyen un grupo farmacológico que ha demostrado eficacia y seguridad en el tratamiento de las dislipemias y la prevención de enfermedad cardiovascular. Sin embargo los ensayos clínicos que han comparado el uso de terapia intensiva con estatinas frente a la terapia moderada han encontrado mayor frecuencia de miopatías –incluyendo rabdomiolisis–, insuficiencia renal y diabetes, entre otras reacciones adversas.

La prescripción del medicamento constituye uno de los eslabones de la “cadena del medicamento” que determina, junto con otros factores, los efectos finales del medicamento²². De ahí la importancia de los EUM que pueden proporcionar una información del uso en el contexto de la práctica clínica habitual. Tal y como se ha comentado en el apartado de introducción, es un fenómeno frecuente que en la práctica clínica habitual el uso de un medicamento se extienda a poblaciones escasamente representadas en los ECA como por ejemplo los pacientes en prevención primaria de la enfermedad vascular en los que el balance beneficio riesgo respecto al uso de terapia moderada es muy discutible⁶³. Además, tiene especial interés conocer el uso de los medicamentos en situaciones basales de riesgo como cuando se prescriben junto con medicamentos que interaccionan o en presencia de contraindicaciones.

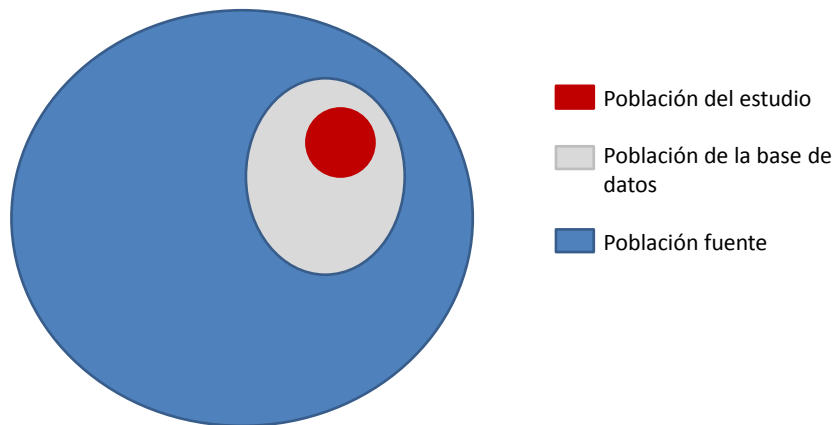
El análisis de la utilización de la terapia intensiva con estatinas requiere la utilización de una fuente de datos individuales que contenga información de medicamentos ligada al diagnóstico. Los avances de los sistemas de información han permitido la creación de bases de datos informatizadas a partir de datos individuales de salud obtenidos rutinariamente o durante la práctica clínica habitual⁶⁴. Con ellas se ha podido estudiar cohortes de cientos de miles de individuos, algo realmente impensable con la metodología «tradicional». Las bases informatizadas de salud se clasifican, según su origen, en dos tipos principales:

1) De tipo administrativo, cuya información, estructura y organización de los datos se ha hecho con el propósito de facilitar la facturación de medicamentos y productos sanitarios a entidades proveedoras de servicios sanitarios. La facturación requiere una información limitada, como el tipo de cobertura sanitaria, datos del servicio médico y diagnósticos asociados (ambulatorios y hospitalarios), análisis de laboratorio y medicación dispensada en las farmacias. La información individual del paciente se almacena en archivos diferentes enlazados a través de un identificador único por cada paciente. Este tipo bases de datos son comunes en Norteamérica como por ejemplo las bases de datos Health Cooperative (EEUU), las bases de datos Medicaid (EEUU), y Health Services in Saskatchewan (Canadá).

2) De datos de historias clínicas electrónicas y sistemas enlazados (No administrativas). Las bases de datos de historias clínicas electrónicas recogen la información como parte de la práctica asistencial y no con fines de facturación

como sucede en las bases de datos administrativas. Es te tipo de bases de datos, son más comunes en Europa que en Norteamérica, en especial son características de los países con sistemas nacionales de Salud basados en Atención Primaria como Reino Unido y España. En estos países la Atención Primaria constituye la puerta de acceso al sistema de salud. Estas bases de contienen documentación referida a los diagnósticos y tratamientos de los pacientes. Los médicos mantienen actualizada la historia clínica de los pacientes incluyendo las visitas, diagnostico de nuevos eventos incluyendo los diagnósticos de la interconsulta, hospitalizaciones y test de laboratorio. En comparación con las bases de datos administrativas, las bases de datos de historias clínicas contienen información más detallada sobre algunos factores de riesgo como el consumo de alcohol, tabaquismo, altura, y peso. Sin embargo, puede que estos datos no estén disponibles para todos los pacientes. En España existen actualmente tres bases de datos de historias clínicas electrónicas diseñadas para la realización de estudios farmacoepidemiológicos. La base de datos del Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria (SIDIAP) ⁶⁵ y la base de datos del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS) ⁶⁶, en Cataluña y Aragón respectivamente son bases de datos con cobertura regional. Por otra parte, a nivel nacional se encuentra la Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria (BIFAP). BIFAP es una es una base de datos informatizada financiada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ⁶⁷. La población de estudio que proporcionan las bases de datos poblacionales constituye un subconjunto de la población fuente (figura 5) ⁶⁴.

Figura 5. Jerarquía de las poblaciones de los estudios realizados en bases de datos automatizadas⁶⁴



Según el Profesor Brian Strom¹², para alcanzarse las necesidades de la farmacoepidemiología la base de datos ideal debería incluir la historia clínica completa de todos los pacientes (a nivel ambulatorio y hospitalario, incluidas las visitas a urgencias, los resultados de las pruebas de laboratorio, pruebas diagnósticas y toda la información sobre los medicamentos recibidos por el paciente ya sean prescritos o no). En BIFAP, la información disponible incluye datos demográficos, datos de prescripciones, diagnósticos codificados con el diccionario de la Clasificación Internacional de la Atención Primaria (CIAP), información sobre derivación al especialista, pruebas de laboratorio y texto libre adicional que completa la historia clínica. Las estatinas son un grupo de medicamentos que se dispensan con cargo a receta y que se prescribe mayoritariamente por los médicos de Atención Primaria (AP). Por otra parte, el seguimiento de los pacientes hipercolesterolémicos también se lleva a cabo por los médicos de AP. Los diseños de estudios que se llevan a cabo en este tipo de

bases de datos son, en general, estudios observacionales ⁶⁴. Para este EUM se optó por un estudio con diseño transversal de “nuevos usuarios” que permitiese, por una parte, describir el perfil clínico individual de los pacientes tratados y, por otra, analizar los factores predictores del inicio de tratamiento con terapia intensiva. El grupo de interés estaba constituido por pacientes que iniciaban tratamiento con estatinas en régimen de terapia intensiva y el grupo de referencia por los pacientes que iniciaban tratamiento en régimen de terapia moderada. Al tratarse de un diseño de “nuevos usuarios”, se incluyeron únicamente exposiciones incidentes (iniciadores). Este diseño ha permitido la exclusión de los casos prevalentes, que de haberse considerado en los análisis, hubieran sesgado los resultados ya que algunas variables como los niveles de lípidos se hubiesen modificado en caso de exposición previa a tratamiento con estatinas. En el diseño del estudio también se tuvo en cuenta el posible sesgo de indicación ya que era más probable la prescripción de terapia intensiva en los pacientes más graves. Por ese motivo, uno de los estudios se llevó a cabo en población con antecedentes de enfermedad vascular (prevención secundaria) y el otro estudio en pacientes sin antecedentes de enfermedad vascular (prevención primaria). La definición de los eventos de interés que permitió la clasificación de los pacientes en prevención primaria o secundaria se construyó mediante una selección de códigos CIAP junto con una estrategia de búsqueda basada en algoritmos diseñados para la búsqueda de cadenas de texto específicas de los diagnósticos de interés ubicados en los campos de texto libre de la historia clínica electrónica (Anexo 10.1). Una ventaja de la utilización de algoritmos para la búsqueda de cadenas de texto relacionadas con diagnósticos fue que permitió la utilización de información desestructurada en la historia clínica aumentando la sensibilidad en la captura de diagnósticos de interés, que

no se hubiesen codificado en la historia clínica. Sin embargo, este método tiene como inconveniente el riesgo de mala clasificación (falta de especificidad). Por este motivo, se hacen necesarias llevar a cabo estrategias de validación adicionales sobre los diagnósticos capturados por los algoritmos, que en este trabajo afectaron al 5% de los diagnósticos identificados.

En el análisis epidemiológico es común que una variable tenga sólo dos valores, que corresponden a la presencia o ausencia de enfermedad o a la presencia o ausencia de exposición⁶⁸. A los modelos de regresión basados en variables dependientes dicotómicas se les conoce como “regresiones binarias”. En los artículos presentados en esta tesis se utilizó como variable binaria dependiente la exposición a terapia intensiva respecto a la no exposición a terapia intensiva (exposición a terapia estándar), de modo que se construyeron modelos que permitieron analizar los factores predictores individuales asociados con la instauración de terapia intensiva.

Los resultados de este trabajo han permitido caracterizar las poblaciones que reciben terapia intensiva con estatinas en España con un grado de detalle que no se puede alcanzar utilizando los estudios de consumo. La información generada fue remitida al *Pharmacovigilance Working Party* (PhVWP) y posteriormente al Comité Europeo de Farmacovigilancia (PRAC), para su utilización en el marco de la evaluación de los riesgos relacionados con el uso de las estatinas a dosis altas⁶⁹. Además, los datos de este trabajo han servido para el estudio de la utilización de terapia intensiva en la prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares en pacientes diabéticos (anexo) ⁷⁰.

En el cuarto artículo presentado en esta tesis se estudió la hepatotoxicidad asociada con los antagonistas de los receptores de la endotelina (ARE). Los ARE –ambrisentan, bosentan, sitaxentan– fueron autorizados con la designación de «medicamentos huérfanos» para el tratamiento de enfermedades raras – enfermedad arterial pulmonar y/o las úlceras digitales en pacientes con esclerosis sistémica–. Muchas enfermedades raras afectan a unos pocos miles de pacientes, a veces menos de un centenar. A efectos reguladores, en Europa, tienen la consideración de enfermedades raras aquellas enfermedades cuya prevalencia es menor a 5 por 10.000⁷¹.

La baja prevalencia de las enfermedades raras constituye la principal limitación para la inclusión de un número suficiente de pacientes en los ensayos clínicos. Ello dificulta la realización de análisis con suficiente potencia estadística que facilite la correcta interpretación y traslación de los resultados a la práctica clínica. Para estos medicamentos resulta esencial la generación de datos adicionales durante la etapa posterior a su autorización. En la etapa previa a la autorización de los ARE se habían observado casos de toxicidad hepática relacionados con el tratamiento (efecto dependiente de la dosis) y además poco tiempo después de la comercialización de sitaxentan, el laboratorio titular del medicamento (Pfizer) decidió suspender voluntariamente su comercialización tras la aparición de diversos casos mortales de daño hepático agudo. En ese contexto, la incertidumbre sobre la seguridad hepática de estos medicamentos se hacía necesario: 1) revisar la evidencia disponible hasta el momento, 2) cuantificar el riesgo de hepatotoxicidad para la clase y 3) identificar posibles diferencias en riesgo de hepatotoxicidad entre los medicamentos del grupo de los ERA. Sin embargo, existían varios impedimentos para ello. En primer lugar, aunque el daño hepático agudo es la causa más frecuente para la retirada de

medicamentos del mercado, este tipo de reacciones acontece con una baja frecuencia; de ahí la dificultad para su detección en los ensayos clínicos. Por otra parte, la evidencia observacional disponible en el momento posterior a la autorización provenía de la notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas, que en ausencia de grupo control, impide cualquier cuantificación fiable del riesgo.

Por todo ello, se decidió llevar a cabo una revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados y controlados utilizando fuentes de información accesibles públicamente. Aunque los medicamentos huérfanos se autorizan a partir de un número pequeño de ensayos clínicos que no tienen gran número de pacientes, éstos constituyen una fuente de datos de gran calidad preferible a la de estudios no controlados⁷². Además, en numerosas ocasiones se realizan ensayos clínicos en otras indicaciones terapéuticas que pueden tener interés para evaluar un problema de seguridad concreto. Por este motivo la revisión incluyó ensayos clínicos llevados tanto en las indicaciones autorizadas como en otras indicaciones diferentes. Una fortaleza de esta estrategia fue la inclusión de un gran número de ensayos clínicos aleatorizados y controlados sobre más de 3.000 pacientes, que permitieron cuantificar el riesgo de una manera precisa, controlando posibles factores confusores. La revisión de los estudios mostró que la mayoría de los casos de hepatotoxicidad se trataba de elevaciones de enzimas hepáticas u otras reacciones adversas hepáticas sin especificar. Ningún paciente tratado con ARE presentó una insuficiencia hepática aguda ni consecuencias graves atribuibles al tratamiento durante el periodo de estudio. Se estima que la incidencia de daño hepático agudo asociado con el tratamiento con ARE es baja en los pacientes con hipertensión arterial pulmonar (frecuencia estimada: 1 por 10.000 hasta < 1 por 1.000)⁷³.

Como en cualquier revisión sistemática el análisis no está exento de la posible falta de identificación de algún estudio, o de discrepancias entre los criterios de los revisores, si bien esto se intentó reducir utilizando criterios de inclusión predefinidos, una búsqueda lo más amplia posible y la discusión de desacuerdos entre los investigadores. Tampoco debería descartarse la posibilidad de potenciales sesgos de publicación (y de patrocinio), que tenderían a presentar al promotor para su publicación aquellos estudios con resultados favorables y a no publicar aquellos que fueran negativos en cuanto al riesgo de hepatotoxicidad se refiere. En este sentido, el metanálisis incluyó mayoritariamente ensayos clínicos que investigaban bosentán como tratamiento con ARE, el primer fármaco autorizado de la clase terapéutica y que cuenta con más estudios publicados. Por otra parte, entre las pruebas que informan de lesión hepatocelular destaca la evaluación sérica de enzimas hepáticas. Las enzimas hepáticas de mayor valor clínico son la AST y la ALT, que pueden ser útiles para definir el riesgo de hepatotoxicidad en un ensayo clínico. La ALT es una enzima más específica de daño hepático porque se localiza en el citosol del hepatocito, mientras que la AST se encuentra, además, en los riñones, el páncreas y el miocardio, entre otros. Sin embargo, en ocasiones las elevaciones de enzimas hepáticas carecen de relevancia clínica. De hecho, es conocido que si bien la elevación sérica de transaminasas se relaciona con el vertido a la sangre del contenido enzimático de los hepatocitos dañados, la gradación en los aumentos de enzimas hepáticas puede relacionarse de manera inequívoca con la gravedad de la lesión hepática. De modo que en ausencia de ensayos clínicos o estudios observacionales comparativos de seguridad en resultados finales como la insuficiencia hepática aguda, la cirrosis, la necesidad de trasplante hepático u otros efectos graves en

el medio-largo plazo, las elevaciones de ALT/AST son la única aproximación posible al riesgo de hepatotoxicidad. Además, dado que la mayoría de los protocolos de los ensayos clínicos permitían la disminución de la dosis en caso de aparición de reacciones adversas hepáticas, o bien la retirada del paciente del ensayo clínico, la detección precoz de estos aumentos pudo evitar, quizás en algunos casos, su agravamiento, y que se pudieran registrar casos graves de hepatotoxicidad en estos ensayos clínicos.

Los metaanálisis acumulativos constituyen un método cuantitativo eficaz para la exploración de los cambios en el cuerpo de evidencia a lo largo del tiempo⁷⁴. En este trabajo la aplicación del metanálisis acumulativo no encontró diferencias en el riesgo de hepatotoxicidad determinadas por el año de publicación del ensayo.

Las revisión sistemática y metanálisis se ha convertido en un método cada vez más utilizado en farmacovigilancia, para refutar o descartar las alertas que surgen a partir de la notificación de sospechas de reacciones adversas⁷⁵. En el momento de la publicación de los resultados de nuestro trabajo existía disparidad en la FDA y la EMA con respecto a las recomendaciones para la minimización del riesgo de hepatotoxicidad asociado con estos medicamentos. Mientras que, por una parte la EMA recomendaba la monitorización de los niveles séricos de enzimas hepáticas a los pacientes tratados con ERA^{73,76}, la FDA por el contrario recomendaba la monitorización de los niveles de transaminasas únicamente a los pacientes tratados con bosentán (excluyendo de la recomendación los tratados con ambrisentán)⁷⁷. Tal y como se discute en el artículo presentado, se reconoce que la frecuencia de reacciones adversas

hepáticas pudiera ser de frecuencia y gravedad variable entre los distintos fármacos de la clase. Sin embargo, la escasez de datos para otros ARE distintos a bosentán impide valorar el riesgo individual asociado con otros ARE, de modo que no se pudo descartar el riesgo de hepatotoxicidad asociado con ambrisentán. Por ese motivo parecía prudente la recomendación de la monitorización de valores de enzimas hepáticas junto con en los pacientes tratados con ARE.

Actualmente la aplicación de esta metodología en farmacovigilancia se considera un abordaje novedoso (farmacovigilancia de tercera generación), por delante de la notificación espontánea (primera generación) y la realización de estudios observacionales (segunda generación)⁶³. Sorprendentemente, aún no constituye una actividad rutinaria de farmacovigilancia en las agencias reguladoras ni se ha enunciado la necesidad de llevarlos a cabo en la legislación vigente de farmacovigilancia.

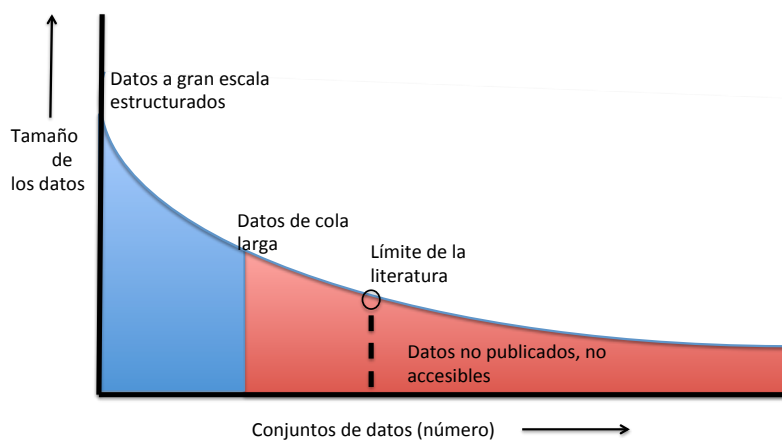
Por todo lo anterior, en esta tesis y siempre desde una perspectiva actual, encontramos que, a partir de datos secundarios, la realización de estudios de utilización (EUM) o la utilización de métodos alternativos como el metanálisis, han permitido obtener información complementaria que los ensayos clínicos individuales no habían sido capaces de proporcionar.

Perspectiva futura. La era del Big Data y la expansión de las fuentes de información

En los últimos años, se ha registrado un crecimiento exponencial de las fuentes de datos con potencial uso en investigación biomédica. El concepto “Big data” traducido como “datos masivos” o “datos a gran escala” ha sido acuñado por la

ciencia computacional para describir una tecnología basada en la utilización de grandes conjuntos de datos para su conversión en información útil para diversos propósitos⁷⁸. Los datos a gran escala pueden estar formados por datos genéticos, médicos, ambientales, económicos, geográficos o datos procedentes de las redes sociales y de comunicación que, en su mayor parte, no existían hace una década⁷⁹. En ciencia, los datos bien estructurados y homogéneos representan una pequeña parte de los datos disponibles ya que existen muchos otros datos no estructurados “de cola larga”, es decir innumerables conjuntos dispersos de datos generados a partir de estudios pequeños que representan una parte importante del conocimiento científico⁸⁰. (Figura 4)

Figura 4. Representación esquemática de los datos “de cola larga”⁸⁰.



En sanidad la fuente principal de información clínica y asistencial es la historia clínica electrónica. Es previsible que a medida que se complete la informatización de las consultas y las historias clínicas, las bases de datos informatizadas que se basan en la historia clínica electrónica, puedan nutrirse de un número cada vez mayor de pacientes. Así en EEUU, datos recientes indican que se ha doblado la utilización de la historia clínica electrónica⁷⁸. En

España, a finales del año 2012, se encontraban integradas en el sistema de historia clínica electrónica 10 Comunidades Autónomas, y se disponía de información clínica de más de 15 millones de personas⁸¹.

Además de la historia clínica electrónica existen otras fuentes de datos que pueden resultar coalescentes. No obstante, para la utilización de estos datos con fines de investigación sería preciso que se incorporen a cohortes o bases de datos ya estructuradas para el análisis epidemiológico⁷⁹ como por ejemplo las bases de datos informatizadas.

En España, las bases de datos informatizadas deberían poder enlazar la historia clínica electrónica con otras fuentes de información de gran importancia en salud pública, como los registros nacionales de mortalidad y cáncer ³⁶. La incorporación de otras fuentes de información adicionales de carácter no sanitario, como el nivel de renta, podría añadir variables de mucho valor para la realización de estudios farmacoepidemiológicos en el futuro.

Por otra parte, es cada vez es más frecuente la colaboración entre instituciones para el desarrollo de estudios conjuntos en distintas bases de datos informatizadas de distintos países o regiones de un mismo país, que tienen como resultado estudios con muestras muy grandes que aumentan la potencia estadística del estudio y permiten analizar la consistencia de los resultados ⁸²⁻⁸⁴. Esta tendencia hacia los estudios en múltiples bases de datos puede que siga una evolución similar a la que, en las últimas décadas, han experimentado los ensayos clínicos, que han pasado de ser mayoritariamente unicéntricos a ser multicéntricos. Además, recientemente se ha propuesto la utilización de las bases de datos de historias clínicas electrónicas para la realización ensayos clínicos pragmáticos aleatorizados. En este tipo de “estudios híbridos” se asigna

el tratamiento de forma aleatoria como sucede en los ECA pero el seguimiento de los pacientes se lleva a cabo a través de la historia clínica y sigue el curso de la práctica clínica habitual como en los estudios observacionales. Este tipo de estudios podría ser muy útil en situaciones en las que existen dos o más tratamientos aceptados de uso común en la práctica clínica pero se desconoce cuál de ellos es más beneficioso. Uno de los primeros estudios de este tipo se está llevando en Reino Unido mediante una base de datos de historias clínicas electrónicas de atención primaria para comparar la eficacia de simvastatina respecto a atorvastatina en pacientes con hipercolesterolemia y alto riesgo cardiovascular⁸⁵.

Como factores limitantes para la expansión, implementación y utilización de la información en bases de datos informatizadas se podrían mencionar: 1) la falta de un identificador único reduce la capacidad para enlazar las distintas fuentes de información biomédica; 2) la complejidad de las técnicas para la organización y codificación de datos no estructurados; 3) la necesidad de recursos económicos para sufragar los costes de desarrollo y mantenimiento de los sistemas electrónicos para la gestión clínica; 4) las incertidumbres entorno a la seguridad de los datos y sobre a la cesión o venta de los datos a empresas privadas; 5) los obstáculos de tipo político así como la inexistencia de estructuras a nivel suprarregional (o supranacional) con capacidad para centralizar (y compartir) datos que permitan la investigación conjunta en las regiones (o países).

Por último, se están desarrollando numerosas iniciativas para potenciar el acceso abierto a las publicaciones y a los datos procedentes de estudios científicos⁸⁶. En este sentido cabría destacar el anuncio reciente de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para el acceso a los datos de los ensayos

clínicos con medicamentos ⁸⁷. La compartición de los datos mejora la transparencia, disminuye los sesgos de publicación, y facilita la comprobación de los resultados de investigación a partir de la reutilización de los datos por terceras partes, previniendo fraudes ^{80,88,89}.

En conclusión, puede que estemos ante un cambio de paradigma en la investigación en ciencias de la salud, de una investigación clásica basada en la extrapolación de los hallazgos obtenidos en muestras discretas, a la investigación basada en el estudio de grandes muestras poblacionales ⁹⁰. La utilización de los métodos epidemiológicos en este escenario se antoja fundamental para el análisis del “Big Data” cuya naturaleza es mayoritariamente observacional^{14, 79}. Además, las técnicas metanalíticas pueden ser cada vez más importantes en la síntesis de la evidencia creciente. En definitiva, el manejo y aprovechamiento de estas fuentes de información en expansión para generar información útil constituye el próximo desafío para la aplicación de los métodos de investigación en la farmacoepidemiología moderna.

7. CONCLUSIONES

Conclusiones del objetivo 1.1 Describir el patrón de uso de los medicamentos en España durante un periodo determinado a partir de datos agregados (Capítulo Estudio ecológico de la utilización de medicamentos ansiolíticos e hipnóticos en España durante 2000–2011)

- 1) La realización de estudios de consumo puede llevarse a cabo de manera rápida y sencilla.
- 2) Los estudios de consumo constituyen un primer paso en el estudio de la utilización, proporcionando datos sobre la oferta y tendencia de uso general de los medicamentos comercializados.
- 3) Los estudios de consumo pueden servir para la realización de comparaciones con otros países.
- 4) El consumo de ansiolíticos e hipnóticos se ha incrementado de un modo considerable en España durante la última década, siendo superior incluso al reportado en otros países europeos.
- 5) El elevado consumo en términos absolutos de alprazolam y lorazepam, podría indicar una utilización cada vez mayor de estos medicamentos en trastornos del estado de ánimo.

Conclusiones del objetivo 1.2 y 1.3. Describir el perfil clínico de pacientes tratados y analizar los factores que asocian con el inicio del tratamiento. (Capítulos 3 y 4 Estudios transversales analíticos de la utilización de estatinas en prevención primaria y secundaria)

- 1) La utilización de bases de datos de historia clínica informatizada aplicados a los EUM permite abordar cuestiones que no se pueden analizar mediante estudios de consumo.
- 2) La utilización de bases de datos de dato de historia clínica, permiten llevar a cabo estudios utilizando grandes tamaños de muestra.
- 3) El grado de sofisticación en el manejo y análisis de datos resulta mayor que en los estudios de consumo, pero pueden llevarse a cabo de manera más rápida que los estudios de campo a partir de datos primarios.
- 4) El uso de terapia intensiva con estatinas en prevención primaria no es demasiado alto en términos absolutos pero está aumentando.
- 5) En terapia intensiva con estatinas se ha observado un reemplazo en la utilización de atorvastatina por rosuvastatina.
- 6) La elección de terapia intensiva con estatinas en prevención primaria se asocia con los niveles de lípidos plasmáticos (LDL-c, HDL, triglicéridos)
- 7) Se ha encontrado una asociación entre el uso de terapia intensiva y contraindicaciones como hipotiroidismo o medicamentos que interaccionan como fibratos que aumentarían el riesgo de reacciones adversas.
- 8) La utilización de terapia intensiva con estatinas en prevención secundaria ha aumentado en los últimos años, y está determinada por el tipo de evento vascular previo y con la edad (>75 años, en los que el balance beneficio-riesgo podría ser discutible).
- 9) En prevención secundaria, los niveles de lípidos no condicionan la instauración de terapia intensiva con estatinas

Aplicando métodos farmacoepidemiológicos para el estudio del efecto de los medicamentos se han obtenido las siguientes conclusiones:

Conclusiones del objetivo 2.1 La síntesis de la evidencia procedente de los ensayos clínicos publicados para evaluar la seguridad de un grupo de medicamentos huérfanos (Capítulo 4. Hepatotoxicidad en pacientes tratados con antagonistas del receptor de la endotelina: revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados)

- 1) La revisión sistemática y metanálisis permite la descripción completa del cuerpo de evidencia disponible sobre el tema de interés.
- 2) La revisión sistemática y metanálisis constituye un método eficiente para el estudio de los efectos de los medicamentos, incluyendo la cuantificación de los efectos adversos.
- 3) La revisión sistemática y metanálisis es un método complementario al ensayo clínico, en situaciones que éstos individualmente carecen de la potencia estadística necesaria para la cuantificación de los efectos.
- 4) Los resultados sugieren que los antagonistas de los receptores de la endotelina se asocian con un incremento de riesgo de hepatotoxicidad.
- 5) No hay suficientes datos de hepatotoxicidad de antagonistas de la endotelina diferentes al bosentán para establecer sus riesgos individuales
- 6) Debido al riesgo de hepatotoxicidad observado, es recomendable la monitorización de valores de enzimas hepáticas junto con una estrecha vigilancia de otras manifestaciones clínicas de deterioro de la función hepática,

(como ictericia, dolor abdominal, anorexia y colestasis), en los pacientes tratados con ARE.

Conclusión global

La utilización de métodos farmacoepidemiológicos cuantitativos a partir de datos secundarios, ya sea a través del estudio de la utilización de los medicamentos una vez comercializados o la cuantificación del riesgo de reacciones adversas a través de la síntesis de la evidencia procedente de diversos estudios en situaciones en las que no resulta factible la realización de ensayos clínicos adicionales, resulta de utilidad para la obtención de información complementaria sobre los medicamentos en farmacovigilancia.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. International standards for registry of clinical trials. World Health Organization; 2012; Disponible en:
http://www.who.int/iris/bitstream/10665/76705/1/9789241504294_eng.pdf
[último acceso 28 de junio de 2016].
2. De Abajo FJ. Bases epidemiológicas de las farmacovigilancia En: Los primeros 25 años del sistema español de farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. Primera ed: Oviedo, Universidad de Oviedo; 2010. Disponible en:
<http://www.unioviedo.es/gaife/documentos/libro25aniversario/libro.pdf>
[último acceso 28 de junio de 2016].
3. Hernández Ávila M. Epidemiología: diseño y análisis de estudios Ed. Médica Panamericana, México, 2007; 78–79.
4. Downing NS, Aminawung JA, Shah ND, Krumholz HM, Ross JS. Clinical trial evidence supporting FDA approval of novel therapeutic agents, 2005–2012. JAMA. 2014;29;311(4):368–77.
5. Peiró S, Meneu R, Sanfélix–Gimeno G, Catalá–López F. Mejorar la prescripción y, de paso, el gasto farmacéutico. Elementos para las políticas prácticas, En: La refundación de la Atención Primaria. Madrid Springer Healthcare Ibérica SL, 2011:71–88. Disponible en:
http://www.upf.edu/catedragrunenthalsemg/_pdf/Cap_5.pdf [último acceso 28 de junio de 2016].
6. Booth CM, Tannock IF. Randomised controlled trials and population–based observational research: partners in the evolution of medical evidence. Br J Cancer. 2014;110(3):551–5.

7. Black N. Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care. *BMJ*. 1996;312 (7040):1215–8.
8. Nallamothu BK, Hayward RA, Bates ER. Beyond the randomized clinical trial: the role of effectiveness studies in evaluating cardiovascular therapies. *Circulation*. 2008;118(12):1294–303.
9. Catalá-López F, Gonzalez Bermejo D, de la Fuente Honrubia C, Macías Saint-Gerons D. Equipoise clínico y revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados controlados. *Med Clin (Barc)*. 2015;145(11):496–498.
10. Salvador Rosa A, Moreno Pérez JC, Sonogo D, García Rodríguez LA, de Abajo Iglesias FJ. El Proyecto BIFAP: Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria. *Aten Primaria*. 2002;30(10):655–61.
11. Porta MS, Hartzema AG. contribution of epidemiology to the study of drugs. *Drug Intell Clin Pharm*. 1987;21(9):741–7.
12. Strom B. What is Pharmacoepidemiology. En: BL. S, editor. *Pharmacoepidemiology*. 4th ed. Chichester: Wiley & Sons Publishers; 2005.
13. Guess HA. Pharmacoepidemiology in pre-approval clinical trial safety monitoring. *J Clin Epidemiol*. 1991;44(8):851–7.
14. Hamburg M. The growing role of epidemiology in drug safety regulation. *Epidemiology*. 2011;22:622–624.
15. De Abajo FJ. Improving pharmacovigilance beyond spontaneous reporting. *Int J Pharm Med*. 2005;19(4):209–218.

16. Suissa S, Garbe E. Primer: administrative health databases in observational studies of drug effects--advantages and disadvantages. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007;3(12):725-32.
17. Berger ML, Mamdani M, Atkins D, Johnson ML. Good research practices for comparative effectiveness research: defining, reporting and interpreting nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources: the ISPOR Good Research Practices for Retrospective Database Analysis Task Force Report--Part I. *Value Health*. 2009;12(8):1044-52.
18. Hall GC, Sauer B, Bourke A, Brown JS, Reynolds MW, LoCasale R. Guidelines for good database selection and use in pharmacoepidemiology research. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012;21(1):1-10.
19. Hennessy S. Use of health care databases in pharmacoepidemiology. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2006;98(3):311-3.
20. Evans SJ. Moving along the yellow brick (card) road? *Drug Saf*. 2013;36 Suppl 1:S3-4.
21. Schneeweiss S, Avorn J. A review of uses of health care utilization databases for epidemiologic research on therapeutics. *J Clin Epidemiol*. 2005;58(4):323-37.
22. Tognoni G, Laporte JR. Estudios de utilización de medicamentos y de farmacovigilancia. En: Laporte JR, Tognoni. *Principios de epidemiología del medicamento Segunda ed*. Barcelona: Salvat 1993. Disponible en: <http://www.icf.uab.es/pem/livre.htm> [último acceso 28 de junio de 2016].
23. Conley BE. *Social and economic aspects of drug utilization research*. Drug intelligence Publications: Hamilton, IL, 1976.

24. Brodie DC. Drug Utilization and Drug Utilization Review and Control. (NCHS-Rd-70-8). Department of Health, Education, and Welfare, National Center for health Services Research and Development, Health Services and Mental Health Administration: Rockville, MD, 1970.
25. Figueiras A, Caamaño F, Gestal Otero JJ. Metodología de los estudios de utilización de medicamentos en Atención Primaria. Gac Sanit. 2000;14(Supl. 3):7-19.
26. Szklo M, Nieto J. Epidemiología Intermedia: Conceptos y aplicaciones. Primera ed. Madrid: Ediciones Díaz de Santos, S.A.; 2003.
27. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2013. Oslo, 2012. Disponible en: http://www.whocc.no/filearchive/publications/1_2013guidelines.pdf [último acceso 28 de junio de 2016].
28. Altimiras J, Bautista J, Puigventós F. Capítulo 2.9: Farmacoepidemiología y Estudios de Utilización de medicamentos. En: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Farmacia Hospitalaria. 3ª Edición. Fundación Española de Farmacia Hospitalaria-Glaxo Smith Kline; 2002. p: 541-73. Disponible en: <http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap29.pdf> [último acceso 28 de junio de 2016].
29. Criado-Álvarez JJ, Domper JA, de la Rosa G. Estimación de la prevalencia de trastornos bipolares tipo I en España a través del consumo de carbonato de litio (1996-1998). Rev Esp Salud Pública. 2000;74:131-138.
30. Artázcoz MT, Viñes JJ. Estimación de la prevalencia de la enfermedad de Parkinson en Navarra. Estudio farmacoepidemiológico del consumo de antiparkinsonianos. Rev Esp Salud Pública. 1995;69:479-485.

31. Observatorio del uso de medicamentos de la AEMPS. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/home.htm> [último acceso 28 de junio de 2016].
32. The Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Health at a Glance 2013. Disponible en: <http://www.oecd.org/health/health-systems/health-at-a-glance.htm> [último acceso 28 de junio de 2016].
33. IMS Health. Sales Data. Disponible en: <http://www.imshealth.com/portal/site/imshealth/menuitem.3e17c48750a3d98f53c753c71ad8c22a/?vgnnextoid=63750991070ad310VgnVCM1000001b9e2ca2RCRD&> [último acceso 28 de junio de 2016].
34. González Bermejo D, Vicente Sánchez MP, Pozuelo González C, Macías Saint-Gerons D, Greciano Greciano V, de la Fuente Honrubia C. Calidad ética y metodológica de los estudios posautorización de tipo observacional promovidos por Servicios de Farmacia Hospitalaria. *Farm Hosp.* 2013;37(6):482-8.
35. Schneeweiss S. Developments in post-marketing comparative effectiveness research. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;82(2):143-56.
36. Evans. SJ. An agenda for UK clinical pharmacology *Pharmacoepidemiology.* *Br J Clin Pharmacol.* 2012;73:6:973-78.
37. Ligthelm RJ, Borzi V, Gumprecht J, Kawamori R, Wenying Y, Valensi P. Importance of observational studies in clinical practice. *Clin Ther.* 2007;29 Spec No:1284-92.
38. De la Fuente Honrubia C. Evaluación Cualitativa y Cuantitativa de los Estudios Posautorización de Tipo Observacional Registrados en España. Tesis Doctoral. Universidad de Alcalá, Madrid 2011. Disponible en:

http://dspace.uah.es/dspace/bitstream/handle/10017/21376/TESIS_DE_LA_FUENTE.pdf?sequence=1 [último 28 de junio de 2016].

39. Csizmadi, I, Collet JP, Boivin JF. Bias and Confounding in Pharmacoepidemiology. En: BL. S, editor. Pharmacoepidemiology. 4th ed. Chichester: Wiley & Sons Publishers; 2005.
40. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR. Introduction to meta-analysis. Chichester: Wiley & Sons Publishers; 2009.
41. Espallargues i Carreras M, Tebé Cordoní C. El Meta-análisis en: Revisiones sistemáticas en las ciencias de la vida: el concepto salud a través de la síntesis de la evidencia científica. Toledo: Fundación para la Investigación Sanitaria en Castilla-La Mancha (FISCAM); 2006.
42. Centro Cochrane Iberoamericano. Glosario de términos de la Colaboración Cochrane. Versión 4.2.5. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2005. Disponible en:
http://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/uploads/Glosario_Manual_Cochrane_425.pdf [último acceso 28 de junio de 2016].
43. Ioannidis JP, Lau J. Pooling research results: benefits and limitations of meta-analysis. Jt Comm J Qual Improv. 1999;25(9):462-9.
44. Laporte JR. Farmacovigilancia orientada a los pacientes: reflexiones de treinta años de experiencia en Los primeros 25 años del sistema español de farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. Primera ed: Oviedo. Universidad de Oviedo; 2010.
45. Jüni P, Nartey L, Reichenbach S, Sterchi R, Dieppe PA, Egger M. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. Lancet. 2004;364(9450):2021-9.

46. Fergusson D, Doucette S, Glass KC, 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(7488):396.
47. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007;356(24):2457–71.
48. European Medicines Agency. Review started of combined use of renin-angiotensin system (RAS)-acting agents. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Renin-angiotensin_system_%28RAS%29-acting_agents/Procedure_started/WC500143500.pdf [último acceso 28 de junio de 2016].
49. European Medicines Agency. Assessment report for combined hormonal contraceptives containing medicinal products. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Combined_hormonal_contraceptives/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500160272.pdf [último acceso 28 de junio de 2016].
50. European Medicines Agency. PRAC recommends updating advice on use of high-dose ibuprofen Review confirms small increased cardiovascular risk with daily doses at or above 2,400 mg. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Ibuprofen_and_dexibuprofen_31/Recommendation_provided_by_Pharmacovigi

lance_Risk_Assessment_Committee/WC500185425.pdf [último acceso 28 de junio de 2016].

51. Rayón P, Montero D, Santamaría B, Madurga M, De Abajo FJ.

Benzodiazepines consumption in Spain. Eur J Clin Pharmacol. 1997; 52: 321–3.

52. García del Pozo J., De Abajo F.J., Carvajal A., Montero D., Madurga M.,

García del Pozo V. Utilización de ansiolíticos e hipnóticos en España (1995–

2002). Rev. Esp. Salud Publica. 2004;78 (3): 379–387.

53. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Secretaría de Estado de Servicios Sociales e Igualdad. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Encuesta sobre alcohol y drogas en población general en España: EDADES 2011–2012. 2013. Disponible en:

<http://www.pnsd.msc.es/Categoria2/observa/pdf/EDADES2011.pdf> [último 28 de junio de 2016].

54. González López–Valcárcel B, Ortún Rubio V, Cabeza Mora A, López

Cabañas A, Díaz Berenguer JA, Álamo Santana F. Evolución de los estudios de utilización de medicamentos del consumo a la calidad de la prescripción.

Cuadernos económicos de ICE. 2004; 67: 161–190

55. Real Decreto 2829/1977, de 6 de octubre por el que se regulan las sustancias y preparados medicinales psicotrópicos, así como la fiscalización e inspección de su fabricación, distribución, prescripción y dispensación.

56. Sempere Verdú E, Salazar Fraile J, Palop Larrea V, Vicens Caldentey C.

Evolución de la utilización de antidepresivos, ansiolíticos e hipnóticos en la

Comunitat Valenciana. Período 2000–2010. Aten Primaria. 2014;46(8):416–25.

57. Machado-Alba JE, Alzate-Carvajal V, Jimenez-Canizales E. Tendencias de consumo de medicamentos ansiolíticos e hipnóticos en una población colombiana, 2008–2013. *Revista Colombiana de Psiquiatría*. 2015;44(2): 93–99.
58. Greciano V, Macías Saint-Gerons D, González-Bermejo D, Catalá-López F. Prescripción de fármacos antihipertensivos: ¿en el buen camino? Respuesta. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68(12):1191–2.
59. Suarez-Gil P, Alonso Lorenzo JC, Rilla Villar N, Rodríguez Fernández JC, Arias Escobar LJ, Rodríguez Álvarez MR, Nicieza García ML. ¿Influye la crisis económica en la evolución del consumo de psicofármacos en Asturias? II Congreso Iberoamericano de epidemiología y salud pública. XXXIII Reunión científica de la sociedad española de epidemiología. XVI Congreso de la sociedad española de salud pública y administración sanitaria. X Congresso da associação portuguesa de epidemiología. Santiago de Compostela. 2015.
60. Terán-Álvarez L, González-García MJ, Rivero-Pérez AL, Alonso-Lorenzo JC, Tarrazo-Suárez JA. Prescripción potencialmente inadecuada en pacientes mayores grandes polimedicados según criterios «STOPP. *Semergen*. 2016;42(1):2–10.
61. Viniegra Domínguez MA, Parellada Esquius N, Miranda de Moraes Ribeiro R, Parellada Pérez LM, Planas Olives C, Momblan Trejo C. Abordaje integrativo del insomnio en atención primaria: medidas no farmacológicas y fitoterapia frente al tratamiento convencional. *Aten Primaria*. 2015;47(6):351–8.
62. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Utilización de medicamentos hipolipemiantes en España durante el periodo 2000–2012. Informe de utilización de medicamentos U/HLP/V1/17012014. Disponible en:

<http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/hipolipemiantes-2000-2012.pdf> [último acceso 28 de junio de 2016].

63. Laporte JR. Fifty years of pharmacovigilance – Medicines safety and public health. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2016; doi: 10.1002/pds.3967.

64. Benchimol EI, Smeeth L, Guttman A, Harron K, Moher D, Petersen I, Sørensen HT, von Elm E, Langan SM; RECORD Working Committee. The REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data (RECORD) Statement. *PLoS Med.* 2015;12(10):e1001885.

65. Bolívar B, Fina Avilés F, Morros R, García-Gil Mdel M, Herosilla E, Ramos R, Rosell M, Rodríguez J, Medina M, Calero S, Prieto-Alhambra D; Grupo SIDIAP. Base de datos SIDIAP: la historia clínica informatizada de Atención Primaria como fuente de información para la investigación epidemiológica. *Med Clin (Barc).* 2012;138(14):617–21.

66. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, IACS. Disponible en: <http://www.iacs.aragon.es/awgc/inicio.estaticas.do?app=nosotros/quienes-somos/&file=/index.html> [último acceso 28 de junio de 2016].

67. BIFAP. Base de datos para la investigación farmacoepidemiológica en España. Disponible en: <http://www.bifap.org/quees.php> [último acceso 28 de junio de 2016].

68. Rothman K.J. *Epidemiología Moderna*. Madrid: Ediciones Días de Santos; 1987.

69. European Medicines Agency. PRAC recommendation. HMG-CoA Reductase Inhibitors – Simvastatin – Risk of myopathy and rhabdomyolysis associated with high doses. Available on: <http://db.cbg->

eb.nl/veegactie/csp/Simvastatin_april2014.pdf [último acceso 28 de junio de 2016].

70. Macías Saint-Gerons D, de la Fuente Honrubia C, de Andrés-Trelles F, Catalá-López F. Prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares con estatinas en pacientes con diabetes. *Med Clin (Barc)*. 2015;144(6):285-7.

71. EUROPEAN COMMISSION. HEALTH AND CONSUMERS DIRECTORATE-GENERAL. Guideline on the format and content of applications for designation as orphan medicinal products and on the transfer of designations from one sponsor to another, 27.03.2014. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/files/orphanmp/2014-03_guideline_rev4_final.pdf [último acceso 28 de junio de 2016].

72. European Medicines Agency. GUIDELINE ON CLINICAL TRIALS IN SMALL POPULATIONS. COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003615.pdf [último acceso 28 de junio de 2016].

73. European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics(SPC). Tracleer Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000401/WC500041597.pdf [último acceso 28 de junio de 2016].

74. Catalá-López F, Macías Saint-Gerons D, de la Fuente Honrubia C, Martín-Serrano G. Bloqueo dual del sistema Renina-Angiotensina frente a la monoterapia: Revisión Sistemática y Metaanálisis acumulativo de ensayos clínicos y estudios observacionales. *Rev Esp Salud Publica*. 2014;88(1):37-65.

75. Giorda CB, Sacerdote C, Nada E, Marafetti L, Baldi I, Gnani R. Incretin-based therapies and acute pancreatitis risk: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Endocrine*. 2015;48(2):461-71.
76. European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics (SPC). Volibris. Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000839/WC500053065.pdf [último acceso 28 de junio de 2016].
77. U.S. Food and Drug Administration. Questions & Answers: Liver injury warning to be removed from Letairis (ambrisentan) tablets. Disponible en:
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm245856.htm#q7> [último acceso 28 de junio de 2016].
78. Murdoch TB, Detsky AS. The inevitable application of big data to health care. *JAMA*. 2013;309(13):1351-2.
79. Khoury MJ, Ioannidis JP. Medicine. Big data meets public health. *Science*. 2014;346(6213):1054-5.
80. Ferguson AR, Nielson JL, Cragin MH, Bandrowski AE, Martone ME. Big data from small data: data-sharing in the 'long tail' of neuroscience. *Nat Neurosci*. 2014;17(11):1442-7.
81. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informe anual del Sistema Nacional de Salud, 2012; INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN 2014. Disponible en: www.msssi.gob.es [último acceso 28 de junio de 2016].
82. Dormuth CR, Hemmelgarn BR, Paterson JM, James MT, Teare GF, Raymond CB, et al. Use of high potency statins and rates of admission for acute kidney

injury: multicenter, retrospective observational analysis of administrative databases. *BMJ*. 2013;346:f880.

83. Lipscombe LL, Austin PC, Alessi-Severini S, Blackburn DF, Blais L, Bresee L, et al. Atypical antipsychotics and hyperglycemic emergencies: multicentre, retrospective cohort study of administrative data. *Schizophr Res*. 2014;154(1-3):54-60.

84. Khong TP, de Vries F, Goldenberg JS, Klungel OH, Robinson NJ, Ibáñez L, et al. Potential impact of benzodiazepine use on the rate of hip fractures in five large European countries and the United States. *Calcif Tissue Int*. 2012;91(1):24-31.

85. Staa TP, Goldacre B, Gulliford M, Cassell J, Pirmohamed M, Taweel A, et al. Pragmatic randomised trials using routine electronic health records: putting them to the test. *BMJ*. 2012;344:e55.

86. All Trials Registered/All Results Reported. Disponible en: <http://www.alltrials.net/> [último acceso 28 de junio de 2016].

87. European Medicines Agency. Publication of clinical data. .Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000555.jsp&mid=WC0b01ac0580607bfa [último acceso 28 de junio de 2016].

88. Aleixandre-Benavent R, Alonso-Arroyo A, Vidal-Infer A, Catalá-López F. Fomento del acceso público y del uso compartido de los datos brutos procedentes de la investigación médica. *Med Clin (Barc)*. 2015;144(6):283-4.

89. Ebrahim S, Sohani ZN, Montoya L, Agarwal A, Thorlund K, Mills EJ, Ioannidis JP. Reanalyses of randomized clinical trial data. *JAMA*. 2014;312(10):1024-32.

90. Mega JL, Sabatine MS, Antman EM. Population and personalized medicine in the modern era. *JAMA*. 2014;312(19):1969–70.

9. ANEXOS

9.1 Estrategia utilizada para la identificación de diagnósticos en BIFAP

Tabla A.1. Jerarquía de búsqueda utilizada para la captura de diagnósticos de interés en la historia clínica electrónica.

Variable	Nombre variable DC	Nivel	Nombre grupo	Grupo codigos/TXT	Búsqueda
Infarto Agudo de Miocardio	Est_IAM	4	2011_IAM_CIAP	IAM_CIAP	DI,CN,NT
		3	2011_IAM_TXT_LIT	IAM_TXT	DI,CN,NT
		2		K75.0	DI,CN,NT
		1	2011_IAM_TXT_CM	IAM_TXT	CM
Cardiopatía Isquémica	Est_CI	4	2011_CI_CIAP	CI_CIAP	DI,CN,NT
		3	2011_CI_TXT_LIT	CI_TXT	DI,CN,NT
		2		K74.0/K75.0/K76.0	DI,CN,NT
		1	2011_CI_TXT_CM	CI_TXT	CM
Insuficiencia Cardíaca	Est_IC	4	2011_IC_CIAP	ICar_CIAP	DI,CN,NT
		3	2011_IC_TXT_LIT	ICar_TXT	DI,CN,NT
		2		K77.0	DI,CN,NT
		1	2011_IC_TXT_CM	ICar_TXT	CM
HTA	Est_HTA	4	2011_HTA_CIAP	HTA_CIAP	DI,CN,NT
		3	2011_HTA_TXT_LIT	HTA_TXT	DI,CN,NT
		2		K86.0/K87.0	DI,CN,NT
		1	2011_HTA_TXT_CM	HTA_TXT	CM
Accidente	Est_ACV	4	2011_ACV_	ACV_CIAP	DI,CN,NT

Cerebrovascular			CIAP		
		3	2011_ACV_TXT_LIT	ACV_TXTG	DI,CN,NT
		2		K90.0	DI,CN,NT
		1	2011_ACV_TXT_CM	ACV_TXTG	CM
Accidente Isquémico Transitorio	Est_AIT	4	2011_AIT_C IAP	AIT_C IAP	DI,CN,NT
		3	2011_AIT_T XT_LIT	AIT_TXT	DI,CN,NT
		2		K89.0	DI,CN,NT
		1	2011_AIT_T XT_CM	AIT_TXT	CM
Diabetes	Est_DM	4	2011_DM_C IAP	DM_C IAP	DI,CN,NT
		3	2011_DM_T XT_LIT	DM_TXT	DI,CN,NT
		2		T89.0/T90.0	DI,CN,NT
		1	2011_DM_T XT_CM	DM_TXT	CM
Enfermedad Arterial periférica	Est_PAD	1	2011_PAD_C IAP	PAD_C IAP	DI,CN,NT
Hipotiroidismo	Est_Hipot	4	2011_Hipot _CIAP	Hipotiroidis mo_C IAP	DI,CN,NT
		3	2011_Hipot _TXT_LIT	Hipotiroidis mo_TXT	DI,CN,NT
		2		T86.0	DI,CN,NT
		1	2011_Hipot _TXT_CM	Hipotiroidis mo_TXT	CM
Insuficiencia renal	Est_Irenal	3	2011_Irenal _CIAP	Irenal_C IAP	DI,CN,NT
		2	2011_Irenal _TXT_LIT	Irenal_TXT	DI,CN,NT
		1	2011_Irenal	Irenal_TXT	CM

			_TXT_CM		
--	--	--	---------	--	--

DI: Antecedentes diagnósticos; CM: Comentario; CN Condicionante diagnóstico; NT: interconsulta.

Tabla A2. Listado de códigos CIAP utilizados para la identificación de infarto agudo de miocardio.

CIAP BIFAP	DESCRIPCIÓN
K75.2	INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO
K75.3	INFARTO CARDIACO
K75.4	INFARTO DE MIOCARDIO, AGUDO
K75.8	MIOCARDIO, INFARTO DE (AGUDO)
K75.9	OCLUSION (ARTERIAL) CORONARIA (INFARTO)
K75.10	POSTINFARTO DE MIOC., SIND ¹
K75.13	RUPTURA CORON. (INFAR.)
K75.16	SINDROME POSTINFARTO DE MIOCARDIO ¹
K75.17	SUBAGUDA, ENF. ISQ. CARD.
K75.18	TAPONAMIENTO CARDIACO (POR ROTURA) (POSTINFARTO)
K75.20	EMBOLISMO (ARTERIAL) CORONARIO (INFARTO)
K75.21	CARDIOPATIA ISQUEMICA (INFARTO)
K75.23	INFARTO AGUDO MIOCARDIO NO Q
K75.24	INFARTO DE MIOCARDIO
K76.14	ISQUEMIA CARDIACA SIN ANGINA (INC. INFARTO IAM ANTIGUO)
K76.5	INFARTO DE MIOCARDIO, ANTIGUO
K76.6	INFARTO DE MIOCARDIO, CICATRIZADO
K76.8	MIOCARDIO, INFARTO DE (CICATRIZADO)
K76.9	MIOCARDIO, INFARTO DE (VIEJO, ANTIGUO)

1. Angina en el contexto de un IAM;

Tabla A3. Cadenas de texto y estrategia de búsqueda utilizadas para la identificación de infarto agudo de miocardio.

TÉRMINO	PATRÓN
---------	--------

IAM	OWA
I.A.M	LIKE
INFART MIOCARDI	MW5
INFART CORAZON	MW5
INFART CARDIAC	MW5
INFART INFERIO	MW1
INFART LATERAL	MW1
INFART ANTER	MW1
INFART DIAFRAG	MW1
INFART POSTERIOR	MW1
INFART SEPTAL	MW1
INFARTO NO Q	OWA
IAM NO Q	OWA
INFARTO SIN Q	OWA
IAM SIN Q	OWA
ANG POS INFART ¹	MW2
DRESSLER ²	LIKE

1. Angina en el contexto de un IAM; 2. Pericarditis en el contexto de un IAM; Campos de búsqueda: Texto en literales de la tabla de diagnósticos (DI/CN/NT). Patrones de búsqueda semántica: LIKE: subcadenas; OWA: Cadena exactas; MW[X]: Palabras intercaladas donde [X] representa el número máximo de palabras-1 permitidas entre las palabras listadas buscadas como subcadenas.

Tabla A.4. Listado de códigos CIAP utilizados para la identificación de cardiopatía isquémica.

CIAP BIFAP	DESCRIPCIÓN
K74.1	ANGINA DE PECHO
K74.2	ANGINOSO, DOLOR
K74.3	ENFERMEDAD CARDIACA ISQUEMICA SUBAGUDA NC
K74.4	INESTABLE, ANGINA
K74.5	CARDIOPATIA ISQUEMICA (ANGINA)
K74.6	ANGOR ESTABLE

K74.7	ANGOR INESTABLE
K74.8	ISQUEMIA MIOCARDICA CRONICA (ANGOR)
K74.9	ANGOR DE ESFUERZO
K74.10	ANGOR
K74.17	ANGINA VASOESPASTICA
K74.18	ISQUEMIA CARDIACA CON ANGINA (INC. INFARTO IAM ANTIGUO)
K74.19	ANGOR HEMODINAMICO
K75.1	AMENAZA INFARTO
K75.2	INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO
K75.3	INFARTO CARDIACO
K75.4	INFARTO DE MIOCARDIO, AGUDO
K75.5	INFARTO INMINENTE
K75.6	INMINENTE, INFARTO
K75.7	INTERMEDIO, SIND. CORO.
K75.8	MIOCARDIO, INFARTO DE (AGUDO)
K75.9	OCLUSION (ARTERIAL) CORONARIA (INFARTO)
K75.10	POSTINFARTO DE MIOC., SIND.
K75.11	ROTURA CARDIACA
K75.12	RUPTURA CORAZON
K75.13	RUPTURA CORON. (INFAR.)
K75.14	RUPTURA MIOCARDIO
K75.15	SINDROME INTERMEDIO (CORONARIO)
K75.16	SINDROME POSTINFARTO DE MIOCARDIO
K75.17	SUBAGUDA, ENF. ISQ. CARD.
K75.18	TAPONAMIENTO CARDIACO (POR ROTURA) (POSTINFARTO)
K75.19	TROMBOSIS CORONARIA (ARTERIAS)
K75.20	EMBOLISMO (ARTERIAL) CORONARIO (INFARTO)
K75.21	CARDIOPATIA ISQUEMICA (INFARTO)
K75.22	SINDROME CORONARIO AGUDO
K75.23	INFARTO AGUDO MIOCARDIO NO Q

K75.24	INFARTO DE MIOCARDIO
K75.14	RUPTURA MIOCARDIO
K75.15	SINDROME INTERMEDIO (CORONARIO)
K75.16	SINDROME POSTINFARTO DE MIOCARDIO
K75.17	SUBAGUDA, ENF. ISQ. CARD.
K75.18	TAPONAMIENTO CARDIACO (POR ROTURA) (POSTINFARTO)
K75.19	TROMBOSIS CORONARIA (ARTERIAS)
K75.20	EMBOLISMO (ARTERIAL) CORONARIO (INFARTO)
K75.21	CARDIOPATIA ISQUEMICA (INFARTO)
K75.22	SINDROME CORONARIO AGUDO
K76.1	ANEURISMA CORONARIO NC
K76.2	ATEROESCLEROSIS CORONARIA
K76.3	ENFERMEDAD CARDIACA ARTERIOESCLEROTICA NC
K76.4	ENFERMEDAD CARDIACA ISQUEMICA (CRONICA) NC
K76.5	INFARTO DE MIOCARDIO, ANTIGUO
K76.6	INFARTO DE MIOCARDIO, CICATRIZADO
K76.7	ISQUEMIA MIOCARDICA (CRONICA)
K76.8	MIOCARDIO, INFARTO DE (CICATRIZADO)
K76.9	MIOCARDIO, INFARTO DE (VIEJO, ANTIGUO)
K76.10	CARDIOPATIA ISQUEMICA NC
K76.11	CARDIOPATIA ISQUEMICA SIN ANGINA
K76.12	CARDIOPATIA ISQUEMICA
K76.14	ISQUEMIA CARDIACA SIN ANGINA (INC. INFARTO IAM ANTIGUO)

Tabla A.5. Cadenas de texto y estrategia de búsqueda para la identificación de cardiopatía isquémica.

TÉRMINO	PATRÓN
IAM	OWA
I.A.M	LIKE
INFART MIOCARDI	MW5

INFART CORAZON	MW5
INFART CARDIAC	MW5
INFART INFERIO	MW1
INFART LATERAL	MW1
INFART ANTER	MW1
INFART DIAFRAG	MW1
INFART POSTERIOR	MW1
INFART SEPTAL	MW1
INFARTO NO Q	OWA
IAM NO Q	OWA
INFARTO SIN Q	OWA
IAM SIN Q	OWA
ANG POS INFART	MW2
DRESSLER	LIKE
S CORONARIO AGUDO	LIKE
S CORONARI AGUT	LIKE
SME "CORONARIO AGUDO"	MW1
SME "CORONARI AGUT"	MW1
SIND "CORONARIO AGUDO"	MW1
SIND "CORONARI AGUT"	MW1
SD "CORONARIO AGUDO"	MW1
SD "CORONARI AGUT"	MW1
S. "CORONARIO AGUDO"	MW1
S. "CORONARI AGUT"	MW1
SCASET	OWA
SCASEST	OWA
SCAEST	OWA
SCACEST	OWA
ANGOR INESTABLE	MW5
ANGINA INESTABLE	MW5
ANGOR REPOS	MW2

ANGINA REPOS	MW2
PRINZMETAL	LIKE
ANGOR PECHO	MW3
ANGINA PECHO	MW3
ANGOR PECTORIS	MW2
ANGINA VASOESP	MW2
CARDIOPAT ISQUEM	MW3
ISQUEM CARDIACA	MW3
ANGINA ESTABLE	MW3
ANGOR ESTABLE	MW3

*Campos de búsqueda: Texto en literales de la tabla de diagnósticos (DI/CN/NT).
Patrones de búsqueda semántica: LIKE: subcadenas; OWA: Cadena exactas; MW[X]:
Palabras intercaladas donde [X] representa el número máximo de palabras-1
permitidas entre las palabras listadas buscadas como subcadenas.*

Tabla A.6. Listado de códigos CIAP utilizados para la identificación de insuficiencia cardiaca.

CIAP BIFAP	DESCRIPCIÓN
K77.1	AGUDO Y SUBAGUDO EDEMA PULMONAR
K77.2	CARDIACO ASMA (INSUFICIENCIA)
K77.3	CONGESTIVA, INSUFICIENCIA CARDIACA
K77.4	CORAZON FALLO DEL
K77.5	DERECHO INSUFICIENCIA CARDIAC.
K77.6	EDEMA PULMONAR (AGUDO)
K77.7	FALLO CARDIACO DERECHO
K77.8	FALLO CARDIACO IZQUIERDO
K77.9	FALLO CORAZON
K77.10	FALLO MIOCARDIO
K77.11	FALLO VENTRICULO DERECHO
K77.12	FALLO VENTRICULO IZQUIERDO
K77.13	INSUFICIENCIA CARDIACA IZQ.
K77.14	INSUFICIENCIA CARDIACA

K77.15	INSUF. CARDIACA BIVENTRICULAR
K77.16	INSUFICIENCIA CARDIACA LEVE
K77.18	EDEMA PULMONAR
K77.19	INSUFICIENCIA CARDIACA DIASTOLICA
K87.20	HTA BENIGNA CON CARDIOPATIA (CON FALLO CADIA. CONGESTIVO)

Tabla A.7. Cadenas de texto y estrategia de búsqueda para la identificación de insuficiencia cardiaca.

TÉRMINO	PATRÓN
INSUF CARDIAC	MW1
FALLO CARDIAC	MW1
ICC	OWA
ASMA CARDIAC	MW1

Campos de búsqueda: Texto en literales de la tabla de diagnósticos (DI/CN/NT).

Patrones de búsqueda semántica: LIKE: subcadenas; OWA: Cadena exactas; MW[X]:

Palabras intercaladas donde [X] representa el número máximo de palabras-1 permitidas entre las palabras listadas buscadas como subcadenas.

Tabla A.8. Listado de códigos CIAP utilizados para la identificación de hipertensión arterial.

CIAP BIFAP	DESCRIPCIÓN
K86.1	ESENCIAL, HIPERTENSION BENIGNA
K86.2	HIPERTEN., HIPERTENSIVO
K86.3	HIPERTEN., HIPERTENSIVO ESENCIAL BENIGNA
K86.4	HIPERTEN., HIPERTENSIVO LABIL
K86.5	HIPERTEN., HIPERTENSIVO NO COMPLICADA
K86.6	HIPERTEN., HIPERTENSIVO SECUNDARIA, BENIGNA
K86.7	HTA (NO COMPL.)
K86.8	LABIL, HIPERTENSION
K86.9	SECUNDARIA, HIPERTENSION BGNA.
K86.11	HTA
K86.12	HTA LABIL, HIPERTENSION ARTERIAL
K86.13	HTA NO ESPECIFICADA

K86.14	HTA SECUNDARIA NO COMPLICADA, HIPERTENSION ARTERIAL
K86.15	HIPERTENSION
K86.16	HIPERTENSION ARTERIAL
K86.17	HIPERTENSION ARTERIAL ESENCIAL
K86.18	HIPERTENSION ESENCIAL (NE)
K86.19	HTA GRAU I
K86.20	HTA MODERADA GRAU I
K86.21	HTA-DUI
K86.22	HTA ESENCIAL GRADO C
K86.23	HIPETENSION ARTERIAL SISTOLICA
K87.1	ATEROESCLEROSIS RENAL (SECUNDARIA A HIPERT.)
K87.2	HIPERTEN., HIPERTENSIVO AFECT. DE ORGA. DIANA (EXC. RETINA)
K87.3	HIPERTEN., HIPERTENSIVO CARDIACA
K87.4	HIPERTEN., HIPERTENSIVO CON HIPERT. DEL VENTR. IZQUIERDO
K87.5	HIPERTEN., HIPERTENSIVO ENFERMEDAD CARDIACA
K87.6	HIPERTEN., HIPERTENSIVO MALIGNA
K87.7	HIPERTEN., HIPERTENSIVO NEFROPATIA
K87.8	HIPERTEN., HIPERTENSIVO RENAL (POR ENFERM.)
K87.9	HTA (COMPL.)
K87.10	MALIGNA, HIPERTENSION
K87.11	NEFROESCLEROSIS (SECUN. A HIPERTENSION)
K87.12	CARDIOPATIA HIPERTENSIVA
K87.13	HIPERTROFIA VE PER HTA
K87.14	MIOCARDIOPATIA HIPERTROFICA PER HTA
K87.15	NEFROANGIOSCLEROSI HIPERTENSIVA
K87.16	NEFROPATIA PER HTA
K87.17	SOBRECARGA VE PER HTA
K87.18	CARDIOMIOPATIA HIPERTENSIVA
K87.19	HTA (COMPL.) HVI
K87.20	HTA BENIGNA CON CARDIOPATIA (CON FALLO CADIA. CONGESTIVO)
K87.21	HTA BENIGNA CON CARDIOPATIA (SIN FALLO CARDIA. CONGESTIV)
K87.22	HTA COMPLICADA (INCLUIDA HVI)
F83.2	RETINOPATIA HIPERTENSIVA

Tabla A.9. Cadenas de texto y estrategia de búsqueda para la identificación de hipertensión arterial.

TÉRMINO	PATRÓN	EXCLUSIÓN
HTA	OWA	Excluir cadenas "SIN" "DESPISTAJE" "transitori" "crisi" "embara" "BATA" "ECLAM"
HIPERTENSIO ARTERIA	MW3	Excluir cadenas "SIN" "DESPISTAJE" "transitori" "crisi" "embara" "BATA"

Campos de búsqueda: Texto en literales de la tabla de diagnósticos (DI/CN/NT).

Patrones de búsqueda semántica: LIKE: subcadenas; OWA: Cadena exactas; MW[X]:

Palabras intercaladas donde [X] representa el número máximo de palabras-1 permitidas entre las palabras listadas buscadas como subcadenas.

Tabla A.10. Listado de códigos CIAP utilizados para la identificación de Accidente Cerebral Vascular (ACV).

CIAP BIFAP	DESCRIPCIÓN
K90.1	ACCIDENTE CEREBROVASCULAR NC
K90.2	CEREBROVASCULAR ACCIDENTE
K90.3	CONVULSIONES POR APOLEJIA
K90.4	CRISIS (CONVULSIONES) APOPLEJIA
K90.16	PARALISIS POSTATAQUE CEREBRAL (POSTICTAL)
K90.25	CONVULSIONES PER ICTUS
K90.26	CONVULSIONES SECUNDARIAS A AVC
K90.29	ACCIDENTE CEREBROVASCULAR/ICTUS/ACV (EXC. AIT)
K91.4	ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR (INC. SECUELAS ICTUS, ACV)
K90.6	EMBOLISMO (ARTERIAL) CEREBRAL (ICTUS)
K90.14	INFARTO CEREBRAL
K90.15	OCLUSION (ARTERIAL) CEREBRAL (ICTUS)
K90.20	TROMBOSIS CEREBRAL (ICTUS)
K90.22	AVC ISQUEMICO
K90.23	AVC TROMBOTICO

K90.31	INFARTO CEREBRAL LACUNAR
K90.8	HEMORRA., SANGR. NC CEREBRAL/ICTUS
K90.10	HEMORRA., SANGR. NC INTRACRANEAL
K90.11	HEMORRA., SANGR. NC MENINGEA
K90.12	HEMORRA., SANGR. NC SUBARACNOIDEA
K90.17	RUPTURA INTRACRANEAL (VASO)
K90.18	RUPTURA VASO SANGUIN., CEREB.
K90.21	AVC HEMORRAGIC
K90.24	CEREBRAL, HEMORRAGIA
K90.30	HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA

Tabla A.11. Cadenas de texto y estrategia de búsqueda para la identificación de Accidente Cerebral Vascular (ACV).

TÉRMINO	PATRÓN	EXCLUSIÓN	TIPO
ACV	OWA	excluye transitori	Inespecifico
AVC	OWA	excluye transitori	Inespecifico
ACVA	OWA	excluye transitori	Inespecifico
A.C.V	OWA	excluye transitori	Inespecifico
A.V.C	OWA	excluye transitori	Inespecifico
ICTUS	OWA	excluye transitori	Inespecifico
ACC CEREBROV	MW1	excluye transitori	Inespecifico
ACV ISQUEMI	MW3	excluye transitori	Isquémico
AVC ISQUEMI	MW3	excluye transitori	Isquémico
A.C.V ISQUEMI	MW3	excluye transitori	Isquémico
A.V.C ISQUEMI	MW3	excluye transitori	Isquémico
ICTUS ISQUEMI	MW3	excluye transitori	Isquémico
ACC CEREBROV ISQUEMI	MW4	excluye transitori	Isquémico
ACV TROMBOT	MW3		Isquémico
AVC TROMBOT	MW3		Isquémico
A.C.V TROMBOT	MW3		Isquémico
A.V.C TROMBOT	MW3		Isquémico
ICTUS TROMBOT	MW3		Isquémico
ACC CEREBROV TROMBO	MW4		Isquémico

ACV LACUNAR	MW3		Isquémico
AVC LACUNAR	MW3		Isquémico
A.C.V LACUNAR	MW3		Isquémico
A.V.C LACUNAR	MW3		Isquémico
ICTUS LACUNAR	MW3		Isquémico
ACC CEREBROV LACUNAR	MW3		Isquémico
INFART CEREBRAL	MW3		Isquémico
INFART LACUNAR	MW3		Isquémico
INFART CORTIC	MW2		Isquémico
INFART BULBA	MW4		Isquémico
INFART PARIETAL	MW4		Isquémico
INFART CEREBELOS	MW4		Isquémico
INFART TALAMIC	MW4		Isquémico
INFART HEMISFERI	MW4		Isquémico
INFART PONTIN	MW4		Isquémico
INFART VERTEBR	MW4		Isquémico
INFART OCCIPIT	MW4		Isquémico
INFART LENTICUL	MW4		Isquémico
INFART CAPSULA	MW4		Isquémico
INFART TEMPORAL	MW4		Isquémico
INFART FRONTAL	MW4		Isquémico
INFART PROTUBER	MW4		Isquémico
INFART CAROTIDE	MW4		Isquémico
INFART HEMORRAGI	MW1		Hemorrágico
HEMORRAG CEREB	MW2		Hemorrágico
HEMORRAG CORTIC	MW3		Hemorrágico
HEMORRAG SUBARACN	MW1		Hemorrágico
HEMORRAG INTRACRAN	MW3		Hemorrágico
HEMORRAG VENTRIC	MW3		Hemorrágico
HEMATOM GANGLI	MW3		Hemorrágico
HEMATOM PARENQ	MW2		Hemorrágico
HEMATOM LOBAR	MW2		Hemorrágico
HEMATOM CEREB	MW2		Hemorrágico

DERRAME CEREBRAL	LIKE		Hemorrágico
ACV HEMORRAG	MW3		Hemorrágico
AVC HEMORRAG	MW3		Hemorrágico
ACVA HEMORRAG	MW3		Hemorrágico
A.C.V HEMORRAG	MW3		Hemorrágico
A.V.C HEMORRAG	MW3		Hemorrágico
ICTUS HEMORRAG	MW3		Hemorrágico
ACC CEREBROV HEMORRAG	MW3		Hemorrágico

Campos de búsqueda: Texto en literales de la tabla de diagnósticos (DI/CN/NT).

Patrones de búsqueda semántica: LIKE: subcadenas; OWA: Cadena exactas; MW[X]:

Palabras intercaladas donde [X] representa el número máximo de palabras-1 permitidas entre las palabras listadas buscadas como subcadenas.

Tabla A.12. Listado de códigos CIAP utilizados para la identificación de Accidente Isquémico Transitorio (AIT)

CIAP BIFAP	DESCRIPCIÓN
K89.1	ATAQUE, DESMAYO ISQUEMICO TRANSITORIO
K89.2	ICTUS TRANSITORIO
K89.3	ISQUEMIA CEREB., TRANS. O INTER.
K89.4	SINDROME BASILAR, ARTERIA
K89.5	SINDROME ROBO DE LA SUBCLAVIA
K89.6	SINDROME VERTEBRAL, ARTERIA
K89.7	SUBCLAVIA, SIND. DEL ROBO DE LA
K89.8	TRANSITORIO ATAQUE ISQUEMICO (AIT)
K89.9	VERTEBROBASILAR, INSUF.
K89.10	ESPASMO ARTERIAS CEREBRALES (ISQUEMIA TRANSITOR.)
K89.11	SIND. VERTEBRO-BASIL.LAR
K90.28	ACCIDENTE CEREBROVASCULAR TRANSITORIO

Tabla A 13. Cadenas de texto y estrategia de búsqueda para la identificación de Accidente Isquémico Transitorio (AIT)

TÉRMINO	PATRÓN
ICTUS TRANSITORI	MW3

AVC TRANSITORI	MW3
ACV TRANSITORI	MW3
AIT	OWA

Campos de búsqueda: Texto en literales de la tabla de diagnósticos (DI/CN/NT).

Patrones de búsqueda semántica: LIKE: subcadenas; OWA: Cadena exactas; MW[X]:

Palabras intercaladas donde [X] representa el número máximo de palabras-1 permitidas entre las palabras listadas buscadas como subcadenas.

Tabla A.14. Listado de códigos CIAP utilizados para la identificación de Diabetes Mellitus

CIAP BIFAP	DESCRIPCIÓN
T90.11	DIABETES MELLITUS TIPO II ADO
T90.12	DIABETES MELLITUS TIPO II NC
T90.13	DIABETES MELLITUS TIPO II, INSULINA
T90.17	DMNID
T90.18	DIABETES MELLITUS, TIPO II (DIETA)
T90.19	DIABETES TIPO II NO INSULINODEPENDIENTE
T90.21	DIABETES MELLITUS TIPO II ADO + INSULINA
T90.22	DIABETES MELLITUS TIPO II
T90.1	COMA DIABETICO
T90.2	DIABETES MELLITUS
T90.3	DIABETES MELLITUS COMPLICADA (EXC. RETINOP)
T90.5	DIABETES
T90.7	CETOACIDOSIS DIABETICA
T90.8	COMA HIPERGLUCEMICO
T90.15	NEFROPATIA DIABETICA
T90.16	NEUROPATIA DIABETICA
F83.1	RETINOPATIA DIABETICA
F83.4	RETINOPATIA DIABETICA NE
F83.5	RETINOPATIA DIABETICA NO PROLIFERATIVA
F92.4	CATARACTA DIABETICA
L17.12	PIE DIABETICO

T90.9	COMA HIPEROSMOLAR NO CETOSICO
T89.1	DIABETES MELLITUS DM TIPO 1
T89.2	DIABETES MELLITUS DM TIPO 1 (EXC. EMBARAZO)
T89.3	DIABETIS MELLITUS TIPUS I
T90.4	DIABETES MELLITUS TIPO I
T90.20	DIABETES MELLITUS TIPO I ,INSULINA
T90.14	DIABETES TIPO MODY
T90.10	DIABETES GESTACIONAL
W85.1	DIABETES GESTACIONAL
W85.2	DIABETES GESTACIONAL (NO DM)
W85.3	DIABETES MELLITUS EN EMBARAZO, PARTO O PUERPERI

Tabla A.15. Cadenas de texto y estrategia de búsqueda para la identificación de Diabetes Mellitus

TÉRMINO	PATRÓN	EXCLUSIÓN	TIPO
DIABET MELL 2	MW5	TIPO I ,TIPO 1	DM tipo II
DIABET MELL II	MW5	TIPO I ,TIPO 1	DM tipo II
DIABET "TIPO 2"	MW5		DM tipo II
DIABET "TIPO II"	MW5		DM tipo II
DM "TIPO 2"	MW4		DM tipo II
DM "TIPO II"	MW4		DM tipo II
DM 2	OWA		DM tipo II
DM II	OWA		DM tipo II
DIABET "TIPO 1" "TIPUS 1 "		Con espacio después del 1 para la búsqueda	DM tipo I
DIABET "TIPO I "		negado tip II (MW2)	DM tipo I
DM "TIPO I "		negado tip II (MW2)	DM tipo I
DIABETES	LIKE (exclusión)	INSIPIDA,GESTACION,EMBARAZO,EMBARAZO,"SIN DIABET", "SENSE DIABET", "ANT. FAM", MODY	Inespecifico

DIABETIS	LIKE (exclusión)	INSIPIDA,GESTACION,EMBARAZO,EMBARAZO,"SIN DIABET","SENSE DIABET","ANT. FAM", MODY	Inespecifico
DIABETIC	LIKE (exclusión)	INSIPIDA,GESTACION,EMBARAZO,EMBARAZO,"SIN DIABET","SENSE DIABET","ANT. FAM", MODY,PERFIL DIABETIC, DIETA DIABETIC	Inespecifico
DM	OWA (exclusión)	INSIPIDA,GESTACION,EMBARAZO,EMBARAZO,"SIN DIABET","SENSE DIABET","ANT. FAM", MODY	Inespecifico

Campos de búsqueda: Texto en literales de la tabla de diagnósticos (DI/CN/NT).

Patrones de búsqueda semántica: LIKE: subcadenas; OWA: Cadena exactas; MW[X]:

Palabras intercaladas donde [X] representa el número máximo de palabras-1 permitidas entre las palabras listadas buscadas como subcadenas.

Tabla A.16.Cadenas de texto y estrategia de búsqueda para la identificación de enfermedad arterial periférica

CIAP BIFAP	DESCRIPCIÓN
K92.5	CLAUDICACION INTERMITENTE
K92.6	EMBOLISMO (ARTERIAL)
K92.7	EMBOLISMO (ARTERIAL) PRECEREBRAL
K92.8	ENFERMEDAD BUERGER, DE NC
K92.9	ENFERMEDAD PERIFERICA VASCULAR NC
K92.10	ENFERMEDAD RAYNAUD, DE NC
K92.11	ESTENOSIS ARTERIAS PRECEREBRA.
K92.12	OCLUSION (ARTERIAL)
K92.13	OCLUSION (ARTERIAL) PRECEREBRAL
K92.14	SINDROME RAYNAUD
K92.15	TROMBOANGEITIS OBLITERANTE
K92.16	TROMBOSIS ARTERIAL
K92.17	TROMBOSIS PRECEREBRAL (ARTER.)
K92.18	ACROCIANOSIS
K92.19	ENFERMEDAD DE TAKAYASU
K92.21	TROMBOSIS (OCLUSION) ARTERIA CENTRAL DE LA RETINA
K92.22	ARTERIOPATIA PERIFERICA CRONICA

K92.23	ARTERIOSCLEROSI EEII
K92.24	ESTENOSI TRONCS SUPRA-AORTICS
K92.25	ISQUEMIA CRONICA EEII
K92.26	OCLUSSIO (ARTERIAL) TRONCS SUPRA-AORTICS
K92.27	TROMBOSI TRONCS SUPRA-AORTICS
K92.28	ARTERIOPATIA PERIFERICA
K92.29	CLAUDICACION INTERMITENTE NC
K92.30	CLAUDICACION INTERMITENTE NE
K92.31	ESTENOSIS ARTERIA CAROTIDA

Tabla A.17. Listado de códigos CIAP utilizados para la identificación de hipotiroidismo

CIAP BIFAP	DESCRIPCIÓN
T80.4	HIPOTIROIDISMO CONGENITO
T86.0	HIPOTIROIDISMO/MIXEDEMA (NO MAPEA)
T86.1	HIPOTIROID. (ADQ./CONG.)
T86.2	MIXEDEMA
T86.3	HIPOTIROIDISMO
T86.4	COMA MIXEDEMATOSO
T86.5	HIPOTIROIDISMO PRIMARIO
T86.6	HIPOTIROIDISMO SECUNDARIO
T86.7	HIPOTIROIDISMO SUBCLINICO
T86.8	HIPOTIROIDISMO TERCARIO
T86.9	HIPOTIROIDISME SUBCLINIC
T86.16	HIPOTIROIDISMO AUTOINMUNE
T86.17	HIPOTIROIDISMO POSTQUIRURGICO
T86.18	HIPOTIROIDISMO PRIMARIO AUTOINMUNE
T86.19	HIPOTIROIDISMO SUBCLINICO AUTOINMUNE
T86.20	HIPOTIROIDISMO PRIMARIO SUBCLINICO
T86.21	HIPOTIROIDISMO SUBCLINICO (ADQ./CONG.)
T86.22	HIPOTIROIDISMO YATROGENICO

Tabla A.18. Cadenas de texto y estrategia de búsqueda para la identificación de hipotiroidismo

TÉRMINO	PATRÓN	EXCLUSIÓN
Hipotiroidismo	LIKE	
Hipotiroidisme	LIKE	
Mixedema	LIKE	

*Campos de búsqueda: Texto en literales de la tabla de diagnósticos (DI/CN/NT).
Patrones de búsqueda semántica: LIKE: subcadenas; OWA: Cadena exactas; MW[X]:
Palabras intercaladas donde [X] representa el número máximo de palabras-1
permitidas entre las palabras listadas buscadas como subcadenas.*

Tabla A.19. Listado de códigos CIAP utilizados para la identificación de insuficiencia renal

CIAP BIFAP	DESCRIPCIÓN
U99.5	FALLO RENAL
U99.13	INSUFICIENCIA RENAL AGUDA
U99.14	INSUFICIENCIA RENAL CRONICA
U99.15	FRACASO RENAL AGUDO
U99.16	FRACASO RENAL CRONICO
U99.24	RONYO, INSUFICIENCIA
U99.25	INSUFICIENCIA RENAL
U99.26	TRANSPLANTE RENAL
U99.27	INSUFICIENCIA RENAL LEVE
U99.28	INSUFICIENCIA RENAL CRONICA ESTADIO 3
U99.29	ENFERMEDAD RENAL CRONICA
U99.30	INSUFICIENCIA RENAL MODERADA
U99.31	INSUFICIENCIA RENAL PRERRENAL
U59.1	DIALISIS (RENAL)
U59.2	RIÑON DIALISIS

Tabla A.20. Listado de códigos CIAP utilizados para la identificación de proteinuria

CIAP BIFAP	DESCRIPCIÓN
U90.1	ALBUMINURIA ORTOSTATICA
U90.2	ALBUMINURIA POSTURAL

U90.3	POSTURAL PROTEINURIA
U90.4	PROTEINURIA NC
U90.5	PROTEINURIA POSTURAL/ORTOSTATICA NC

Tabla A.21 Cadenas de texto y estrategia de búsqueda para la identificación de proteinuria

TÉRMINO	PATRÓN
Proteinuria	LIKE
Albuminuria	LIKE

Campos de búsqueda: Texto en literales de la tabla de diagnósticos (DI/CN/NT).

Patrones de búsqueda semántica: LIKE: subcadenas; OWA: Cadena exactas; MW[X]:

Palabras intercaladas donde [X] representa el número máximo de palabras-1 permitidas entre las palabras listadas buscadas como subcadenas.

Tabla A.22. Cadenas de texto y estrategia de búsqueda para la identificación de insuficiencia renal

TÉRMINO	PATRÓN
DIALISIS	LIKE
INSUFICIENC RENAL	MW2
FALLO RENAL	MW2
TRANSPLANT RENAL	MW2
TRANSPLANTE RIÑON	MW3
TRANSPLANT RONYO	MW3
FRACASO RENAL	MW2

Campos de búsqueda: Texto en literales de la tabla de diagnósticos (DI/CN/NT).

Patrones de búsqueda semántica: LIKE: subcadenas; OWA: Cadena exactas; MW[X]:

Palabras intercaladas donde [X] representa el número máximo de palabras-1 permitidas entre las palabras listadas buscadas como subcadenas.

9.2 Otras publicaciones a partir de esta tesis doctoral

por aumento importante del volumen y dolor en la mama reconstruida. Se decidió realizar una intervención quirúrgica de urgencia, ante la sospecha de contaminación de prótesis mamaria. En el momento de la extracción de la prótesis se apreció gran cantidad de líquido de aspecto seroso, que se remitió a Microbiología. Los resultados del cultivo micológico y bacteriológico fueron negativos. Tras la extracción de la prótesis, la paciente siguió drenando por la herida quirúrgica líquido seroso durante 2 semanas. Se tomaron nuevos cultivos seriados de manera ambulatoria, con resultados negativos para cultivos bacteriológicos, anaerobios y micológicos. Tras 6 meses sin sintomatología y con cultivos negativos previos, en febrero de 2013 se decidió completar la reconstrucción mamaria, colocándose expansor mamario tipo Becker 35. La evolución posquirúrgica inmediata fue favorable y la paciente fue dada de alta con drenajes. En el seguimiento posoperatorio, de forma ambulatoria, se observó débito abundante que no disminuía y que empezó a tomar coloración oscura, por lo que se tomaron nuevas muestras para cultivo. Se aislaron micobacterias de crecimiento rápido sin identificar. En un nuevo cultivo unos días después se identificó *M. chelonae* sub. *abscessus*. Atendiendo al resultado del cultivo, se decidió la extracción de la prótesis mamaria en marzo de 2013. En el acto quirúrgico de extracción de la prótesis se obtuvo abundante líquido de aspecto purulento. Se valoró por la Unidad de Enfermedades Infecciosas, pautando tratamiento intravenoso con imipenem 500 mg/6 h y amikacina. En el momento actual está asintomática. No desea ser reintervenida para completar la reconstrucción mamaria.

Como conclusión podemos resumir que en los últimos tiempos se están incrementando las observaciones de infecciones aisladas por *M. abscessus* como complicaciones de cirugía estética tales como liposucción, liposculptura, colocación de implantes de silicona en mama⁵ y brotes infecciosos en clínicas de cirugía estética⁶. Debe sospecharse la etiología por MACR, especialmente *M. abscessus*, en todo proceso infeccioso de piel y tejidos blandos

<http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2014.04.013>

(habitualmente abscesos múltiples), en personas mayores de 50 años, con factores favorecedores que impliquen inmunodeficiencia, con antecedentes de maniobras quirúrgicas de cualquier tipo y con exámenes bacteriológicos negativos para bacterias no resistentes a ácido. El examen de BAAR aporta los primeros datos para un correcto diagnóstico bacteriológico. El examen microscópico es insuficiente y debe realizarse la identificación de especie para orientar la conducta terapéutica, ya que la sensibilidad a los antibióticos difiere según la especie de MACR.

Bibliografía

1. Murillo J, Torres J, Bofill L, Ríos-Fabra A, Irausquin E, Istúriz R, et al. Skin and wound infection by rapidly growing mycobacteria: An unexpected complication of liposuction and liposculpture. The Venezuelan Collaborative Infectious and Tropical Diseases Group. Arch Dermatol. 2000;136:1347-52.
2. Kazda JF. The principles of ecology of mycobacteria. En: Stanford JL, Ratledge C, editors. Biology of mycobacteria, 2. London: Academic Press; 1983. p. 323-42.
3. Wallace Jr RJ, Brown BA, Griffith DE. Nosocomial outbreaks/pseudo-outbreaks caused by nontuberculous mycobacteria. Annu Rev Microbiol. 1998;52:453-90.
4. Ruiz VA, Gimenez JL. Mycobacterium fortuitum y otras micobacterias no pigmentadas de crecimiento rápido. SEIM (23/06/2006).
5. Fox LP, Geyer AS, Husain S, Della-Latta P, Grossman ME. Mycobacterium abscessus cellulitis and multifocal abscesses of the breasts in a transsexual from illicit intramammary injections of silicone. J Am Acad Dermatol. 2004;50:450-4.
6. Newman MI, Camberos AE, Ascherman J. Mycobacteria abscessus outbreak in US patients linked to offshore surgicenter. Ann Plast Surg. 2005;55:107-10. discussion 110.

Begoña Abrante Expósito*, M. Teresa Sánchez Medina, Aida Acosta Arencibia y Matilde Ramos Gordillo

Servicio de Cirugía Plástica, Estética y Reparadora, Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil, Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dra.abrante@gmail.com (B. Abrante Expósito).

Prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares con estatinas en pacientes con diabetes



Primary prevention of cardiovascular diseases with statins in patients with diabetes

Sr. Editor:

Hemos leído con interés el editorial escrito por Albert Fàbregas y González-Clemente¹, que insta al cambio de estrategia en la prevención cardiovascular primaria y apuesta por una mayor utilización de estatinas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Cabe reconocer que las recomendaciones de las guías de práctica clínica para el uso de estatinas en prevención primaria se han basado en la extrapolación de los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados realizados en prevención primaria, que generalmente incluían pacientes menores de 75 años, sin comorbilidades graves y que no recibían tratamiento con medicamentos que interaccionan con las estatinas². Sin embargo, pensamos que existen incertidumbres sobre el potencial efecto a medio-largo plazo en términos de beneficios, riesgos e impacto económico de la progresiva «estatinización» de la población³, en especial ahora que las recomendaciones de las nuevas guías de consenso americanas recomiendan la intensificación del tratamiento con estatinas mediante el uso de dosis más altas, o estatinas más potentes⁴,

incluyendo a los pacientes diabéticos en prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares¹.

Recientemente hemos publicado un estudio observacional en el que se describía el perfil clínico-epidemiológico de 69.737 pacientes adolescentes y adultos iniciadores de tratamiento con estatinas para la prevención primaria de las enfermedades vasculares en España (período 2007-2011)⁵. En aquel estudio se distinguió entre iniciadores de tratamiento estándar e iniciadores de tratamiento intensivo, considerando estos últimos como aquellos pacientes con una primera dosis prescrita superior a simvastatina 40 mg (o dosis equivalente si era una estatina diferente). Además, se construyeron modelos de regresión logística multivariantes con el fin de evaluar la fuerza de la asociación entre diversas características clínicas y el uso del tratamiento intensivo. Para ello, se utilizó la Base de datos de Investigación Farmacoeconómica en Atención Primaria (BIFAP), una base de datos que integra información procedente de la historia clínica de pacientes atendidos en consultas de atención primaria en el ámbito del Sistema Nacional de Salud (SNS). La utilización de bases de datos sanitarias informatizadas como BIFAP constituye una alternativa eficiente a las fuentes tradicionales de información, con la ventaja adicional de permitir monitorizar la utilización y los efectos de los medicamentos en condiciones de práctica clínica habitual en grandes muestras de pacientes.

Conscientes de la escasez de datos epidemiológicos sobre el perfil de los nuevos usuarios de estatinas en población diabética

Tabla 1
Características de los pacientes diabéticos que iniciaron tratamiento con estatinas para la prevención primaria en España durante el período 2007-2011

	Iniciadores con tratamiento estándar (%); n = 16.270 (94,11)	Iniciadores con tratamiento intensivo (%); n = 1.018 (5,89)	Total de iniciadores (%); n = 17.288 (100)
Edad (años)			
15-25	37 (0,23)	3 (0,29)	40 (0,23)
26-44	1.237 (7,60)	117 (11,49)	1.354 (7,83)
45-64	8.229 (50,58)	539 (52,95)	8.768 (50,72)
65-74	4.146 (25,48)	226 (22,20)	4.372 (25,29)
75-98	2.621 (16,11)	133 (13,06)	2.754 (15,93)
Sexo			
Mujeres	7.832 (48,14)	399 (39,19)	8.231 (47,61)
Hombres	8.438 (51,86)	619 (60,81)	9.057 (52,39)
IMC (kg/m²)	13.377 (82,22)	743 (72,99)	14.120 (81,68)
≤ 25	1.736 (12,98)	86 (11,57)	1.822 (12,90)
25,1-29,9	5.249 (39,24)	261 (35,13)	5.510 (39,02)
30-39,9	5.705 (42,65)	342 (46,03)	6.047 (42,83)
≥ 40	687 (5,14)	54 (7,27)	741 (5,25)
N utilizada (%) ^a	13.377 (82,22)	743 (72,99)	14.120 (81,68)
Tabaquismo			
Fumador	3.326 (25,91)	251 (34,43)	3.577 (26,36)
N utilizada (%) ^a	12.839 (78,91)	729 (71,61)	13.568 (78,48)
Consumo elevado de alcohol	1.044 (6,42)	79 (7,76)	1.123 (6,50)
Hipertensión	9.692 (59,57)	594 (58,35)	10.286 (59,50)
Tratada	7.122 (43,77)	465 (45,68)	7.587 (43,89)
Diabetes mellitus			
Tratada con insulina	1.059 (6,51)	89 (8,74)	1.148 (6,64)
Tratada con antidiabéticos orales	9.392 (57,73)	602 (59,14)	9.994 (57,81)
Tratada con ambos	1.181 (7,26)	131 (12,87)	1.312 (7,59)
Hipotiroidismo^b	1.157 (7,11)	70 (6,88)	1.227 (7,10)
Enfermedad renal	438 (2,69)	41 (4,03)	479 (2,77)
Proteinuria	259 (1,59)	34 (3,34)	293 (1,69)
Colesterol total elevado^c	3.763 (37,11)	263 (50,19)	4.026 (37,35)
N utilizada (%) ^a	10.140 (62,32)	524 (51,47)	10.664 (61,68)
Colesterol LDL (mg/dl)			
< 130	1.814 (18,18)	99 (22,35)	1.913 (18,36)
130-159,9	3.845 (38,53)	112 (25,28)	3.957 (37,97)
160-189,9	3.016 (30,23)	126 (28,44)	3.142 (30,15)
≥ 190	1.303 (13,06)	106 (23,93)	1.409 (13,52)
N utilizada (%) ^a	9.978 (61,33)	443 (43,52)	10.421 (60,28)
Triglicéridos elevados^d	2.552 (25,44)	220 (45,27)	2.772 (26,35)
N utilizada (%) ^a	10.033 (61,67)	486 (47,74)	10.519 (60,85)
Colesterol HDL bajo^e	3.392 (31,87)	221 (42,66)	3.613 (32,37)
N utilizada (%) ^a	10.643 (65,41)	518 (50,88)	11.161 (64,56)
Medicación cardiovascular			
IECA/ARA-II	7.858 (48,30)	551 (54,13)	8.409 (48,64)
Antiagregantes	3.704 (22,77)	332 (32,61)	4.036 (23,35)
Betabloqueantes	1.552 (9,54)	134 (13,16)	1.686 (9,75)
Diuréticos	2.788 (17,14)	184 (18,07)	2.972 (17,19)
Vasodilatadores	484 (2,97)	34 (3,34)	518 (3,00)
Antidiabéticos			
Insulina	2.240 (13,77)	220 (21,61)	2.460 (14,23)
Antidiabéticos orales	10.573 (64,98)	733 (72,00)	11.306 (65,40)
Hipolipemiantes			
Fibratos			
Uso concomitante	604 (3,71)	95 (9,33)	699 (4,04)
Uso reciente ^f	187 (1,15)	25 (2,46)	212 (1,23)
Uso pasado/no uso ^g	15.479 (95,14)	898 (88,21)	16.377 (94,73)
Ezetimiba			
Uso concomitante	95 (0,58)	1 (0,10)	105 (0,61)
Uso reciente ^f	13 (0,08)	10 (0,98)	14 (0,08)
Uso pasado/no uso ^g	16.162 (99,34)	1.007 (98,92)	17.169 (99,31)
Otros hipolipemiantes			
Uso concomitante	6 (0,04)	3 (0,29)	106 (0,61)
Uso reciente	88 (0,54)	18 (1,77)	9 (0,05)
Uso pasado/no uso	16.176 (99,42)	997 (97,94)	17.173 (99,33)
Interacciones potenciales (concomitante)			
Antagonistas del calcio	1.754 (10,78)	131 (12,87)	1.885 (10,90)
Ciclosporina	7 (0,04)	0 (0,00)	7 (0,04)

Tabla 1 (Continuación)

	Iniciadores con tratamiento estándar (%); n = 16.270 (94,11)	Iniciadores con tratamiento intensivo (%); n = 1.018 (5,89)	Total de iniciadores (%); n = 17.288 (100)
Inductores CYP3A4	8 (0,05)	1 (0,10)	9 (0,05)
Inhibidores CYP3A4	409 (2,51)	26 (2,55)	435 (2,52)

ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; CYP3A4: citocromo P450 3A4; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; HDL: *high density lipoproteins* («lipoproteínas de alta densidad»); IMC: índice de masa corporal; LDL: *low density lipoproteins* («lipoproteínas de baja densidad»).

^a Número de pacientes con valores válidos para el análisis.

^b Diagnóstico de hipotiroidismo y tratamiento con levotiroxina.

^c Valores ≥ 250 mg/dl.

^d Valores ≥ 200 mg/dl.

^e Valores < 40 mg/dl en hombres o < 50 mg/dl en mujeres.

^f Prescripción 30-60 días antes de la fecha índice (primera prescripción de estatina).

^g Prescripción con antigüedad mayor a 60 días antes de la fecha índice o no uso.

en el ámbito del SNS, en esta carta presentamos las características del subgrupo de pacientes diabéticos incluidos en ese mismo estudio (tabla 1). Para ello, se han seguido los mismos métodos descritos previamente⁵. Brevemente, se identificaron 17.288 pacientes diabéticos iniciadores de estatinas (5,9% de ellos eran iniciadores de tratamiento intensivo) en el período 2007-2011, con registros válidos en BIFAP. Los factores que se asocian con el inicio de tratamiento intensivo con estatinas (respecto a tratamiento estándar) en la población general para la prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares⁵ fueron similares en los pacientes diabéticos, como son el año de prescripción de la estatina, sexo varón (*odds ratio* ajustada [OR] = 1,49; intervalo de confianza del 95% [IC 95%] 1,11-1,92), un índice de masa corporal superior o igual a 30 kg/m² (OR = 1,32; IC 95% 1,00-1,75), niveles de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad ≥ 190 mg/dl (OR = 2,18; IC 95% 1,49-3,19), fumador (OR = 1,26; IC 95% 0,96-1,67), niveles elevados de triglicéridos (OR = 1,92; IC 95% 1,47-2,51), niveles elevados de colesterol total (OR = 1,45; IC 95% 1,06-1,98), hipertensión tratada con antagonistas de la angiotensina (OR = 1,35; IC 95% 1,04-1,75), y el tratamiento previo con antidiabéticos orales (OR = 1,67; IC 95% 1,20-2,33), insulina (OR = 2,48; IC 95% 1,26-4,89), e insulina y antidiabéticos orales (OR = 3,45; IC 95% 2,15-5,54). También se observaron asociaciones con el uso simultáneo de fibratos (OR = 2,19; IC 95% 1,41-3,41) o los antecedentes de hipotiroidismo –contraindicado para el uso de rosuvastatina a dosis altas– (OR = 1,67; IC 95% 1,08-2,59), que son factores de riesgo predisponentes a reacciones adversas asociadas con las estatinas a dosis altas o potentes. Cabe reconocer que algunas de estas reacciones adversas pueden ser graves, aunque de baja frecuencia, como la rabdomiolisis. También se producen reacciones adversas de miotoxicidad más leves, pero frecuentes, que pueden dar lugar al abandono del tratamiento o dificultar el desarrollo de medidas no farmacológicas que se recomiendan en prevención primaria, como el ejercicio físico⁶. Por otra parte, el uso de dosis altas podría suponer un mayor riesgo de fallo renal agudo con altas dosis de estatinas en comparación con pacientes tratados con dosis bajas de acuerdo con un estudio realizado con bases de datos que incluía más de 2 millones de pacientes⁷.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2014.05.001>

Por todo ello, pensamos que antes de instaurar un tratamiento con una estatina de intensidad alta a un paciente diabético se debe prestar especial atención a su perfil de riesgo, sobre todo a la edad, las comorbilidades, y la medicación de los pacientes, con el fin de minimizar los potenciales riesgos asociados a su uso.

Bibliografía

- Albert Fábregas L, González-Clemente JM. Prevención cardiovascular primaria con estatinas en la diabetes mellitus tipo 2: ¿es hora de cambiar de estrategia? *Med Clin (Barc)*. 2014;142:358-9.
- Robinson JG. Accumulating evidence for statins in primary prevention. *JAMA*. 2013;310:2405-6.
- Ioannidis JP. More than a billion people taking statins?: Potential implications of the new cardiovascular guidelines. *JAMA*. 2014;311:463-4.
- Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013. <http://dx.doi.org/10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a>
- Macías Saint-Gerons D, de la Fuente Honrubia C, Montero Corominas D, Gil MJ, de Andrés-Trelles F, Catalá-López F. Standard and intensive lipid-lowering therapy with statins for the primary prevention of vascular diseases: A population-based study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70:99-108.
- Golomb BA, Evans MA, Dimsdale JE, White HL. Effects of statins on energy and fatigue with exertion: Results from a randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 2012;172:1180-2.
- Dormuth CR, Hemmelgarn BR, Paterson JM, James MT, Teare GF, Raymond CB, et al. Use of high potency statins and rates of admission for acute kidney injury: Multicenter, retrospective observational analysis of administrative databases. *BMJ*. 2013;346:f880.

Diego Macías Saint-Gerons^{a,*}, César de la Fuente Honrubia^a, Fernando de Andrés-Trelles^b y Ferrán Catalá-López^a

^aDivisión de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), Madrid, España

^bDepartamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: dmacias.sg@gmail.com
(D. Macías Saint-Gerons).



Author reply

We thank Morton for the opportunity to respond to his recent letter, in which he succinctly summarises the dilemmas facing women of child-bearing age with moderate to severe pulmonary arterial hypertension (PAH).¹

Very often, pregnancy is absolutely contraindicated because of high maternal mortality rates and the fear of teratogenicity or poor growth in the foetus. The decision regarding contraception or sterilisation is individualised according to the underlying cause, and severity of the PAH, as well as unique patient factors. As such, we routinely discuss our recommendations in this regard with each patient, in an early consultation.

Where pregnancy will always be dangerous, we favour a permanent contraceptive solution for the female (rather than for the partner). In our multidisciplinary

PAH clinic, described previously,² we recommend the Essure device (Conceptus Incorporated, Mountain View, CA, USA) or laparoscopic tubal ligation with the involvement of a cardiac anaesthetist in a tertiary care environment only. Otherwise, we recommend a depot progesterone or an intrauterine device, recognising that no single solution is ideal and that advice needs to be individualised to take into account the circumstances, motivation and preferences of the patient.

Received 26 February 2013; accepted 4 March 2013.

doi:10.1111/imj.12113

A. J. Low¹ and D. S. Celermajer²

¹Wollongong Hospital, Wollongong, and ²Royal Prince Alfred Hospital, Sydney, New South Wales, Australia

References

1 Morton A. Contraceptive advice in women with pulmonary arterial

hypertension. *Intern Med J* 2013; **43**: 608.

2 Low AJ, Fowler D, Manghani MK, Young I, Garsia R, Torzillo P *et al.* Screening and

treating pulmonary arterial hypertension in a tertiary hospital-based multidisciplinary clinic: the first 200 patients. *Intern Med J* 2013; **43**: 32–7.

Endothelin receptor antagonists-induced hepatotoxicity

We have read with great interest the paper by Don and colleagues recently published in the Journal, on a case of hepatic dysfunction following the global withdrawal of sitaxentan, an endothelin receptor antagonist (ERA).¹ In their paper, the authors describe a patient with pulmonary hypertension (PAH) secondary to systemic sclerosis that 'ironically' experienced acute liver dysfunction after sitaxentan discontinuation but during substitute bosentan therapy, and was eventually stabilised on a phosphodiesterase-5 inhibitor (sildenafil). Additionally, in a recently published report, a patient treated with bosentan experienced increased aminotransferases. After discontinuation of bosentan, she started taking sitaxentan and experienced hepatitis, and liver injury worsened for several weeks after sitaxentan discontinuation.²

ERA are orphan drugs marketed in many developed countries worldwide (including Australia, the United States and the European Union) for the treatment of PAH, a low-prevalence disease. Generally, clinical evidence from premarketing randomised, controlled trials (RCT) is scarce because of both small sample sizes and low number of trials publicly available.

Adverse hepatic reactions, especially severe ones, are usually detected during the postmarketing period, through case reports once the drug-exposed population increases. However, on the opposite pole of RCT, single

case reports as the example presented by Don and colleagues¹ make difficult (if not impossible) quantifying cumulative incidences and/or the risk associated with a given drug. In contrast, following the manufacturer's voluntary decision to withdraw sitaxentan from the global market,³ we recently evaluated ERA-induced hepatotoxicity (as a therapeutic class) in a systematic review and meta-analysis from 21 RCT that included 3644 patients.⁴ In that analysis, the overall relative risk for any hepatic adverse reaction was 2.9 (95% confidence interval (CI) 1.8–4.6) and was 3.0 (95% CI 1.7–5.2) when hepatotoxicity was defined as elevations of liver alanine or aspartate aminotransferases equal or greater than three times the upper limit of normal. These results suggest (not ironically) an increased risk of hepatotoxicity in patients receiving ERA. However, because of limited data publicly available for ERA other than bosentan, it was not possible to draw firm conclusions about the individual risk of hepatotoxicity for the remaining ERA.⁴

Bosentan is not considered selective for the endothelin-A receptor. On the contrary, sitaxentan and ambrisentan are thought to be selective. However, receptor selectivity itself does not appear to be related to the incidence of hepatotoxicity.⁵ The pattern of hepatic injury is poorly understood. There have been reports suggesting a mixed pattern with significant elevation of both bilirubin and alkaline phosphatase,⁶ but also an immune-mediated mechanism has been suggested. Few studies have been conducted in patients with pre-existing liver

impairment, and as hepatotoxicity could not be ruled out, sitaxentan and bosentan were both contraindicated for patients with elevated liver aminotransferases prior to initiation of treatment.³

Finally, on clinical grounds and according to current recommendations, it is advisable to monitor routinely liver aminotransferase levels for the duration of treatment with ERA. In addition, if patients show liver aminotransferases increased prior to initiation of treatment, alternative therapeutic choices other than ERA should be considered.

References

1 Don GW, Joseph F, Celermajer DS, Corte TJ. Ironic case of hepatic dysfunction following the global withdrawal of sitaxentan. *Intern Med J* 2012; **42**: 1351–4.
 2 Chin M, Levy RD, Yoshida EM, Byrne MF. Sitaxentan-induced acute severe hepatitis treated with glucocorticoid therapy. *Can Respir J* 2012; **19**: e1–2.
 3 European Medicines Agency. Thelin (Sitaxentan) to be withdrawn due to

cases of unpredictable serious liver injury. updated 2010 Dec 10. [cited 2013 Mar 26]. Available from URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2010/12/WC500099707.pdf
 4 Macías Saint-Gerons D, De la Fuente Honrubia C, Montero D, Catalá-López F. Hepatotoxicity in patients treated with endothelin receptor antagonists: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Med Clin (Barc)* 2013. doi:10.1016/j.medcli.2013.01.042

5 Opitz CF, Ewert R, Kirch W, Pittrow D. Inhibition of endothelin receptors in the treatment of pulmonary arterial hypertension: does selectivity matter. *Eur Heart J* 2008; **29**: 1936–48.

6 Lavelle A, Sugrue R, Lawler G, Mulligan N, Kelleher B, Murphy DM *et al*. Sitaxentan-induced hepatic failure in two patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2009; **34**: 770–1.

Received 21 January 2013; accepted 27 January 2013.

doi:10.1111/imj.12127

D. Macías Saint-Gerons,¹

C. de la Fuente Honrubia,¹ D. Montero¹ and

F. Catalá-López^{1,2,3}

¹Division of Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance, Spanish Medicines and Medical Devices Agency (AEMPS), Madrid,

²Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC), Centro Superior de Investigación en Salud

Pública (CSISP), and ³Fundación Instituto de Investigación en Servicios de Salud, Valencia, Spain.

Does cardiac testing before trastuzumab therapy actually make a difference?

We are left in no doubt by Lu *et al.*¹ that the introduction of mandatory cardiac testing for early stage disease spread over to the metastatic setting resulted in a surge in assessments by echocardiography and radionuclide ventriculography (RNV). The authors stated that the ‘findings are of merit in the clinical and policy domains’ noting that the study surveyed the processes of care rather than cardiac safety. It would seem to us that the two are intertwined – and inseparable.

With clinical information regarding the patients, two overt and distinct possibilities arise. On one hand, if cardiac dysfunction arising in the setting of trastuzumab therapy is as uncommon as four cases out of 123, as suggested by Chan and McGregor,² then reform of monitoring guidelines is urgently required to streamline resource utilisation and allocation.

On the other hand, cardiac dysfunction in a cohort treated with trastuzumab has been reported at alarming rates in the order of 39%.³ In such a scenario, we would not hesitate to perform and report as many echocardiographic or RNV studies as necessary. Alternatively, other investigations such as I-123 metaiodobenzylguanidine scanning may be appropriate.⁴

Without knowing the clinical significance of the data, however, we remain unsure as to how we should adapt our practice.

Received 12 December 2012; accepted 16 December 2012.

doi:10.1111/imj.12122

J. C. Lee^{1,3} and S. C. McKenzie^{2,3}

Departments of ¹Nuclear Medicine, ²Cardiology, The Prince Charles Hospital, Brisbane and ³School of Medicine, University of Queensland, Brisbane, Queensland, Australia

References

1 Lu CY, Srasuebku P, Drew AK, Ward RL, Pearson SA. Positive spillover effects of prescribing requirements: increased cardiac testing in patients treated with trastuzumab for HER2+ metastatic breast cancer. *Intern Med J* 2012; **42**: 1229–35.

2 Chan A, McGregor SR. Prevalence and management of HER2/neu-positive early breast cancer in a single institution following availability of adjuvant trastuzumab. *Intern Med J* 2012; **42**: 267–74.
 3 Shih V, Chan A, Chiang J, Teo C, Chen J, Wong Z *et al*. Cardiotoxicity risks of

adjuvant trastuzumab in Asian breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2009; **27**(15S): 561.

4 Stokkel MP, de Wit-van der Veen LJ, Boekhout A. I-123-MIBG myocardial imaging in trastuzumab-based cardiotoxicity: the first experience. *Nucl Med Commun* 2013; **34**: 19–24.

9.3 Comunicaciones en congresos, prensa y reuniones científicas

REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGIA

6013-189 - UTILIZACIÓN DE LA TERAPIA INTENSIVA CON ESTATINAS EN LA PREVENCIÓN SECUNDARIA DE ENFERMEDAD VASCULAR EN ESPAÑA

Antonio Salvador Sanz¹, Diego Macías Saint-Gerons², César de la Fuente Honrubia², Diana González Bermejo², Miguel J. Gil², Dolores Montero², Fernando de Andrés-Trelles³ y Ferrán Catalá-López² del ¹Hospital Universitario La Fe, Valencia, ²Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), Madrid y ³Universidad Complutense, Madrid.

Resumen

Introducción y objetivos: Este trabajo describe el perfil clínico de los pacientes que inician tratamiento con estatinas en prevención secundaria y examina los factores que determinan la utilización de terapia intensiva con estatinas respecto a la terapia estándar en España.

Métodos: Estudio transversal en pacientes con edad ≥ 45 años con antecedentes previos de enfermedad vascular o cardiaca. Se consideraron iniciadores de terapia intensiva a los pacientes que habían recibido una estatina a una dosis > 40 mg/día de simvastatina (o dosis equipotente) entre enero de 2007 y diciembre de 2011. Se construyeron modelos de regresión logística multivariante con el fin de examinar la fuerza de asociación de las variables dependientes con el uso de terapia intensiva respecto al uso de la terapia estándar.

Resultados: Se identificaron 16.857 pacientes iniciadores de tratamiento con estatinas en prevención secundaria. Los factores predictores para el inicio de terapia intensiva fueron el año de prescripción, sexo -hombre- (*odds ratio* ajustada: 1,70; IC95%: 1,44-2,00), edad > 75 años (1,39; 1,15-1,69), historia previa de enfermedad isquémica coronaria (1,71; 1,44-2,04), accidente isquémico transitorio (1,24; 0,97-1,59), tabaquismo (1,62; 1,34-1,95), hipertensión (1,41; 1,20-1,65), tratamiento previo con fibratos (2,32; 1,27-4,26).

Conclusiones: La utilización de terapia intensiva con estatinas ha aumentado en los últimos años, y estuvo determinada por el tipo de evento vascular previo. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la prescripción de terapia intensiva o estándar en función del c-LDL. La terapia intensiva se asoció con la edad (> 75 años), en los que el balance beneficio riesgo podría ser discutible.

RCTs suggest that use of tiotropium Respimat is associated with an increased risk of mortality.

Objectives: To explore the risk of mortality in a cohort of either tiotropium Handihaler or tiotropium Respimat.

Methods: Within the IPCI database, a Dutch GP database, we first defined a source population of patients 40 years or older with at least 1 year of follow-up. The study period ran from 2008 to 2011. All patients were followed from start of the study until the patient died or end of follow-up. Exact date of death and cause of death were verified for all patients. From the source population, we defined a cohort of tiotropium users (Handihaler and/or Respimat) and created episodes of use. To assess the risk of dying, we considered a 30-day carry-over effect. The risk of mortality, within these episodes of drug use, was calculated using a Cox proportional hazard regression analysis. Crude and adjusted HRs were calculated with corresponding 95% CI.

Results: From the source population, we defined a tiotropium cohort of 11,287 users providing 24,540 episodes of use. Four hundred ninety-six patients died while being exposed to either Handihaler or Respimat. Use of Respimat was associated with an increased risk of dying (HR_{crude} 1.52, 95% CI 1.24–1.87) and this association remained upon adjustment (HR_{adj} 1.33, 95% CI 1.07–1.65). No dose response relationship could be observed. The association was strongest for incident users and cardiovascular or cerebrovascular death, but due to low numbers not longer statistically significant (HR_{adj} 1.87, 95% CI 0.74–4.73).

Conclusions: Use of tiotropium Respimat vs. tiotropium Handihaler is associated with a 30% increased risk of mortality. So far, it is unclear whether this is a causal association or whether this can be explained by remaining confounding by COPD severity.

1033. Endothelin Receptor Antagonists and Hepatotoxicity: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

Diego Macías Saint-Gerons,¹ César De la Fuente Honrubia,¹ Ferrán Catalá-López,^{1,2} Dolores Montero Corominas,¹ ¹División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), Madrid, Spain; ²Centro Superior de Investigación en Salud Pública (CSISP), Valencia, Spain.

Background: Following the manufacturer withdrew of Thelin (sitaxentan), an Endothelin receptor antagonist (ERA), from the worldwide market due cases of fatal liver injury, we conducted a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) regarding hepatotoxicity in patients treated with ERA.

Objectives: To evaluate and quantify by meta-analysis techniques the risk of hepatotoxicity associated to ERA-bosentan, sitaxentan and ambrisentan

Methods: We searched PubMed/MEDLINE, the Cochrane Library as well as regulatory agencies websites and publicly available registries of the manufacturers (before July 2011). RCTs using bosentan or sitaxentan/sitaxentan or ambrisentan in at least one treatment group were included. Prior to data extraction, definitions of hepatotoxicity were established. Effect sizes with 95% confidence intervals (95% CI) were calculated using random effects (Dersimonian and Laird) models. Heterogeneity was analysed using Cochran's Q and I² tests. Egger's method was used to assess publication bias and a funnel plot was also generated.

Results: Twenty-one trials met the inclusion criteria (3,645 patients). Bosentan was the evaluated drug in 1,690 (74.2%) patients who received ERAs. Relative risk (RR) for any hepatic adverse reaction was 2.92 (95% CI: 1.85–4.62). When hepatotoxicity was defined as elevations of liver alanine or aspartate aminotransferases \geq three times the upper limit of normal, RR was 2.98 (1.69–5.25). There was a moderate, nonsignificant degree of heterogeneity between trials (I² = 30.5%; p = 0.09 and I² = 40.8%, p = 0.06). The Egger's method was non-significant (p = 0.68) but the funnel plot was skewed slightly towards higher effect values.

Conclusions: Our preliminary results suggest an increased risk of hepatotoxicity in patients receiving ERAs. Given the limited data available for ERAs other than bosentan, it is not possible to draw firm conclusions about the risk associated for the remaining drugs separately within the ERAs.

1034. Acute Renal Failure Following Oral Sodium Phosphate Bowel Preparation: A Population Based Case-Crossover Study

Nam-Kyong Choi,¹ Joongyub Lee,¹ Ye-Jee Kim,² Sun-Young Jung,³ Yoosoo Chang,⁴ Ju-Young Kim,⁵ Jin-Ho Lee,⁶ Byung-Joo Park.^{1,2,3} ¹Medical Research Collaborating Center, Seoul National University Hospital/Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea; ²Department of Preventive Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea; ³Korea Institute of Drug Safety and Risk Management, Seoul, Korea; ⁴Department of Occupational Medicine, Kangbuk Samsung Hospital, Seoul, Korea; ⁵Department of Family Medicine, Health Promotion Center, Seoul National University Bundang Hospital, Bundang, Korea; ⁶Department of Internal Medicine, Dongguk University College of Medicine/Dongguk University Ilsan Hospital, Ilsan, Korea.

Background: Oral sodium phosphate (OSP) is an effective bowel purgative and requires a substantially lower volume than polyethylene glycol-based preparative agents. Recent reports have cited an increased risk of acute renal failure (ARF) in OSP users, but there have been still debatable.

Objectives: To evaluate the association between OSP and ARF in patients without pre-existing renal diseases and aged 50 or older who were screened by colonoscopy.

Crece el consumo de ansiolíticos en España en la última década

La capacidad para producir dependencia hace que algunas terapias se alarguen más de lo previsto.

RAMIRO NAVARRO | ACTUALIZADO 30.09.2013 - 11:35

0 comentarios 8 votos

Me gusta 12 Twitter 14 COMPARTIR

Los ansiolíticos y los hipnóticos han sido durante años uno de los grupos farmacológicos más prescritos en la mayoría de países desarrollados. Un equipo de investigadores de la división de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (Aemps) ha querido analizar el patrón de uso de ansiolíticos e hipnóticos en España durante el período 2000-2011 y comparar su incremento con el de cinco países europeos.



Medicamentos en los repositorios de una farmacia.

Aunque estos medicamentos tienen indicaciones terapéuticas diversas, como son el tratamiento de las contracturas musculares, las distonías neurovegetativas o el tratamiento de las convulsiones en epilepsia, su uso principal es el tratamiento a corto plazo del insomnio y de los trastornos de ansiedad. Además, el consumo a largo plazo de estos psicofármacos está asociado a una serie de riesgos para la salud de la población.

Según indican las conclusiones del estudio los resultados de este estudio, publicado en la última edición de la *Revista Española de Salud Pública*, muestran como en los últimos 25 años no ha cesado el aumento en el consumo de estos medicamentos. "La capacidad para producir dependencia de las benzodiazepinas hace, que en muchos casos, el consumo se prolongue durante meses, años e incluso décadas, en contraste con lo que aconsejan las guías de práctica clínica. El elevado consumo en términos absolutos de alprazolam y lorazepam podría indicar una utilización cada vez mayor de estos medicamentos en trastornos del estado de ánimo", explican las autoras en el trabajo. También es destacable el incremento de los hipnóticos lormetazepam y zolpiden.

El equipo de la AEMPS está formado por María Pilar Vicente Sánchez, Diego Macías Saint-Gerons, César de la Fuente Honrubia, Diana González Bermejo, Dolores Montero Corominas y Ferrán Catalá-López. Según las conclusiones expuestas por el equipo, aunque se necesitan estudios basados en datos individuales de pacientes para precisar los motivos que expliquen el aumento de su utilización, cabe recordar que el uso indiscriminado de estos medicamentos "puede dar lugar a diversos problemas, como el deterioro de la memoria, el aumento del riesgo de accidentes de tráfico o el incremento de las caídas y fracturas de cadera en ancianos". La instauración de nuevos tratamientos con benzodiazepinas o análogos se debería restringir a los casos más graves en los que exista un trastorno intenso, que limite la actividad del paciente o en situaciones de estrés importante, no debiéndose prolongar su uso más allá de varias semanas.

La información presentada apunta que el consumo observado en este período ha situado a nuestro país entre los europeos con mayor consumo de estos medicamentos en 2011. En el sur de Europa se correspondería mayoritariamente a un uso del grupo ansiolíticos mientras que en el norte correspondería en mayor medida del grupo hipnóticos. En un estudio previo también se encontró un patrón de utilización similar con mayor prevalencia de uso de ansiolíticos en Italia y Francia en comparación con Alemania y Reino Unido.

La comparación con el resto de países europeos permite destacar el mayor consumo de ansiolíticos con respecto a los hipnóticos en los países mediterráneos (España, Francia, Italia y Portugal) a diferencia de los países nórdicos (Noruega y Dinamarca) donde hay un consumo mayoritario de medicamentos hipnóticos y sedantes. Los hipnóticos y sedantes más consumidos durante el año 2011 fueron lormetazepam y zolpiden.

Por otra parte, en España durante el periodo 2003-2010, el incremento total en el consumo de ansiolíticos e hipnóticos fue de un 34,3%, siendo superior al observado en Portugal (24,0%), Italia (4,0%) o Francia, que bajó un 6,1%.

Ambrisentan Appears Harmful in Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Laurie Barclay, MD | May 07, 2013

Ambrisentan was ineffective in treating idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and was linked with an increased risk for disease progression and respiratory hospitalizations, according to Ganesh Raghu, MD, from the Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of Washington Medical Center, Seattle, and colleagues.

The researchers report the findings from a randomized, placebo-controlled trial in an [article published](#) in the May 7 issue of the *Annals of Internal Medicine*.

"Due to the increased risk of death and/or disease progression, ambrisentan must not be used in patients with IPF with or without secondary pulmonary hypertension (PH)," Diego Macías Saint-Gerons, PharmD, MPH, from the Division of Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance, Spanish Medicines and Healthcare Products Agency in Madrid, Spain, told *Medscape Medical News* when asked about the study. "Stratified analyses suggest that the presence of IPF and concomitant PH could be associated with a similar (or higher) risk of disease progression and/or hospitalization than in patients without PH."

IPF is a progressive, fatal lung disease associated with irreversible scarring around both lungs. Currently, there are no approved treatments in the United States. In IPF, endothelin 1 stimulates lung fibroblast proliferation and contractile activity via the endothelin A receptor.

The hypothesis tested in the double-blind Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate Safety and Effectiveness of Ambrisentan in IPF (ARTEMIS-IPF) trial was that ambrisentan, an endothelin A receptor-selective antagonist, might decrease time to disease progression, defined as death, respiratory hospitalization, or a categorical decrease in lung function.

Study Terminated Early

At academic and private hospitals, patients with IPF, aged 40 to 80 years, who had minimal or no honeycombing on high-resolution computed tomography scans received ambrisentan, 10 mg/day, or placebo.

After enrollment of 492 patients (75% of intended enrollment), the investigators terminated the study because interim analysis showed a low probability of efficacy by the scheduled study end. Mean duration of exposure to study medication was 34.7 weeks.

Patients receiving ambrisentan were more likely to meet prespecified criteria for disease progression compared with those receiving placebo (90 [27.4%] vs 28 [17.2%] patients; $P = .01$; hazard ratio, 1.74; 95% confidence interval [CI], 1.14 - 2.66). Patients receiving ambrisentan also fared worse in terms of lung function decline (55 [16.7%] vs 19 [11.7%]; $P = .11$), respiratory hospitalizations (44 [13.4%] vs 9 [5.5%]; $P = .007$), and deaths (26 [7.9%] vs 6 [3.7%]; $P = .10$).

Results were similar for analysis stratified by the presence of pulmonary hypertension at baseline (10% of patients in each group).

"Ambrisentan should not be used to treat patients with IPF," the authors write.

Study limitations include early termination, which was necessary because of the findings of harm associated with ambrisentan. In addition, the investigators recommend that results of the PH-stratified analysis be interpreted cautiously because the subset of patients with PH was inadequately powered to examine all end points. Generalizability may also be limited to patients with IPF with minimal or absent honeycombing.

"This is the largest and longest clinical trial published with ambrisentan and the third published clinical trial of an [endothelin A receptor] for the treatment of IPF to date," Dr. Macías Saint-Gerons said. "IPF was well characterized and the stratified randomization of pulmonary hypertension at baseline resulted in well-balanced groups and avoided a possible effect modification on IPF outcomes."

Dr. Macías Saint-Gerons, who was not involved in the current trial, recommended additional research and vigilance regarding other uses of ambrisentan.

"Pulmonary hypertension is a recognized comorbid condition of IPF," he concluded. "These results raise safety concerns for ambrisentan beyond IPF, especially in the long-term use of the drug."

This study was supported by Gilead Sciences Inc. Dr. Raghu has reported receiving a grant from the University of Washington; consulting and travel fees from Gilead Sciences; travel fees from InterMune-EU; consulting fees from Actelion, Boehringer-Ingelheim, Bayer, Centocor (Johnson & Johnson), Stromedix (Biogen), Takeda, Sanofi, and Fibrogen; fees from the US Department of Justice for acting as an expert witness; and grants from the National Institutes of Health. Full disclosure information is available on the journal's [Web site](#). Dr. Macías Saint-Gerons has disclosed no relevant financial relationships.

Ann Intern Med. 2013;158:641-649. [Abstract](#)

Medscape Medical News © 2013 WebMD, LLC

Send comments and news tips to news@medscape.net.

Cite this article: Ambrisentan Appears Harmful in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Medscape*. May 07, 2013.