

ÍNDICE

EDITORIAL	1
IMAGEN DEL MES	1
INDICADORES DE LA PRESCRIPCIÓN PARA EL AÑO 2006	2
ESCITALOPRAM VERSUS CITALOPRAM: EQUIVALENTES TERAPEÚTICOS	
ÁREA DE REVISIÓN: EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL ESCITALOPRAM	4
ÁREA DE OPINIÓN: ENSAYOS CLÍNICOS Y SESGOS DE PUBLICACIÓN	10
ÁREA DE FORMACIÓN: EQUIVALENTES TERAPÉUTICOS: CONCEPTO Y NIVELES DE EVIDENCIA	14

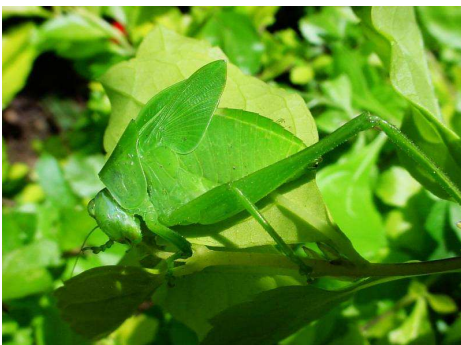
COMITÉ EDITORIAL

Àngela Aguiló	M ^a Vega Martín
M ^a Victoria Álvarez	Francesc Puigventós
M ^a Asunción Boronat	Fco. Ramos
Fco. Campoamor	Marta Rovira
Olga Delgado	Joan Serra
Esperanza Estaún	Rafael Torres
Àngels Lladó	Montserrat Vilanova
Víctor Llodrà	María Zaforteza

David Cimadevilla (elaboración y soporte técnico)

IMAGEN DEL MES

"... cuando no todo es lo que parece..."



Número 6 Abril 2006
Versión en PDF

Editorial

El año de la receta electrónica

La introducción de las nuevas tecnologías en el ámbito de la salud, en particular en la prescripción y dispensación de medicamentos, ofrece unas extraordinarias posibilidades de mejora.

La receta médica en papel tiene los días contados. A partir de 2007, la Consellería de Salut i Consum, en colaboración con el Colegio Oficial de Farmacéuticos de les Illes Balears, tiene previsto implantar de forma progresiva la receta electrónica en nuestra comunidad. Iniciativas similares se están desarrollando en otras Comunidades Autónomas contando con el soporte del Ministerio de Sanidad y Consumo que apuesta por el uso de las nuevas tecnologías en el ámbito sanitario con el objeto de mejorar el proceso asistencial.

El paciente se identifica con su tarjeta sanitaria en la consulta médica. El médico realiza la prescripción del medicamento que queda registrada en la historia clínica. Las recetas se generan de forma electrónica, validándose con la firma electrónica del facultativo. El paciente se identifica nuevamente con su tarjeta sanitaria en la farmacia y el farmacéutico accede a las prescripciones pendientes de dispensar. Las dispensaciones realizadas se registran automáticamente con la firma electrónica del farmacéutico.

El sistema garantiza en todo momento la protección de los datos contenidos en la historia clínica del paciente, estableciéndose mecanismos para que el paciente decida el nivel de acceso a su información.

La informatización de todo el proceso de prescripción y dispensación modifica sustancialmente los procedimientos actuales basados en la utilización del soporte papel y supone un amplio abanico de ventajas como:

- Transmisión de información de los medicamentos y productos sanitarios prescritos e identificación de los mismos de forma más rápida y segura.
- Mayor seguridad en el uso de medicamentos por la capacidad del sistema para detectar posibles problemas terapéuticos (duplicidades, interacciones, contraindicaciones,...).
- Disminución de la frecuentación al centro de salud de los pacientes que siguen tratamientos crónicos lo que se traduce en mayor comodidad y ahorro de tiempo para el paciente.
- Posibilidad de realizar un seguimiento más fiable del cumplimiento de los tratamientos por parte de los pacientes.
- Posibilidad de disponer de información en tiempo real de los procesos de la prestación farmacéutica, facilitando la gestión y el análisis de la misma.
- Reducción del tiempo de registro y gestión de las recetas en las oficinas de farmacia.

En cualquier caso, la receta electrónica permitirá disponer de un acceso rápido a los datos necesarios para una mejor calidad en la prescripción, dispensación y gestión de la prestación farmacéutica; sin olvidar que este nuevo sistema tiene como finalidad principal el facilitar al usuario el acceso a la prestación farmacéutica y en definitiva mejorar la asistencia sanitaria.

Comité Editorial

OBJETIVOS, INDICADORES Y ESTÁNDARES DE PRESCRIPCIÓN PARA EL AÑO 2006

OBJETIVO ESTRATÉGICO

Mejorar la prescripción y utilización de medicamentos mediante el establecimiento de objetivos operativos, indicadores y estándares comunes a Atención Primaria y Especializada.

OBJETIVOS OPERATIVOS

1-Potenciar la utilización de los medicamentos genéricos, de eficacia y seguridad demostradas y con mayor experiencia de uso, frente a medicamentos del mismo grupo.

2-Minimizar la prescripción de los nuevos medicamentos que no aporten ninguna mejora en eficacia y seguridad a la oferta terapéutica existente.

3-Mejorar la calidad de la prescripción en las patologías de mayor prevalencia.

I. INDICADORES GENERALES

A-Indicadores de genéricos

Estos indicadores miden la utilización de especialidades genéricas frente a especialidades no genéricas. Existe un indicador global que valora en conjunto la prescripción de genéricos y otros específicos para principios activos o grupos terapéuticos (nuevos genéricos, estatinas, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), antihistamínicos y bifosfonatos).

B-Indicador de nuevos fármacos de baja o nula aportación terapéutica:

El indicador es el porcentaje de prescripciones de medicamentos de baja o nula aportación terapéutica comercializados desde el año 2003 sobre el total de prescripciones de medicamentos.

Este indicador es negativo, es decir, se consigue mayor puntuación cuanto menor es la prescripción de nuevos medicamentos de baja o nula aportación terapéutica prescritos.

C-Indicadores de selección de medicamentos

Estos indicadores miden la utilización de medicamentos recomendados como primera elección en las patologías de mayor prevalencia.

El objetivo es fomentar la calidad de la prescripción en sus dimensiones de eficacia, seguridad, experiencia de uso y eficiencia. No se puede valorar la adecuación al diagnóstico y a las características específicas de cada paciente.

PONDERACIÓN DE LOS OBJETIVOS OPERATIVOS Y DE SUS INDICADORES ASOCIADOS: INDICADOR SINTÉTICO IBSALUT

Objetivo	Ponderación
Potenciar medicamentos genéricos	40%
Minimizar nuevos medicamentos que no aporten ninguna mejora	10%
Mejorar la calidad de la prescripción en las patologías de mayor prevalencia	50%

II. INDICADORES PEDIATRÍA

A-Indicadores de genéricos

B-Indicadores de selección

PONDERACIÓN DE LOS OBJETIVOS OPERATIVOS Y DE SUS INDICADORES ASOCIADOS EN PEDIATRÍA: INDICADOR SINTÉTICO IBSALUT

Objetivo	Ponderación
Potenciar medicamentos genéricos	40%
Mejorar la calidad de la prescripción en las patologías de mayor prevalencia	60%

TABLA DE INDICADORES DEL IBSALUT PARA EL AÑO 2006	
INDICADORES GENERALES	<p>A) Indicadores de genéricos</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Prescripción global de genéricos 2. Nuevos genéricos 3. Genéricos de estatinas 4. Genéricos de ISRS 5. Genéricos de antihistamínicos 6. Bifosfonatos genéricos
	<p>B) Indicador de nuevos fármacos de baja o nula aportación terapéutica</p> <ol style="list-style-type: none"> 7. Nuevos fármacos
	<p>C) Indicadores de selección de medicamentos</p> <ol style="list-style-type: none"> 8. Antidiabéticos orales 9. AINEs 10. Mórnicos 11. Antibióticos recomendados en AP 12. Penicilinas 13. Inhibidores de la bomba de protones 14. IECAs 15. Tiazidas
INDICADORES PEDIATRÍA	<p>A) Indicadores de genéricos</p> <ol style="list-style-type: none"> 16. Prescripción global de genéricos
	<p>B) Indicadores de selección</p> <ol style="list-style-type: none"> 17. Asma 18. AINEs 19. Antibióticos recomendados en pediatría 20. Penicilinas recomendadas en pediatría 21. Cefalosporinas 22. Dermatitis

Autor: Comité de Indicadores Ib-Salut

ESCITALOPRAM VERSUS CITALOPRAM: EQUIVALENTES TERAPEÚTICOS

Nuevos Medicamentos: de la evidencia a la práctica clínica Presentación

La evaluación de nuevos fármacos es una de las líneas editoriales estratégicas a desarrollar por "El Comprimido". Con este monográfico iniciamos la publicación de una serie cuyo objetivo es presentar los medicamentos recientemente incorporados en terapéutica. Los artículos incluidos en esta monografía se han redactado desde una perspectiva crítica, independiente y rigurosa, y esperamos que la información que ofrecen sea de interés para identificar las evidencias disponibles y ayudar a definir el lugar en terapéutica del medicamento presentado.

En los últimos tiempos y desde diferentes ámbitos (profesionales sanitarios, instituciones, sociedades científicas), han aumentado las críticas acerca de la excesiva influencia que ejerce la industria farmacéutica sobre el proceso de investigación, autorización, comercialización y difusión de medicamentos. Por otro lado los métodos de la medicina basada en la evidencia son cada vez más conocidos y empleados por los profesionales sanitarios que disponen cada vez de mayor capacidad para interpretar las evidencias y extraer conclusiones. En esta línea, esperamos que los contenidos de estas monografías aporten información, opinión y formación de utilidad para el lector.

Este monográfico consta de tres artículos, clasificados en tres áreas: área de revisión, área de opinión y área de formación y en él pretendemos profundizar en el campo de la equivalencia terapéutica, ¿cómo saber si un fármaco nuevo es mejor que el empleado previamente para una indicación o mejor siquiera que el placebo? Para ello hemos elegido un medicamento, que, tal y como se presenta en el área de revisión, ha sido discutido y considerado equivalente por diferentes Comisiones de Farmacia y Terapéutica y centros de evaluación: el escitalopram.

En el área de opinión se comenta la problemática de los sesgos de publicación. El hecho de considerar como *publicables* sólo los ensayos que han obtenido diferencias significativas puede provocar pérdidas de información que dificultan la evaluación de un fármaco. Debemos realizar un esfuerzo desde todos los niveles para evitar el sesgo de publicación.

Por último, en el área de formación, incidimos en el campo de los medicamentos equivalentes y, más concretamente los medicamentos homólogos, puesto que permiten seleccionar para una determinada indicación el medicamento más beneficioso desde la perspectiva clínica y de gestión. Para ello es necesario conocer cómo se pueden evaluar los distintos estudios y qué nivel de evidencia nos pueden aportar para el posicionamiento terapéutico.

ÁREA DE REVISIÓN: EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y LA SEGURIDAD DEL ESCITALOPRAM

INTRODUCCIÓN Y MECANISMO DE ACCIÓN

Escitalopram es el S-enantiómero del citalopram, un antidepresivo inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS). Citalopram muestra estereoselectividad, siendo su forma S (escitalopram) 167 veces más potente que su forma R¹. Se ha postulado que esta última no sólo sería menos activa, sino que tendría un efecto inhibitorio sobre la actividad del escitalopram por algún mecanismo no definido². Por ello, el fabricante sugiere que la ausencia del R-enantiómero podría incrementar la actividad, simplificar la cinética y mejorar la seguridad. La equivalencia de dosis de escitalopram y citalopram se encuentra en discusión, ya que existen estudios de farmacología básica que apoyan una relación 1:4 (10 mg de escitalopram serían equivalentes a 40 mg de citalopram)², pero en otros la potencia del enantiómero no ha sido mayor al doble de la del racemato (relación 1:2; 10 mg de escitalopram equivaldrían a 20 mg de citalopram)³.

Escitalopram ha sido autorizado en la UE para el tratamiento de la depresión mayor, el trastorno de angustia con o sin agorafobia y la fobia social.

1. EFICACIA

1.1. Eficacia en depresión mayor

1.1.1. Ensayos frente a placebo y citalopram a corto plazo

Se han identificado un total de nueve ensayos clínicos con escitalopram. De ellos, 7 son en depresión mayor (dos frente a placebo^{4,5}, dos frente a placebo y citalopram^{6,7}, otros dos frente a citalopram^{8,9} y dos frente a venlafaxina^{10,11}), y uno en cada una de las siguientes 3 patologías: ansiedad generalizada¹², fobia social¹³ y crisis de pánico¹⁴. Asimismo, se han encontrado 4 revisiones sistemáticas o metaanálisis de los ensayos en depresión mayor¹⁵⁻¹⁸.

Tres ensayos a corto plazo (8 semanas) sobre un total de 1.321 pacientes ambulatorios con depresión mayor se han analizado conjuntamente¹⁹. Uno de ellos fue comparativo con placebo⁴; los otros 2 tuvieron un grupo placebo y otro con citalopram^{6,7}. En todos ellos, el criterio de entrada era una puntuación ≥ 22 en la escala Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS, cuyas puntuaciones van de 0 a 60). Las dosis diarias fueron 10-20 mg de escitalopram (media 13,3 mg) y 20-40 mg de citalopram (media 28,9 mg).

Ambos antidepresivos demostraron ser superiores a placebo, tanto para el MADRS como para una escala de mejoría sintomática (CGI-I; Clinical Global Impression-Improvement), pero la diferencia entre ambos grupos con tratamiento activo no fue significativa para el objetivo principal (mejoría del MADRS a la 8ª semana). Escitalopram sí fue superior a citalopram en la escala MADRS a la 1ª y 2ª semanas, y la mejoría en la CGI-I también fue más precoz (desde la 1ª semana con escitalopram, desde la 6ª con citalopram). Sin embargo, se debe recordar que estos ensayos no estaban diseñados para demostrar diferencias en la velocidad del inicio del efecto.

Reducción de la puntuación basal del MADRS			
MADRS	Placebo	escitalopram 10-20 mg	citalopram 20-40 mg
semana 1	- 3,8	- 4,7*/**	- 3,7
semana 4	- 9,4	- 11,0*	- 10,2
semana 6	- 10,3	- 13,0*/**	- 12,0*
semana 8 (objetivo 1º)	- 11,2	-13,8*	- 13,1*
% respuestas (reducción \geq 50% MADRS basal)	41,2	59,3*	53,4*

(*) significativo vs placebo; (**) significativo vs citalopram

Un ensayo doble ciego publicado recientemente ha comparado entre si dosis altas de escitalopram (20 mg/día) y de citalopram (40 mg/día) en 294 pacientes ambulatorios con depresión grave (MADRS > 30 puntos), de nuevo a corto plazo (8 semanas)⁸. El MADRS basal medio fue de 36 puntos en ambos grupos, reduciéndose al final del ensayo a 16 puntos en el grupo con citalopram y 14 en el de escitalopram. La diferencia media en la mejoría del MADRS al final del ensayo (objetivo primario) fue de 2,1 puntos (IC95% 0,01-4,21), es decir, una diferencia de 2 puntos sobre una escala de 60 y con un límite inferior del intervalo de confianza casi igual a cero. El porcentaje de pacientes que respondieron al tratamiento (reducción del MADRS al menos un 50%) fue superior con escitalopram (76,1% frente a 61,3% con citalopram), mientras que el porcentaje de remisiones (MADRS <12) tendió a ser mayor con el enantiómero (54% frente a 43% con el racemato), pero la diferencia no fue significativa. De todos modos, estos dos últimos hallazgos eran objetivos secundarios, de un ensayo a corto plazo que usaba dosis más elevadas que las habituales y cuya equivalencia es discutible (ver introducción).

1.1.2. Ensayos frente a venlafaxina a corto plazo

Dos ensayos a corto plazo (8 semanas) han comparado escitalopram con venlafaxina en el tratamiento de la depresión mayor. En el primero, 293 pacientes ambulatorios fueron aleatorizados a escitalopram 10-20 mg/24h o a venlafaxina de liberación sostenida (XR) a dosis de 75-150 mg/24 (la dosis media al final del ensayo era de 12,1 y 95,2 mg/día, respectivamente). La respuesta final (MADRS) fue similar en ambos grupos, pero escitalopram fue más rápido en lograr respuesta (4,6 días antes) y en alcanzar la remisión sostenida (6,6 días antes)¹⁰. En un segundo ensayo frente a

venlafaxina no se vieron diferencias significativas entre ambos antidepresivos en cuanto a las tasas de respuesta ni de remisión¹¹ (ver tabla adjunta).

Bielski et al 2004 ¹¹	Escitalopram 20 mg/día	Venlafaxina-XR 225 mg/día	RAR
N	97	98	
MADRS basal	30,7	30,0	
MADRS final (x±DE)	LOCF	- 15,9 (±10,3)	ns
	CO	- 14,9 (±9,0)	ns
% respuesta (≤50% basal)	58,8	48,0	10,8 (-3,1 a 24,7)
% remisión (MADRS ≤ 10)	41,2	36,7	4'5 (-9,2 a 18,2)

LOCF: last observation carried forward; CO: casos observados; ns: diferencia no significativa.

1.1.3. Ensayos a largo plazo

Sólo conocemos dos ensayos clínicos en depresión mayor a largo plazo⁵. Los participantes en uno de los ensayos ya mencionados de 8 semanas recibieron otras 8 semanas de tratamiento de seguimiento, abierto, con escitalopram (10-20 mg/día). Al cuarto mes, aquellos sujetos que hubiesen respondido al escitalopram (MADRS ≤ 12) fueron aleatorizados a placebo (N 93) o escitalopram (N 181) durante una fase de continuación de 36 semanas. El tratamiento activo resultó superior a placebo para la variable principal –tasa acumulada de recaídas a las 36 semanas– (26% vs 40%). El S-enantiómero de citalopram es pues superior a placebo para reducir la tasa de recaídas. El único ensayo publicado en el que se ha comparado el escitalopram 10 mg con el citalopram 20 mg a largo plazo (6 meses), concluyó que escitalopram no era inferior al racemato respecto al objetivo primario (variación del MADRS)⁹.

1.1.4. Meta-análisis de los ensayos en depresión mayor

Se han publicado hasta 4 revisiones sistemáticas de los ensayos disponibles en el tratamiento de la depresión mayor a corto plazo¹⁵⁻¹⁸. Todos concluyen que escitalopram es superior a placebo y de similar eficacia a venlafaxina-XR. Tres de ellos encuentran que escitalopram es superior a citalopram en la proporción de sujetos que responden o alcanzan la remisión y en la velocidad del inicio del efecto¹⁵⁻¹⁷. Sin embargo, estas afirmaciones se basan en el análisis conjunto de ensayos individuales que no han confirmado la superioridad del escitalopram para el objetivo principal del estudio, que no estaban diseñados ni tenían la potencia precisa para evaluar la velocidad de aparición de la respuesta ni la eficacia en subgrupos de gravedad y que no siempre dan los resultados para la población por intención de tratar. Una de las revisiones sistemáticas sugiere que la superioridad del escitalopram aumentaría con la gravedad de la depresión¹⁶, sin embargo, todos los ensayos se han realizado sobre sujetos ambulatorios y no incluyeron pacientes hospitalizados con depresiones más graves.

Se debe destacar que la diferencia absoluta en la puntuación de la escala MADRS al final del tratamiento (objetivo principal) es de 1,02 puntos (IC95% 0,09-1,95)¹⁹, resultado de relevancia clínica más que discutible. Lo mismo cabe decir de la diferencia apreciada a la primera semana de tratamiento (0,63 puntos; IC95% 0,08-1,17). El último meta-análisis, realizado por autores independientes del fabricante, concluye que las evidencias disponibles actualmente no apoyan una superioridad de escitalopram sobre citalopram, y que las ventajas aducidas por revisiones promovidas por el fabricante se centran en objetivos secundarios y en el análisis de subgrupos inconsistentes¹⁸.

1.2 Eficacia en otras indicaciones

- Trastorno de ansiedad generalizada (GAD)

Escitalopram (10 a 20 mg/día) ha resultado superior a placebo en un ensayo a corto plazo (8 semanas) sobre 315 pacientes con diagnóstico de GAD y HAMA (Hamilton rating scale for Anxiety) basal ≥18. La puntuación del HAMA se redujo más (11,3 vs 7,4 puntos) y el porcentaje de respondedores fue mayor (68 vs 41%) con el antidepresivo que con el placebo¹².

- Trastorno de ansiedad social (SAD)

En un ensayo sobre 839 sujetos diagnosticados de SAD, tres dosis diferentes de escitalopram (5, 10 o 20 mg/24h) fueron comparados con placebo y con paroxetina (20 mg/24h). El parámetro principal de eficacia era el cambio en la escala LSAS (Liebowitz Social Anxiety Scale). A las 24 semanas, todas las dosis de tratamiento activo eran superiores al placebo y el escitalopram 20 mg lo era también a la paroxetina 20 mg. Se debe recordar que estas dosis no son equivalentes: paroxetina 20 mg es equipotente a citalopram 20 mg, por lo que debería confrontarse frente a escitalopram 10 mg, comparación para la cual la diferencia no resultó significativa¹³.

- Crisis de pánico

Sólo se dispone de un ensayo a corto plazo (10 semanas) sobre 366 sujetos con crisis de pánico con o sin agorafobia, aleatorizados a escitalopram, citalopram o placebo. Ambos antidepresivos fueron superiores a placebo, sin diferencias significativas entre sí¹⁴.

2. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

En los ensayos clínicos frente a placebo, los efectos adversos cuya incidencia con escitalopram ha sido al menos del 5% fueron:

Efecto adverso	Placebo (N 592)	Escitalopram (N 715)	RAR (IC95%)	NNT (IC95%)
	% sujetos			
Náuseas	7	15	NS	-
Insomnio	4	9	5 (2,3-7,5)	21 (14-44)
Alteraciones de la eyaculación*	0	9	9 (5,2-12,6)	12 (8-20)
Diarrea	5	8	3 (0,2-5,6)	35 (18-501)
Somnolencia	2	7	5 (2,8-7,2)	21 (14-36)
Sequedad de boca	5	6	NS	-
Vértigo	4	6	NS	-
Síntomas gripales	4	5	NS	-

(*) % referido a los sujetos varones (n 188 con placebo, 225 con escitalopram)

En general, el perfil de seguridad de citalopram y escitalopram es similar, tanto en la naturaleza de los efectos adversos más frecuentes como en su frecuencia. Los efectos adversos que alcanzaron una incidencia del 10% de los participantes en alguno de los grupos del ensayo más grande frente a citalopram y placebo se recogen en la tabla siguiente:

Burke WJ, et al ⁶				
	Placebo (N 122)	Escitalopram 10 mg/día (N 119)	Escitalopram 20 mg/día (N 125)	Citalopram 40 mg/día** (N 125)
% de sujetos				
Náuseas	6	21*	14*	22*
Diarrea	7	10	14*	11*
Insomnio	3	10*	14*	11*
Sequedad de boca	7	10	9	10
Alteraciones eyaculación**	0	9	12*	4
Incidencia global de efectos indeseables	70,5	79,0	85,6*	86,4*
Abandonos por intolerancia	2,5	4,2	10,4*	8,8*

(*) Diferencia significativa con placebo; ninguna diferencia fue significativa entre los grupos con tratamiento activo. (**) La dosis habitual es de 20 mg/día. (***) Varones (N 49 placebo, 36 y 40 con escitalopram 10 y 20 mg, 48 con citalopram).

Los grupos con dosis equipotentes de los fármacos comparados (escitalopram 20 y citalopram 40) presentaron una tolerancia similar entre ellos e inferior a la del placebo, tanto para el total de efectos adversos como para cada síntoma concreto (excepto la sequedad de boca). La dosis menor de escitalopram (10 mg/día) sólo se diferenció del placebo en cuanto a las náuseas y el insomnio, pero no fue superior a dosis elevadas de citalopram en ninguno de los síntomas ni en el total. Igualmente, los abandonos por intolerancia fueron mayores con ambas dosis equipotentes que con placebo, pero la diferencia entre los abandonos con citalopram 40 mg y con escitalopram 10 mg no resultó significativa.

En ambos ensayos comparativos con venlafaxina, escitalopram fue mejor tolerada, presentando menos náuseas, estreñimiento, sudoración, total de síntomas y abandonos por intolerancia que la venlafaxina. En el ensayo con paroxetina no se evidenciaron diferencias significativas en la seguridad de ambos fármacos.

Se ha descrito al menos un episodio de manía psicótica a los pocos días de instaurar tratamiento con escitalopram 20 mg/día en un varón de 36 años diagnosticado de depresión mayor y sin historial psiquiátrico previo ni uso de sustancias. El cuadro remitió a las 48 horas de suspender el escitalopram²¹.

3. EVALUACIÓN ECONÓMICA

El coste directo de usar escitalopram en vez de citalopram resulta cerca de un 18,7% más oneroso. El coste de 6 meses de tratamiento con escitalopram 10 mg/24 h es de 160,2 €, mientras que con una presentación genérica de citalopram 20 mg/24 h es de 135 € (precios a diciembre de 2004). Los costes se han calculado en base al PVP, dado que el impacto económico será más importante en atención primaria que en el medio hospitalario.

CONCLUSIONES

Escitalopram, el S(+)-enantiómero del citalopram, se encuentra autorizado en la UE para el tratamiento de la depresión mayor, el trastorno de ansiedad con o sin agorafobia y la fobia social. Su aparición en nuestro mercado ha coincidido en el tiempo con la pérdida de la patente de la molécula original.

Pese a que se ha sugerido que la ausencia del efecto inhibitorio del R-citalopram podría suponer una mejoría en la eficacia antidepressiva, el dossier de investigación presenta lagunas importantes: todos los ensayos comparativos con otros antidepressivos son a corto plazo (8 semanas); las diferencias observadas en la variable principal de los estudios comparativos con citalopram son de relevancia clínica discutible (mejoría de 1-2 puntos en la escala MADRS, que va de 0 a 60 puntos) y varias de las conclusiones favorables al escitalopram se basan en análisis de subgrupos, en objetivos secundarios o en resultados meta-analíticos de ensayos que individualmente no han logrado establecer la eficacia de forma incontrovertible. No se ha publicado ningún ensayo diseñado para demostrar que el inicio del efecto antidepressivo del escitalopram sea más rápido que el de citalopram, ni para comparar la tasa de recidivas depresivas cuando se usan ambos fármacos a largo plazo. En la ansiedad generalizada y la crisis de pánico, sólo ha demostrado superioridad frente a placebo, mientras que en la fobia social se ha comparado con paroxetina pero no con citalopram.

En cuanto a la seguridad, escitalopram no ha demostrado ninguna ventaja frente a dosis equipotentes de citalopram. El perfil de interacciones es el mismo. Por último, escitalopram es más caro que citalopram, particularmente en atención primaria.

En definitiva, cabe considerar al escitalopram como un equivalente terapéutico del citalopram

Escitalopram visto por diferentes entidades evaluadoras	
UK Medicines Information Pharmacists Group (diciembre 2002) ²²	«The evidence to support the claim that escitalopram has improved efficacy and a faster onset of action than citalopram in the treatment of depression is not compelling».
CCOHTA (Canadá, enero 2003) ²³	«..concrete data is lacking demonstrating the benefits of this new antidepressant over others currently marketed, including the racemic parent. (..)concerns about perceived differences that may not be realized clinically».
Australian Prescriber (2004) ²⁰	«.. information does not provide strong evidence that escitalopram has a clear clinical advantage over citalopram (..) The clinical relevance of this difference is debatable».
Revue Prescrire (Francia, mayo 2004) ²⁴	«N'apporte rien de nouveau..n'a pas d'avantage démontré en terme de bénéfices ni de risques par rapport au citalopram».
Micromedex-Drugdex (EEUU, septiembre 2004) ²⁵	«The actual improvement in depressive symptoms for escitalopram compared to placebo (..) was an approximately 1 point decrease (out of a possible 60)(..). The clinical significance of this change is uncertain».

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Burke WJ, Kratochvil CJ. Stereoisomers in psychiatry: the case of escitalopram. *Primary Care Companion J Clin Psychiatry* 2002;4:20-4.
- 2- Sanchez C, Kreilgaard M. R-citalopram inhibits functional and 5-HTP-evoked behavioural responses to the SSRI, escitalopram. *Pharmacology Biochemistry Behaviour* 2004;77:391-8.
- 3- Rausch JL, Corley KM, Hobby HM. Improved potency of escitalopram on the human serotonin transporter: demonstration of an ex vivo assay technique. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:209-13.
- 4- Wade A, Lemming MO, Hedegaard KB. Escitalopram 10 mg/day is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care. *Int Clin Psychopharmacol* 2002;17:95-102.
- 5- Rapaport MH, Bose A, Zheng H. Escitalopram continuation treatment prevents relapse of depressive episodes. *J Clin Psychiatry* 2004;65:44-49.
- 6- Burke WJ, Gergel I, Bose A. Fixed-dose trial of the single isomer SSRI escitalopram in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry* 2002;63:331-6.
- 7- Lepola UM, Loft H, Reines EH. Escitalopram (10-20 mg/day) is effective and well-tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care. *Int Clin Psychopharmacol* 2003;18:211-7.
- 8- Moore N, Verdoux H, Fantano B. Prospective, multicentre, randomised, double-blind study of the efficacy of escitalopram versus citalopram in outpatient treatment of major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2005;20:131-7.
- 9- Colonna L, Andersen HF, Reines EH. A randomized, double-blind 24-week study of escitalopram (10mg/day) versus citalopram (20mg/day) in primary care patients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin* 2005;21:1659-68.
- 10- Montgomery SA, Huusom AK, Bothmer J. A randomised study comparing escitalopram with venlafaxine XR in primary care patients with major depressive disorder. *Neuropsychobiology* 2004;50:57-64.
- 11- Bielski RJ, Ventura D, Chang CC. A double-blind comparison of escitalopram and venlafaxine extended release in the treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2004;1190-6.
- 12- Davidson JRT, Bose A, Korotzer A, Zheng H. Escitalopram in the treatment of generalized anxiety disorder: double-blind, placebo controlled, flexible-dose study. *Depression and Anxiety* 2004;19:234-40.
- 13- Lader M, Stender K, Bürger V, Nil R. Efficacy and tolerability of escitalopram in 12- and 24-week treatment of social anxiety disorder: randomised, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study. *Depress Anxiety* 2004;19:241-8.
- 14- Stahl SM, Gergel I, Li D. Escitalopram in the treatment of panic disorder: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2003;64:1322-7.
- 15- Lepola UM, Wade A, Andersen HF. Do equivalent doses of escitalopram and citalopram have similar efficacy? A pooled analysis of two positive placebo-controlled studies in major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2004;19:149-55.
- 16- Auquier P, Robitail S, Llorca P-M, Rive B. Comparison of escitalopram and citalopram efficacy: a meta-analysis. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2003;7:259-68.
- 17- Einerson TR. Evidence based review of escitalopram in treating major depressive disorder in primary care. *Inter Clin Psychopharmacol* 2004;19:305-10.
- 18- Svensson S, Mansfield PR. Escitalopram: superior to citalopram or a chiral chimera? *Psychother Psychosom* 2004;73:10-6.
- 19- Gorman JM, Kurotzer A, Su G. Efficacy comparison of escitalopram and citalopram in the treatment of major depressive disorder: pooled analysis of placebo-controlled trials. *CNS Spectr* 2002; 7: 40-44.
- 20- Editorial comment. New drug comment –escitalopram. *Austr Prescr* 2004;27:28-33.
- 21- Bobo WV, Grammer GG. Letter to the editor. *Mil Med* 2003;168:ii
- 22- United Kingdom Medicines Information Pharmacists Group. Escitalopram. Monograph Nr 4/02/06. Accesible en www.ukmi.nhs.uk/Med_info/stage4.asp
- 23- Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. Escitalopram. *Emerging Drug List* 2003;35. Accesible en www.ccohta.ca
- 24- Prescrire Rédaction. Escitalopram: Un isomère du citalopram, sans aucun avantage thérapeutique.
- 25- Anonymous. Escitalopram. *Micromedex Drugdex drug evaluations*. 1st quarter 2005.
- 26- National Prescribing Centre. Escitalopram or citalopram for depression in primary care? *MeReC Extra* nr. 18, September 2005. Accesible en: www.npc.nhs.uk

Francisco Campoamor Landín
Farmacólogo clínico. Hospital Universitario Son Dureta

ÁREA DE OPINIÓN: ENSAYOS CLÍNICOS Y SESGOS DE PUBLICACIÓN

¿EN QUÉ CONSISTE EL SESGO DE PUBLICACIÓN EN ENSAYOS CLÍNICOS DE NUEVOS MEDICAMENTOS?

El sesgo de publicación se produce cuando el criterio rector de **la decisión de publicar un estudio** se basa en que se hayan encontrado **diferencias estadísticamente significativas**. Este sesgo aparece cuando la probabilidad de que se publique un estudio en cuyos resultados se han encontrado diferencias estadísticamente significativas es más alta que la de que se publique otro estudio en el cual las diferencias no han alcanzado el dintel de significación estadística (conocido este último también, aunque de forma ciertamente desafortunada, como estudio negativo o *negative study*).

Este sesgo, cuando gobierna la publicación de un estudio, provoca que la **significación estadística suplante los criterios que deberían regir en ciencia la publicación**: originalidad, pertinencia, rigor metodológico, aportación de conocimiento, capacidad de contrastar o de generar hipótesis, notificación correcta e integral, etcétera.

¿CUÁLES SON SUS CAUSAS?

Sus causas son múltiples, pero entre ellas quisiera destacar un doble hecho genérico que a mi juicio desempeña un papel prominente en la génesis de este sesgo. Por un lado, hasta hace pocos años no nos hemos dado cuenta de las contradicciones irresolubles que encierran las pruebas de hipótesis y de significación estadística y, por otro, la enseñanza de la estadística ha propalado y consolidado una concepción errónea casi universal del significado y el papel de dichas pruebas.

Los lectores que deseen abundar en este tema pueden encontrar numerosas publicaciones donde se despliegan los argumentos que fundamentan la **necesidad de sustituir las pruebas de hipótesis por pruebas de estimación** (basadas en la construcción e interpretación de intervalos de confianza) y, más recientemente, por **el enfoque bayesiano**, porque **está exento de las contradicciones y limitaciones** de las primeras. Tal vez las siguientes preguntas ilustren el objeto al que se dirigen dichos argumentos: ¿qué sentido tiene averiguar si existen diferencias estadísticamente significativas si éstas siempre pueden encontrarse simplemente aumentando el tamaño muestral de los grupos que se comparan?, ¿es lógico adoptar o no una decisión sobre algo tan importante —y potencialmente peligroso— como, por ejemplo, la eficacia de un medicamento, sólo sobre la base de un valor p ?, ¿qué diferencia existe realmente entre una $p = 0,052$ y una $p = 0,047$? (es sencillo calcular cuánto deberíamos aumentar el tamaño de las muestras para que el valor p de la misma prueba de hipótesis aplicada a una diferencia observada de la misma magnitud, por ejemplo, entre dos medias o dos porcentajes, fuese significativo). En definitiva, ¿interesa trabajar con un modelo de análisis basado en pilares teóricos tan frágiles?, ¿cuántos podríamos defender con fundamento la congruencia y solidez de las pruebas de significación estadística?

La irreflexión en este tema ha llegado a tal extremo que muchos investigadores siguen esperando ansiosamente que las p calculadas sean menores de 0,05 y, lo más grave, que se sienten frustrados cuando las diferencias observadas no son estadísticamente significativas y **confunden significación estadística con lo que realmente importa: el significado y la relevancia de un resultado observado, de la magnitud de un efecto observado**.

¿QUÉ CONSECUENCIAS COMPORTA?

Basar nuestras decisiones en los resultados de las pruebas de hipótesis contraviene nuestra forma de pensar, se contrapone a la racionalidad. Nos hemos acostumbrado a tomar decisiones y a extraer conclusiones sobre la base de un guarismo (mayor o menor de 0,05), dando la espalda a nuestras percepciones y conocimientos previos —que son sumamente importantes— en vez de aceptar que éstos deben tenerse en cuenta y **que cualquier estimación muestral tiene asociado un error y, por consiguiente, una dosis mayor o menor de incertidumbre**. Aceptamos una cifra a pies juntillas y nos cuesta reflexionar sobre la base de intervalos de valores, aún cuando éstos brinden mucha más información y remedan mucho más de cerca nuestra forma de pensar habitual. Hemos

de asumir que cuando buscamos valores $p < 0,05$ nos hacemos cautivos de un razonamiento que acatamos sin haberlo entendido y que, si lo pensamos en rigor, contraviene incluso principios básicos de la lógica.

Acaso lo más importante sea que hemos menospreciado el hecho de que cualquier estudio que se realice —si se ha diseñado y efectuado adecuadamente— aporta información útil con independencia del tamaño de la muestra con que se haya llevado a cabo y del resultado de las pruebas de significación. ¿Es legítimo omitir los criterios de causalidad y tomar una decisión a partir de los resultados de un sólo estudio? ¿Es lícito y racional seguir practicando lo que se ha venido en llamar la *samba* del tamaño muestral (*the sample size samba*), esto es, retroalimentar las estimaciones de los parámetros de las fórmulas usadas para calcular el tamaño muestral con objeto de alcanzar el tamaño de muestra necesario para detectar diferencias estadísticamente significativas?. Al bailar esta *samba* lo que hacemos de hecho es obsesionarnos y limitarnos a calcular el tamaño muestral necesario para que las diferencias que esperamos detectar sean estadísticamente significativas, pues de ese modo “estamos salvados”. Démonos cuenta de que ese proceder está **gobernado por la compulsión de obtener una $p < 0,05$** , propósito que en rigor carece de sentido. Este es, en muy resumidas cuentas, el marco conceptual en que se producen y perpetúan los sesgos de publicación.

Las consecuencias pueden resumirse diciendo que, **si se produce este sesgo**, sólo basamos nuestro conocimiento y **nuestras decisiones en información parcial**, aquella que **ha sido publicada** y que, además, esta información **puede estar sesgada**. Diversos estudios rigurosos han demostrado que la calidad de muchos ensayos clínicos registrados *negativos* y no publicados es igual o superior a la de otros tantos que sí se han publicado, lo cual pone claramente de manifiesto que **la calidad científica de un estudio no tiene nada que ver con la significación estadística de sus resultados**. De hecho, si las muestras con que trabajamos fuesen muy grandes, siempre encontraríamos diferencias estadísticamente significativas. Siempre es posible calcular cuántos participantes necesitamos en cada brazo de un ensayo clínico para superar el umbral de significación. ¿Es eso lo que realmente buscamos?.

Otra consecuencia es que los **editores de las revistas** no reconozcan el problema, no averigüen su existencia en sus revistas y no adopten medidas para evitarlo. También sigue siendo lamentable que no se introduzcan cambios en la **forma de enseñar la estadística** y en los contenidos de los programas académicos. Ambos factores explican que ante la ausencia de diferencias estadísticamente significativas muchos desestimen la opción de publicar el estudio que están realizando, porque piensan que no es útil y que su calidad es baja. Una de las causas más frecuentes del sesgo de publicación es el que introducen los investigadores al decidir no enviarlo a publicación, problema conocido en inglés como el *file drawer problem*.

Harina de otro costal es que tanto investigadores como compañías farmacéuticas incurran alevosamente en este sesgo por intereses que puedan ser más o menos obvios. Hay investigadores notables —como A. Herxheimer, colaborador del *British Medical Journal* desde hace muchos años— que han denunciado las amenazas de que han sido objeto por publicar estudios que revelan la existencia de asociaciones entre significación estadística y fuentes de financiación.

¿QUÉ SE HA HECHO PARA INTENTAR SOLUCIONAR EL PROBLEMA?

Aunque se ha hecho bastante, el camino aún es largo. En los últimos años ha aumentado la cifra de revistas médicas que **no aceptan publicar estudios** cuyos análisis de resultados **se basen exclusivamente en pruebas de hipótesis**. De hecho, el Comité Internacional de Editores de revista Médicas (CIERM, conocido originalmente como *Grupo de Vancouver*) recomienda a los editores de las revistas que así lo hagan y que insten a los autores a sustituir las pruebas de hipótesis por pruebas de estimación o análisis bayesianos. La adherencia de las revistas a estas nuevas recomendaciones ha aumentado, pero el porcentaje de las que las han adoptado cabalmente aún es bajo.

La información que se ha difundido sobre este problema también ha aumentado: una búsqueda de artículos de opinión y de editoriales sobre el tema arroja como resultado numerosos documentos, que en mi opinión ya han espoleado la reflexión de mucha gente, han disuadido a muchos a sustituir las pruebas de estimación por pruebas de hipótesis y estimulado su interés en aprender los fundamentos del análisis bayesiano. La desaparición de las pruebas de hipótesis del marco de análisis estadístico supondría *ex definitione* la imposibilidad de introducir sesgos de publicación.

La insistencia en **registrar todos los ensayos clínicos que se realicen** y de garantizar el libre acceso a los registros ha pasado de ser caballo de batalla de distintos investigadores y académicos a convertirse en propuesta formal muy reciente del CIERM, y los gobiernos de algunos países ya han comenzado a **regular el libre acceso a los ensayos clínicos**. Otras medidas adoptadas consisten en urgir a todos aquellos que realicen revisiones de la bibliografía y metanálisis a estimar la existencia de sesgos de publicación y a estimar su magnitud y notificarlas, una práctica cuya frecuencia también ha aumentado notablemente.

La variedad de estas medidas refleja distintas facetas de los sesgos de publicación y diversas formas de abordarlas: unas se dirigen a su gestación y otras (como el libre acceso a los registros o la estimación de su existencia por medio de revisiones de la bibliografía y metanálisis), a minimizar sus posibles efectos cuando ya se ha introducido el sesgo.

¿EN QUÉ CONSISTE Y EN QUÉ PUNTO SE ENCUENTRA EL REGISTRO ÚNICO DE ENSAYOS CLÍNICOS PROPUESTO POR EL COMITÉ INTERNACIONAL DE EDITORES DE REVISTAS MÉDICAS?

En junio de este año la *New Journal England of Medicine* publicó la propuesta del CIERM de **no publicar ensayos clínicos que no hayan sido registrados antes de reclutar al primer participante**. Asimismo, invita a implantar en todos los países un registro de ensayos clínicos con un conjunto de datos básicos con miras a homogeneizar la información que contengan. Esta propuesta supone un gran avance tanto por lo que en ella se reconoce cuanto por la difusión que puede alcanzar, así como por el hecho de que demanda la adopción de medidas esenciales para mitigar los posibles efectos de los sesgos de publicación. El debate que se libre en torno a ella será fundamental y en mi opinión está servido.

¿CÓMO VE EL FUTURO EN ESTOS ASPECTOS?

Creo que se irá avanzando lentamente, porque este sesgo no ha de contemplarse **como causa sino como una de las consecuencias** de un paradigma basado en **concepciones erróneas**, inútiles y peligrosas, que desemboca en la omisión u ocultación deliberada de la ausencia de efectos, algunos de ellos perniciosos (como, por ejemplo, el aumento de la tendencia al suicidio causada por inhibidores de la recaptación de serotonina).

Las soluciones obligan a desencadenar un cambio profundo, en el ámbito de la estadística, pero sobre todo de orden cultural y, por ello, se producen por instilación, no de golpe. Es preciso revisar los **contenidos de los programas académicos** de estadística, de diseño, de análisis y de notificación de resultados de los estudios. Hay que reforzar el papel que debe seguir desempeñando en esta materia la principal fuente de información: **las revistas médicas**. Es necesario **implantar registros homogéneos de ensayos clínicos de ámbito internacional** y el acceso a ellos ha de ser **libre y gratuito**. Por añadidura, este cambio ha de asumirse en el trabajo de los integrantes de los **equipos de evaluación de medicamentos** y de las restantes tecnologías (comisiones hospitalarias de farmacia, direcciones generales del medicamento, agencias de evaluación de tecnologías, direcciones asistenciales, etc.).

Y sobre nosotros, los profesionales de a pie, recae una gran responsabilidad: debemos explicarlo a nuestros colegas, estimar su posible existencia cuando hagamos revisiones de la bibliografía, así como su magnitud cuando proceda, notificarlo cuando lo detectemos a los demás profesionales y a los directores de las revistas médicas —por medio, por ejemplo, de cartas al director—, **acostumbrarnos a trabajar con estimaciones de intervalo**, y aprender técnicas de estimación bayesiana. Por último, tenemos que aplicar con rigor nuestro aparato crítico cuando revisemos estudios y rechazar esgrimiendo razones sólidas toda aquella información irrelevante, carente de fundamento o sesgada que encontramos o con la cual nos hostigan los heraldos maniatados de los intereses creados.

BIBLIOGRAFÍA

- Sterling TD. Publication decisions and their possible effects on inferences drawn from tests of significance and viceversa. *J Am Stat Assoc.* 1959; 54: 30-34.
- Dickersin K. The existence of publication bias and risk factors for its occurrence. *JAMA* 1990; 263: 1385-1389.
- Chalmers TC, Frank CS, Reitman D. Minimizing the three stages of publication bias. *JAMA* 1990; 263: 1392-1395.

- Campillo C. Publication Bias in Two Spanish Journals. *JAMA, Br Med J, Project Hope*. Presented at the III International Congress on Peer-Review and Biomedical Publications, Prague, September, 1997. [<http://www.ama-assn.org>]
- Campillo C. Efectos perniciosos de los sesgos de publicación en la depresión infantil. *Gestión Clínica y Sanit* 2004; 6: 98.
- Silva LC. El enfoque bayesiano: otra forma de inferir. 2001; 15: 341-346.
- Silva LC, Muñoz A. Debate sobre métodos frecuentistas vs bayesianos. *Gaceta Sanitaria* 2000; 14: 482-494.
- De Angelis CD, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R, et al. Is this clinical trial fully registered ? — A statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *N Engl J Med*. 2005; 352: 2436-2438.
- De Angelis CD, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R, et al. Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *N Engl J Med*. 2004; 351:1250-1251.
- Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P, Cottrell D, Cotgrove A, Boddington E. Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet*. 2004; 363: 1341-1345.
- Moncrieff J, Kirsch I. Efficacy of antidepressants. *Br Med J* 2005; 331: 155-157.
- The Lancet. Depressing research. [Editorial] *Lancet*. 2004; 363: 1335.
- Campillo C. The International Committee of Medical Journal Editor´s definition of a clinical trial. *Ann Intern Med* 2005. 143:846-847
- Campillo C. Por un registro único de los ensayos clínicos. El papel de los CEIC y las revistas médicas. *Med Clin* 2005; 125.

Carlos Campillo Artero
Subdirector de Evaluación Asistencial del Ibsalut

ÁREA DE FORMACIÓN: EQUIVALENTES TERAPÉUTICOS: CONCEPTO Y NIVELES DE EVIDENCIA

En la actualidad, la equivalencia terapéutica se ha consolidado como un concepto clave en la evaluación de medicamentos en el ámbito hospitalario por su utilidad tanto en la práctica clínica como en gestión, al permitir la competencia entre medicamentos homólogos en los concursos públicos de adquisiciones (conceptos en tabla 1).

Tabla 1: Conceptos de equivalente terapéutico y de medicamentos homólogos^{1,2}.

Equivalente terapéutico:	Fármaco diferente en su estructura química del original, pero del que se espera un efecto terapéutico y un perfil de efectos adversos similares cuando se administra a un paciente a dosis equivalentes.
Medicamentos homólogos:	Equivalentes terapéuticos que se utilizan indistintamente en función de la disponibilidad y de las condiciones económicas ofertadas.

Idealmente, la equivalencia terapéutica se define basándose en ensayos clínicos de equivalencia y de no-inferioridad, cuyo objetivo es demostrar que el fármaco en estudio es igual de eficaz que el de referencia, o al menos no es inferior. No obstante, en la práctica no siempre se dispone de este tipo de ensayos, aunque es posible determinar equivalencia basándose en evidencias indirectas³. Los ensayos de equivalencia o de no inferioridad son cada vez más habituales, de hecho el nuevo fármaco a estudio debería compararse con el tratamiento estándar⁴.

TIPOS DE ESTUDIOS DISPONIBLES PARA DETERMINAR EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA: EVALUACIÓN DE LAS EVIDENCIAS.

Desde un enfoque práctico, los estudios que permiten determinar equivalencia terapéutica pueden agruparse en dos grandes grupos: aquellos que permiten *evidenciar* equivalencia y aquellos que permiten *estimar* equivalencia. Sobre la base de la evidencia aportada por cada tipo de ensayo, pueden clasificarse en cinco niveles de evidencia (tabla 2).

Tabla 2: Clasificación del nivel de evidencia de los estudios disponibles para determinar equivalencia terapéutica 5

Evidencia de equivalencia	Nivel 1: Ensayos directos entre dos fármacos, con diseño de equivalencia o de no-inferioridad. - Nivel 1a: Ensayos de equivalencia. - Nivel 1b: Ensayos de no-inferioridad.
Estimación de equivalencia	Nivel 2: Ensayos directos entre ambos fármacos, con diseño de superioridad. - Nivel 2a: Ensayos estadísticamente significativos pero sin relevancia clínica. - Nivel 2b: Ensayos negativos ($p > 0.05$) pero con IC95% inferior a relevancia clínica. Nivel 3: Ensayos diferentes frente a un tercer comparador común. Nivel 4: Ensayos frente a comparadores diferentes. Nivel 5: Juicio clínico, opinión de expertos, recomendaciones, guías clínicas.

A continuación se exponen de forma resumida los aspectos más importantes a considerar en función del tipo de ensayo clínico y ejemplos prácticos de los ensayos de no inferioridad y de superioridad.

Nivel 1: Ensayos directos entre ambos fármacos, con diseño de equivalencia o de no-inferioridad.

Es importante tener en cuenta cuatro aspectos básicos al analizar los resultados de un ensayo clínico de equivalencia o de no-inferioridad: valor delta, intervalo de confianza y análisis de variables⁵⁻⁹

a) Valor Delta o de relevancia clínica:

Uno de los pasos más importantes al estudiar la equivalencia entre dos o más tratamientos, es definir qué se considera equivalente clínicamente. El "valor delta" es la máxima diferencia clínica que se acepta para definir dos tratamientos como equivalentes. En ocasiones se define un "valor relevante" en los estudios de no inferioridad.

El *valor delta* es un valor distinto para cada tipo de fármaco estudiado, si bien en algún caso las agencias reguladoras han establecido directrices sobre este aspecto (en el caso de antirretrovirales se define como el 10-12% del porcentaje de pacientes con carga viral indetectable a las 48 y 24 semanas).

b) Intervalo de Confianza (IC):

Los resultados de las variables vienen dados por el valor observado en el estudio y por un intervalo de confianza. El IC es aquel intervalo de valores dentro del cual se encontraría el verdadero valor del resultado con una confianza dada de certeza, siendo lo más habitual utilizar el IC 95%.

Para poder establecer equivalencia terapéutica, todos los valores que engloba el IC del 95% de la diferencia deben estar dentro de los límites del *valor delta*.

En los estudios de equivalencia o de no-inferioridad, al igual que en los estudios de superioridad, la ausencia de significación estadística (*valor p*) no indica que exista equivalencia terapéutica⁹

c) Análisis de las variables:

En los ensayos clínicos de equivalencia sería necesario realizar un análisis "per protocol" (que han recibido el tratamiento completo y que han sido seguidos hasta el final del estudio), aunque el análisis "por intención de tratar" es conveniente realizarlo para confirmar que los resultados no sean divergentes.

El enfoque "per protocol" permite aumentar las diferencias entre los tratamientos, lo que dificulta poder concluir que dos tratamientos son equivalentes, manteniendo la posición más cauta en la interpretación de los resultados.

Ejemplo de Nivel 1 b: Ensayos directos entre ambos fármacos, con diseño de no-inferioridad.

Colonna L, Andessen HF, Reines H. A randomized , double-blind, 24 week study of escitalopram 10mg/ day versus citalopram 20 mg/day in primary care patients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin* 2005, 21, 10: 1659-68.¹⁰

Ensayo de no inferioridad.

Valor relevante o Delta: Diferencia de MADRS mayor a - 3 puntos del valor inferior del IC a la semana 8.

Análisis ITT.

Variable principal	Escitalopram 10 mg n=165 MADRS*base 29,8	Citalopram 20 mg n=174 MADRS base 29,8	Diferencia de medias en escala de MADRS (IC 95%)**	p
Disminución de MADRS sobre la basal a las 24 semanas (puntos)	-21,5	-20,5	1 (IC95%, -0,95 a +?)	ns

*La escala MADRS (Montgomery-Asberg Depresión Rating Scale) tiene 60 puntos.

**El límite inferior del IC 95% es de -0,95 puntos, es decir que no llega al límite de -3 puntos definido como valor "delta".

Por tanto escitalopram es no inferior a citalopram.

En la publicación no se ha definido el límite superior.

Nivel 2: Ensayos directos entre dos fármacos, con diseño de superioridad.

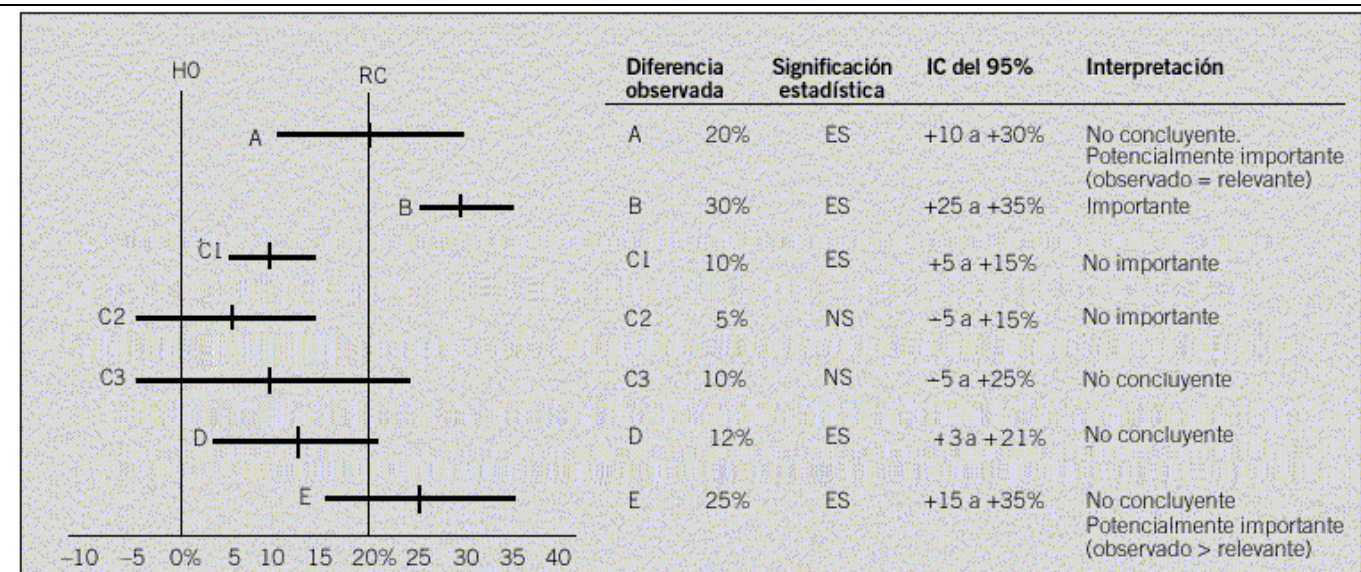
Nivel 2a: Ensayos estadísticamente significativos pero sin relevancia clínica.

Son ensayos clínicos directos entre dos tratamientos con el objetivo de demostrar superioridad de uno de ellos, que encuentran diferencias estadísticamente significativas, pero que no se consideran importantes clínicamente. Por ello es necesario definir un valor como clínicamente relevante (similar al *valor delta* de los estudios de equivalencia), y ver si el IC95% de la diferencia encontrada (RAR) incluye dicho valor de relevancia clínica.

En la figura 1 se presentan posibles resultados de un estudio de superioridad. En el caso C1, los resultados son estadísticamente significativos, pero el IC95% es inferior y no incluye el valor de relevancia clínica, por lo que podrían considerarse equivalentes.

Figura 1: Resultados hipotéticos de un estudio de superioridad*

Resultados hipotéticos de un estudio que compara dos tratamientos activos frente y utiliza como medidas la diferencia de eficacia (RAR). Se considera que la mínima RAR relevante clínicamente es del 20 %.



H0: Hipótesis nula; RC: valor de relevancia clínica; ES: significativo; NS: no significativo
 Adaptado de Argimon JM. *Med Clin (Barc)* 2002; 118: 382-4⁹

Nivel 2b: Ensayos no significativos estadísticamente.

Son ensayos clínicos directos entre dos tratamientos con el objetivo de demostrar superioridad de uno de ellos, pero que no encuentran diferencias estadísticamente significativas. El punto clave a tener en cuenta en este tipo de ensayos es que la ausencia de significación estadística no significa equivalencia terapéutica, ya que no se puede concluir que ambos tratamientos son equivalentes, sino que no hay suficientes pruebas para afirmar que sean diferentes (la falta de significación estadística puede deberse a que el tamaño de la muestra sea pequeño, la dispersión de los datos sea elevada y la magnitud de la diferencia sea pequeña)^{11,12}. Igualmente es necesario definir un valor relevante y determinar si corta el IC. (Ejemplo casos C2 y C3 de la figura 1). La diferencia con los ensayos 2a reside en que el resultado es menos sólido y debería confirmarse con estudios más amplios.

Ejemplos de Nivel 2: Ensayos directos entre dos fármacos, con diseño de superioridad.

Nivel 2a: Ensayos directos entre ambos fármacos, con diseño de superioridad. Resultados estadísticamente significativos pero sin relevancia clínica.

Moore, N; Verdoux, H; Fantino, B. *Prospective, multicentre, randomized, double-blind study of the efficacy of escitalopram versus citalopram in outpatient treatment of major depressive disorder. Int Clin Psychopharmacol.* 20(3):131-137, May 2005.¹³

Variable principal*	Escitalopram 20 mg n=138 MADRS base 36,3 +/-4,8	Citalopram 40 mg n=142 MADRS base 35.7 +/- 4.4	Diferencia de medias en escala de MADRS (IC 95% **)	p
Disminución de MADRS sobre la basal a las 8 semanas (puntos)	-22.4	-20.3	2.1 (IC 95%, 0.01 a 4.21)	<0.05

Nivel 2b: Ensayos directos entre dos fármacos, con diseño de superioridad. Resultados no significativos estadísticamente.

Burke WJ, Gergel I, Bose A. *Fixed -dose trial of the single isomer SSRI Escitalopram in depressed Outpatients. J Clin Psychiatry* 2002; 63: 331-6¹⁴

Variable principal*	Escitalopram 20 mg n=123 MADRS base 28,9 +/-4,6	Citalopram 40 mg n=125 MADRS base 29,2 +/- 4,5	Diferencia de medias en escala de MADRS (IC 95%**)	p
Disminución de MADRS sobre la basal a las 8 semanas (puntos)	-13,9	-12,0	1,9 (IC95% ¿?)	ns

-La escala MADRS (Montgomery-Asberg Depresión Rating Scale) tiene 60 puntos.
 -La disminución de 2 puntos sobre 60, no se considera clínicamente relevante. Ref: National Prescribing Centre. Escitalopram or citalopram for depression in primary care? MeReC Extra nr. 18, September 2005. Accesible en: www.npc.nhs.uk¹⁵. En el estudio de no inferioridad (Colonna N 2005⁶) se consideran 3 puntos de diferencia como límite de no inferioridad.

Nivel 3: Ensayos diferentes frente a un tercer comparador común.

Las evidencias son pequeñas por la existencia de ensayos de cada tratamiento con un tercer comparador común. En este caso convendría.

- Ver si las poblaciones de los estudios son comparables y si la indicación es la misma (si las poblaciones son distintas, puede emplearse el mismo método descrito a continuación, pero la interpretación debe ser más cautelosa, ya que la evidencia será más débil).
- Ver si los resultados del grupo control de cada ensayo son superponibles.
- Ver si no hay diferencias significativas del RAR entre ambos estudios (si hay solapamiento de IC95%). También se pueden mirar las medidas relativas (RR, OR) ya que en general se mantienen más constantes que las absolutas, y ayudan a confirmar lo que se ha observado con ellas. En caso de solapamiento de IC95% podemos decir que no hay evidencias de superioridad y, en la práctica, se pueden considerar equivalentes hasta no disponer de estudios más concluyentes.
- Si hay diferencias significativas entre ambos, ver si son clínicamente relevantes.

Nivel 4: Ensayos frente a comparadores diferentes.

Las evidencias son inferiores al nivel 3, ya que en este caso estamos ante ensayos diferentes de cada tratamiento frente a comparadores diferentes.

Nivel 5: Juicio clínico, opinión de expertos, recomendaciones, guías clínicas.

Por último con toda la información sobre un determinado fármaco se realizan publicaciones de editoriales, consensos de expertos, recomendaciones o guías clínicas, con la finalidad de tomar posicionamiento terapéutico.

Ejemplo Nivel 5: Juicio clínico, opinión de expertos, recomendaciones, guías clínicas

Evaluaciones del Escitalopram publicadas por Centros de Documentación de Comunidades Autónomas y Servicios Regionales de Salud en los años 2004 y 2005.

CEVIME Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Euskadi. OSAKIDETZA. Servicio Vasco de Salud Nov 2004 ¹⁶	No aporta nada nuevo. Depresión: En los estudios comparativos publicados frente a citalopram y venlafaxina se observó una eficacia similar. La mayor rapidez en la respuesta antidepressiva vista en un análisis secundario de uno de los estudios debe ser confirmada con ensayos diseñados específicamente para este fin. Trastorno de pánico con o sin agorafobia, y fobia social: No se dispone de estudios comparativos suficientes para establecer su lugar en terapéutica. Conclusión: Similar en depresión. Para el resto de indicaciones: insuficiente experiencia clínica comparativa.
CADIME Centro Andaluz de Información de Medicamentos Ficha de Novedad terapéutica nº 6. 2004 ¹⁷	No aporta nada nuevo. A la vista de las evidencias disponibles y teniendo en cuenta además que no existen diferencias frente a otros ISRS en cuanto a su pauta de administración y su coste, no parece que ES aporte ninguna ventaja sustancial frente a las alternativas disponibles para el tratamiento de las situaciones en las que ha sido autorizado La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles para la situación clínica que se propone su uso.
SESCAM Servicio de Salud de Castilla-La Mancha Hoja de evaluación de medicamentos de Castilla-La Mancha Vol 5 nº 6 2004 ¹⁸	Las ventajas teóricas atribuidas al uso de enantiómeros puros no han sido confirmadas para escitalopram. En los estudios clínicos disponibles escitalopram 10-20 mg/día no ha demostrado ser superior a citalopram 20-40 mg/día en términos de eficacia antidepressiva. Ambos fármacos a dosis equipotentes han presentado un perfil de efectos adversos similar.
SERGAS Servicio Gallego de Salud Boletín de Avaliacion Terapéutica de Novos Medicamentos Nº 1 2005 ¹⁹	Poca o nula mellora terapéutica. Escitalopram non amosou ser clínicamente superior a os ISRS cos si comparou na tratamento de la depresion e na tratamento de trastorno de angustia. Non foi comparado coas doses habituais na práctica clínica de paroxetina no tratamento da ansiedades social. O perfil de seguridade non es superior ao perfil dos ISRS cos que se comparou.

CANM Comitè d'avaluació de nous medicaments ICS Institut Català de la Salut Abril 2005 ²⁰	No suposa un avenç terapèutic. Continuar utilitzant el tractament considerat actualment d'elecció (fluoxetina, paroxetina o citalopram) per la seva similitud en termes d'eficàcia, seguretat, pauta i cost menor.
Servicio Navarro de Salud Osasunbidea Ficha de evaluación terapéutica. Nº 3 2005 ²¹	Nada o muy pequeña mejora terapéutica El escitalopram, enantiómero "S" del citalopram, es eficaz en el tratamiento de la depresión, aunque no ha mostrado ser más eficaz que el citalopram u otros ISRS. Posee los mismos efectos adversos que el citalopram. No existen estudios diseñados para evaluar el tiempo de respuesta, por lo que no se ha confirmado su supuesta mayor rapidez de acción. Ha demostrado eficacia en el trastorno de angustia y en la fobia social, aunque la información disponible es escasa. Con la información disponible hasta el momento no se puede decir que aporte ventajas sustanciales respecto a los ISRR comercializados con anterioridad.

BIBLIOGRAFÍA

- Servicio de Farmacia Hospital Universitario Son Dureta. Manual para la redacción de informes de evaluación de nuevos fármacos en el hospital. Capítulo III-C: ¿Cuándo podemos decir que el nuevo medicamento es un equivalente terapéutico?. Versión nº 5. Abril 2005 Disponible en: http://www.elcomprimido.com/FARHSD/ManualIHSDD_Capitulo3_TemaC_cast_Version5.pdf
- Delgado O, Puigventós F. Diseño y evaluación de los Ensayos de Equivalencia. Noticias Farmacoterapéuticas 2005; 41:4-7.
- Song F et al: Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from publisher meta analyses. BMJ 2003;326: 27-7.
- Gomberg M, Frison L, Halperin L, Active-control clinical trials to establish equivalence or noninferiority: Methodological and statistical concepts linked to quality. Am Heart J 2003; 146: 398-403.
- Pinteño M, Delgado O, Puigventós F, et al. Clasificación de la evidencia de la equivalencia terapéutica: propuesta y aplicación. Comunicación 50 Congreso Nacional de la SEFH. Oviedo 2005.
- Jones B, Jarvis P, Lewis JA, Ebbutt AF. Trials to assess equivalence: the importance of rigorous methods. BMJ 1996; 13:36-9.
- Greene WL, Concato J, Feinstein AR. Claims of Equivalence in Medical Research: Are They Supported by the Evidence? Ann Intern Med 2000; 32:715-22.
- Argimon JM. El intervalo de confianza, algo más que un valor de significación estadística. Med Clin (Barc) 2002; 118: 382-4.
- Argimon JM: La ausencia de significación estadística en un ensayo clínico no significa equivalencia terapéutica. Med Clin (Barc) 2002; 118:701-3.
- Colonna L, Andessen HF, Reines H. A randomized , double-bind, 24 week study of escitalopram 10mg/ day versus citalopram 20 mg/day in primary care patients with major depressive disorder. Curr Med Res Opin 2005, 21, 10: 1659-68.
- Altman DG, Bland JM. Absence of evidence is not evidence of Absence. BMJ 1995; 11:485.
- Gich I: Probando la hipótesis nula. Investigación clínica y bioética 1995; 16: 15-6.
- Moore N, Verdoux H. and Fantino B Prospective, multicentre, randomized, double-blind study of the efficacy of escitalopram versus citalopram in outpatient treatment of major depressive disorder. Int Clin Psychopharmacol 2005 20:131-137. Lippincott Williams & Wilkins.
- Burke WJ, Gergel I, Bose A. Fixed -dose trial of the single isomer SSRI Escitalopram in depressed Outpatients. J Clin Psychiatry 2002; 63: 331-6.
- National Prescribing Centre. Escitalopram or citalopram for depression in primary care? MeReC Extra nr. 18, September 2005. Accesible en: www.npc.nhs.uk.
- CEVIME - Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Euskadi. OSAKIDETZA.. Servicio Vasco de Salud. Ficha 94. Noviembre 2004. Disponible en: http://www.euskadi.net/r332288/es/contenidos/informacion/innovaciones_terap/es_1221/adjuntos/inf_ficha94.pdf.
- CADIME - Centro Andaluz de Información de Medicamentos. Ficha de Novedad terapéutica nº 6. 2004. Disponible en: <http://www.juntadeandalucia.es/ep-escuelasaludpublica/web/documentos/FNT/00007504documento.pdf>.
- SESCAM - Servicio de Salud de Castilla La Mancha. Hoja de evaluación de medicamentos de Castilla La Mancha. Volumen 5; nº 6; 2004. Disponible en: http://sescam.jccm.es/web/farmacia/quiaspublicaciones/V_6_Escitalopram.pdf.
- SERGAS - Servicio Gallego de Salud. Boletín de Avaluación Terapéutica de Novos Medicamentos Nº 1 2005. Disponible en: <http://www.sergas.es/qal/publicaciones/Docs/Farmacia/PDF4-60.pdf>. jkk
- CANM - Comité d'avaluació de nous medicaments. Institut Català de la Salut. Abril 2005. Disponible en : http://www.qencat.net/ics/professionals/medicaments/informe_escitalopram.pdf
- Servicio Navarro de Salud - Osasunbidea. Ficha de evaluación terapéutica Nº 3/2005.Disponible en:http://www.cfnararra.es/SALUD/PUBLICACIONES/Fet/textos/FET_2005_3.pdf

*Manel Pinteño, Itzía Martínez-López, Olga Delgado.
Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Son Dureta*