

INFORME DE EVALUACIÓN

Principio activo:	SOLIFENACINA
Nombre Comercial y presentación:	VESICARE® (Yamanouchi Pharma) SOLIFENACINA YAMANOUCHE® (Yamanouchi Pharma) 5 mg 30 comp recubiertos (51,61 €)
Condiciones de dispensación:	Con receta médica
Fecha de evaluación:	Mayo 2005
Fecha de comercialización:	Febrero 2005
Procedimiento de autorización:	Reconocimiento mutuo

INDICACIONES APROBADAS¹

Tratamiento sintomático de la incontinencia de urgencia y/o aumento de la frecuencia urinaria y la urgencia que puede producirse en pacientes con síndrome de vejiga hiperactiva.

CONTRAINDICACIONES¹

Está **contraindicada** en caso de: retención urinaria; trastornos gastrointestinales graves (incluyendo megacolon tóxico); miastenia gravis o glaucoma de ángulo estrecho y en pacientes que presentan riesgo de estas patologías; hemodiálisis; insuficiencia hepática grave; insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática moderada en tratamiento simultáneo con un inhibidor potente de CYP3A4; pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa.

MECANISMO DE ACCIÓN^{1,2}

La vejiga urinaria está inervada por el sistema parasimpático. La acetilcolina contrae el músculo liso detrusor de la vejiga mediante los receptores muscarínicos, siendo el subtipo M₃ el principal responsable de la contracción del músculo detrusor.

Solifenacina es un antagonista competitivo específico de los receptores muscarínicos subtipo M₃, con lo que inhibe la contracción del detrusor.

Los receptores M₃ también están presentes en el músculo liso, las glándulas salivales, los ojos y el cerebro.

FARMACOCINÉTICA¹

Tras la administración oral posee una biodisponibilidad del 90% y se alcanzan concentraciones máximas a las 3-8 horas.

La ingestión de alimentos no afecta a la C_{máx} ni al AUC de solifenacina.

Se une en un 98% a proteínas plasmáticas.

Es metabolizada principalmente en el hígado, por el CYP3A4, siendo su vida media de eliminación de 45-68 horas.

Se elimina un 70% en orina y un 23% en heces.

El efecto máximo puede alcanzarse a partir de las 4 semanas de tratamiento.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

- Adultos, incluidos ancianos: la dosis recomendada es de 5 mg de succinato de solifenacina una vez al día, por vía oral. En caso necesario, se puede aumentar la dosis a 10 mg. Debe tragarse entero con líquidos. Puede tomarse con o sin alimentos.

- Niños y adolescentes: no se ha establecido la seguridad y eficacia en niños, por lo que no debe utilizarse.

EFICACIA CLÍNICA³⁻⁵

Según las recomendaciones de la EMEA, para la investigación clínica de fármacos para el tratamiento de la incontinencia urinaria, el objetivo primario en el desarrollo de nuevos fármacos debería ser la curación o mejoría subjetiva de los síntomas para el paciente, registrada mediante escalas simples (ej. escala visual analógica). Las medidas de síntomas (frecuencia miccional, volumen evacuado por micción, episodios de incontinencia, episodios de urgencia sin incontinencia, número de absorbentes utilizados, episodios de nicturia) permiten cuantificar cambios, pero no sirven como variables subrogadas de la percepción subjetiva del efecto. Los resultados deberían darse como razón de curación y **razón de respondedores**. La relevancia clínica de la definición específica de respondedor debería estar justificada en el protocolo del estudio. También debería incluirse en el estudio al menos una variable cuantitativa de síntomas como covariable de resultado principal: incidencia de episodios de incontinencia, de urgencia, frecuencia miccional³.

Por lo que respecta a solifenacina, se encuentran publicados dos ECA en fase III, doble ciego, controlados con placebo, de 12 semanas de duración, que evalúan la eficacia de solifenacina en el tratamiento de pacientes con vejiga hiperactiva; uno de ellos incluye también tolterodina (2 mg, 2 veces al día) como tratamiento activo (VER ANEXO 1).

Las medidas de resultado incluyen la variación, respecto al valor basal, del número medio de micciones, de episodios de urgencia, de episodios de incontinencia, episodios de nicturia y volumen evacuado por micción, en 24 horas. No se incluye como medida de resultado principal la razón de respondedores.

En el estudio de *Chapple et al⁴*, se mostró una disminución significativamente mayor del *número medio de micciones/24 horas* en los grupos tratados con solifenacina 5 mg, solifenacina 10 mg y tolterodina 2 mg/2 veces día respecto al grupo placebo (-2,19; -2,61; -1,88 vs -1,20, respectivamente, partiendo de una situación basal de aproximadamente 12 micciones/24 h).

En cuanto a variables secundarias de eficacia, hubo una disminución significativamente mayor del número medio de episodios de urgencia, episodios de incontinencia de urgencia, y episodios de incontinencia en los grupos tratados con solifenacina comparando con placebo, no existiendo diferencias entre el grupo de tolterodina y el grupo placebo. Hubo un aumento significativo del volumen evacuado por micción en todos los grupos de tratamiento.

En este ensayo, existía un brazo con tolterodina de liberación normal, pero el estudio no fue diseñado ni tiene poder estadístico para comparar solifenacina con tolterodina.

En el estudio de *Cardozo et al⁵*, se mostró una disminución significativamente mayor del *número medio de micciones/24 horas* en los grupos tratados con solifenacina 5 mg y solifenacina 10 mg respecto al grupo placebo (-2,37; -2,81 vs -1,59, respectivamente, partiendo de una situación basal de aproximadamente 12 micciones/24 h).

Respecto a las variables secundarias de eficacia, se observó una disminución significativamente mayor del número de episodios de urgencia y un aumento significativo del volumen evacuado por micción con solifenacina 5 mg y solifenacina 10 mg comparando con placebo, y de episodios de nicturia con solifenacina 10 mg. No se observaron diferencias significativas con respecto a placebo en los episodios de incontinencia de urgencia, ni en los de incontinencia totales.

En ambos ensayos clínicos, aunque las diferencias son estadísticamente significativas con respecto al placebo, la magnitud de los efectos es modesta y el significado clínico de esta mejoría no parece importante.

Recientemente se han presentado en un congreso los resultados del estudio STAR, un ECA comparativo de solifenacina vs tolterodina de liberación prolongada, aún no publicado.

SEGURIDAD

Reacciones adversas^{1,4-7}

Solifenacina puede provocar efectos adversos anticolinérgicos de intensidad leve o moderada, cuya frecuencia está relacionada con la dosis. El más frecuente es la sequedad de boca.

En el estudio de *Chapple et al*⁴, la incidencia de boca seca fue similar (19% tolterodina, 14% solifenacina 5 mg, 21% solifenacina 10 mg), mientras que el estreñimiento (3%, 7%, 8%, respectivamente) y la visión borrosa (2%, 4%, 6%, respectivamente) fue superior en los grupos de solifenacina. La interrupción del tratamiento por acontecimientos adversos fue: 3,7% placebo, 1,9% tolterodina, 3,2% solifenacina 5 mg, 2,6% solifenacina 10 mg.

En este estudio se utilizó tolterodina de liberación normal, 2 mg 2 veces al día, pues aún no se había comercializado la de liberación prolongada.

El 91% de los pacientes que finalizaron los 2 ECA publicados^{4,5} (n= 1.633) aceptaron participar en un estudio de extensión abierto de 40 semanas de duración. El objetivo principal fue estudiar la seguridad y tolerabilidad de solifenacina a largo plazo. Tras las 52 semanas de tratamiento, el 81% de los pacientes finalizaron el estudio; el 4,7% de los pacientes abandonaron el estudio debido a efectos adversos. Por otra parte, el 21% de los pacientes experimentó sequedad de boca⁶.

Las RAM detectadas en los ECA fueron:

- Muy frecuentes (>10%): sequedad de boca.
- Frecuentes (1-10%): estreñimiento, náuseas, dispepsia, dolor abdominal; visión borrosa.
- Poco frecuentes (0,1-1%): enfermedades de reflujo gastroesofágico, garganta seca; cistitis; somnolencia, disgeusia; ojos secos; edema de las extremidades inferiores, cansancio; sequedad nasal; piel seca; dificultad de micción.
- Raras (0,01-0,1%): obstrucción colónica, impactación fecal; retención urinaria.

Algunos estudios sugieren que las presentaciones de liberación prolongada de oxibutinina y tolterodina se asocian a una menor incidencia y gravedad de los efectos adversos en comparación con las presentaciones de liberación normal⁷.

Advertencias y precauciones^{1,3}

Antes de iniciar el tratamiento con solifenacina deben valorarse otras causas de micción frecuente (insuficiencia cardíaca o enfermedad renal). Si se presenta una infección del tracto urinario, se debe iniciar el tratamiento antibacteriano apropiado.

Solifenacina debe utilizarse con precaución en pacientes con:

- Obstrucción clínicamente significativa de la salida vesical con riesgo de retención urinaria.
- Trastornos obstructivos gastrointestinales.
- Riesgo de motilidad gastrointestinal disminuida.
- Hernia de hiato/reflujo gastro-esofágico y/o tratamiento con fármacos que puedan causar o empeorar la esofagitis (como bifosfonatos).
- Neuropatía autonómica.

Todavía no se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes con hiperactividad del detrusor por causa neurógena.

Al tratarse de un medicamento para la incontinencia, puede afectar al vaciado de la vejiga. Por tanto, es importante monitorizar al paciente para detectar aumentos de la orina residual así como infecciones del tracto urinario³.

Dado que solifenacina puede provocar visión borrosa, somnolencia y fatiga, la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede verse afectada negativamente.

Utilización en situaciones especiales¹

- **Insuficiencia renal:** no es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina > 30 ml/min). Dosis máxima en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina ≤ 30 ml/min) de 5 mg una vez al día.
- **Insuficiencia hepática:** no es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Dosis máxima en pacientes con insuficiencia hepática moderada de 5 mg una vez al día.
- **Embarazo:** solifenacina tiene asignada la categoría **C** de la FDA. Los estudios en animales no muestran efectos teratogénicos. Se desconoce el riesgo potencial en humanos.
- **Lactancia:** No se dispone de datos sobre la excreción de solifenacina en la leche materna. Debe evitarse su uso.

Interacciones¹

Administración concomitante de otros medicamentos con propiedades anticolinérgicas: tras la interrupción del tratamiento con solifenacina debe transcurrir una semana antes de comenzar con otro tratamiento anticolinérgico.

El efecto terapéutico de solifenacina puede verse reducido por la administración concomitante de agonistas de los receptores colinérgicos.

Solifenacina puede reducir el efecto de los medicamentos que estimulan la motilidad del tubo digestivo, como metoclopramida y cisaprida.

Solifenacina es metabolizada por el CYP3A4. Se han estudiado los efectos de la inhibición enzimática de ketoconazol sobre la farmacocinética de solifenacina. La dosis máxima de solifenacina deberá limitarse a 5 mg cuando se administre simultáneamente con ketoconazol o con dosis terapéuticas de otros potentes inhibidores del CYP3A4 (ritonavir, nelfinavir, itraconazol).

Son posibles las interacciones con otros sustratos con elevada afinidad por el CYP3A4 (verapamilo, diltiazem) e inductores del CYP3A4 (rifampicina, fenitoina, carbamazepina).

No se ha mostrado interacción farmacocinética de solifenacina con anticonceptivos orales de combinación (etinilestradiol/levonorgestrel), warfarina ni digoxina.

LUGAR EN TERAPÉUTICA^{2,7,8}

La incontinencia urinaria se define como una pérdida involuntaria de orina en cantidades que causan un problema social o higiénico.

La incontinencia de urgencia está producida por la inestabilidad o hiperactividad del músculo detrusor que se contrae involuntariamente. También puede ser debida a una relajación involuntaria del esfínter uretral. Se experimenta una sensación repentina de urgencia urinaria con una pérdida involuntaria de orina antes de que el paciente haya llegado al baño.

La International Continence Society define el síndrome de vejiga hiperactiva como urgencia, con o sin incontinencia de urgencia, habitualmente con frecuencia y nicturia, y se asocia a elevados costes económicos y sociales.

El tratamiento farmacológico de elección de la incontinencia urinaria de urgencia es la terapia anticolinérgica, ya que inhibe la contracción del detrusor. Los anticolinérgicos utilizados son oxibutinina, tolterodina, flavoxato y cloruro de trospio.

Flavoxato no ha demostrado en ensayos clínicos controlados doble ciego ser superior a placebo en el tratamiento de incontinencia urinaria². Oxibutinina, tolterodina y cloruro de trospio tienen una eficacia similar, siendo modestamente superior a placebo⁷.

El uso de anticolinérgicos está limitado por sus efectos adversos (boca seca, visión borrosa, estreñimiento, taquicardia, retención urinaria) y pueden causar confusión en pacientes ancianos. Estos efectos adversos son más frecuentes con oxibutinina de liberación normal⁷.

En cuanto a solifenacina, no existen ensayos comparativos frente a otros anticolinérgicos. Por el momento, no parece aportar ninguna ventaja respecto a los anticolinérgicos ya comercializados.

RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO

Fármaco comparador: otros anticolinérgicos urinarios: oxibutinina, tolterodina

No hay ensayos comparativos.

1. Eficacia (comparación indirecta): **SIMILAR**
2. Seguridad (comparación indirecta): **SIMILAR (tolterodina de liberación normal)
SUPERIOR (oxibutinina)**
3. Pauta: **IGUAL (tolterodina liberación prolongada).
SUPERIOR (oxibutinina)**
4. Coste: **ALGO INFERIOR (tolterodina liberación prolongada)
SUPERIOR (oxibutinina, tolterodina de liberación normal)**

CONCLUSIÓN

Solifenacina es un antagonista de los receptores muscarínicos indicado para el tratamiento sintomático de la incontinencia de urgencia y/o aumento de la frecuencia urinaria y la urgencia que puede producirse en pacientes con síndrome de vejiga hiperactiva.

En los dos ensayos clínicos publicados, solifenacina se mostró estadísticamente superior a placebo en cuanto a disminución de la frecuencia miccional en 24 horas (en torno a una micción menos, partiendo de una situación basal de 12 micciones/ 24h).

La comparación con otros tratamientos se limita a uno de los ensayos anteriores frente a placebo que incluye tolterodina de liberación normal como control activo; sin embargo, este ensayo no fue diseñado para detectar diferencias entre solifenacina y tolterodina. No parece que solifenacina sea superior a tolterodina en cuanto a eficacia y tolerabilidad.

Por el momento, solifenacina no ha demostrado aportar ventajas respecto a otros anticolinérgicos en cuanto a eficacia, seguridad y pauta de administración.

FRASE RESUMEN: “Continuar utilizando otros anticolinérgicos en incontinencia urinaria de urgencia, ya que solifenacina no aporta ventajas en cuanto a eficacia, seguridad ni pauta de administración.”

CALIFICACIÓN: “NO APORTA NADA NUEVO”

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Cataluña y Euskadi.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha Técnica de Vesicare® (Yamanouchi Pharma).
2. Hashim H, Abrams P. Drug treatment of overactive bladder. Efficacy, cost and quality-of-life considerations. *Drugs*. 2004;64(15):1643-56.
3. Note for Guidance on the Clinical Investigation of Medicinal Products for the treatment of urinary incontinence. CPMP/EWP/18/01 final. Disponible en: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/001801en.pdf> [Accedido el 12/05/05].
4. Chapple CR, Rechberger T, Al-Shukri S, Meffan P, Everaert K, Huang M et al: Randomized, double-blind placebo- and tolterodine-controlled trial of the once-daily antimuscarinic agent solifenacin in patients with symptomatic overactive bladder. *BJU Int*. 2004;93(3):303-10.
5. Cardozo L, Lisec M, Millard R, Van Vierssen O, Kuzmin I, Drogendijk E et al. Randomized, double-blind placebo controlled trial of the once daily antimuscarinic agent solifenacin succinate in patients with overactive bladder. *J Urol*. 2004;172:1919-24.

6. Haab F, Cardozo L, Chapple C, Ridder AM. Long-term open-label solifenacin treatment associated with persistence with therapy in patients with overactive bladder syndrome. *Eur Urol.* 2005; 47:376-84.
7. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of urinary incontinence in primary care. No 79. December 2004. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN79.pdf> [Accedido el 09/05/05].
8. Herbison P, Hay-Smith J, Ellis G, Moore K. Effectiveness of anticholinergic drugs compared with placebo in the treatment of overactive bladder: systematic review. *BMJ.* 2003;326:841-4.

Otras evaluaciones de interés:

- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé "Vesicare 5 mg et 10 mg. Rapport public d'évaluation" novembre 2004: 3 pages.
- Prescrire Rédaction. Solifénacine (Vesicare®). Hyperactivité vésicale: 5^e anticholinergique, d'intérêt clinique douteux. *Rev Prescrire.* 2005;25(261):336-8.
- UK Medicines Information Service. NHS. New Medicines Profile. Solifenacin. Issue No. 04/08. September 2004.
- Scottish Medicines Consortium NHS Scotland. Solifenacin (Vesicare®) Yamanouchi. No. 129/04.
- MTRAC. Veredict & Summary. Solifenacin succinate (Vesicare®) for the treatment of urge urinary incontinence. November 2004.
- Regional drug and therapeutics centre. NHS. New drug evaluation. Solifenacin. No.68. January 2005.
- Solifenacin and darifenacin for overactive bladder. *Med Lett Drugs Ther.* 2005;47:23-4.

ANEXO 1. ESTUDIOS

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio	Población (N, características)	Resultados finales (end-point)	Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)
Chapple et al. BJU Int. 2004;93:303-10. Patrocinado por Yamanouchi	EC multicéntrico aleatorizado, doble ciego, controlado frente a placebo, y con un brazo de tratamiento activo. Objetivo: evaluar la eficacia y seguridad de solifenacina.	1.081 pacientes aleatorizados, de los que se trataron 1.077. S5: Solifenacina 5 mg/24h (n=279) S10: Solifenacina 10 mg/24h (n=269) T: Tolterodina 2 mg/12h (n=266) Placebo (n=267) Duración: 12 semanas. Pre-aleatorización con placebo: 2 semanas previas a la aleatorización Análisis de eficacia: 1.033. - <u>Criterios inclusión:</u> pacientes \geq 18 años con vejiga hiperactiva (VH) sintomática durante \geq 3 meses. Frecuencia media \geq 8 micciones /24h y al menos 3 episodios de urgencia y/o 3 episodios de incontinencia durante 3 días. - <u>Ppales criterios de exclusión:</u> obstrucción del flujo vesical, volumen residual postmiccional >200 ml, incontinencia de esfuerzo, hiperactividad del músculo detrusor por causa neurológica. El porcentaje de pacientes con incontinencia de urgencia fue: 56,8-70%	Eficacia: Variación, respecto al valor basal, del número de micciones/24h (Situación basal: 12) Variación episodios de urgencia/24h (Situación basal: 5,5) Variación episodios incontinencia de urgencia/24h (Situación basal: 2) Variación episodios de incontinencia/24h (Situación basal: 2,5) Variación del volumen medio evacuado por micción (ml) (Situación basal: 145ml) Seguridad: -Abandonos -Abandonos por RA -Boca seca -Estreñimiento -Visión Borrosa	Placebo: -1,20 S5: -2,19 (p=0,0003) S10: -2,61 (p<0, 001) T: -1,88 (p=0,0145) Placebo: -1,41 S5: -2,85 (p<0,001) S10: -3,07 (p<0,001) T: -2,05 (p=0,0511) Placebo: -0,62 S5: -1,41 (p=0,002) S10: -1,36 (p=0,0028) T: -0,91 (p=0,239) Placebo: -0,76 S5: -1,42 (p=0,008) S10: -1,45 (p=0,0038) T: -1,14 (p=0,1122) Placebo: 7,4 S5: 32,9 (p<0,001) S10: 39,2 (p<0,001) T: 24,4 (p<0,001) Valores para placebo, S5, S10 y T - 12; 10; 7,1 y 9,9% - 3,7; 3,2; 2,6 y 1,9% - 4,9; 14; 21,3 y 18,6% - 1,9; 7,2; 7,8 y 2,6% - 2,6; 3,6; 5,6 y 1,5%	Análisis de los resultados por ITT modificado. *Atención: los autores no indican cuál es la variable principal del estudio. Sin embargo, se calcula el tamaño de muestra para detectar diferencias en la variable de frecuencia miccional/24 h entre solifenacina y placebo , por lo que ésta ha de ser la variable principal. En cambio, en el artículo presentan primero los resultados de urgencia, por ser éstos más favorables para solifenacina. El beneficio clínico es modesto (en torno a una micción menos que con placebo, partiendo de una situación basal de 12 micciones/24h). Dicen en la discusión que ninguno de los estudios publicados hasta la fecha ha evaluado la urgencia como variable principal; <i>este estudio tampoco</i> . En otros estudios se miden los episodios de incontinencia y las micciones/ 24 h, como variables de eficacia. Hay una rama con tolterodina, pero el diseño del estudio es para comparar solifenacina con placebo. Incidencia de efectos adversos, no se dan datos de significación estadística.	Aleatorización: 1 Doble Ciego: 1 Pérdidas: 0 Aleatorización apropiada: 0 Ciego apropiado: 0 Total: 2 puntos

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio	Población (N, características)	Resultados finales (end-point)	Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)
Cardozo L et al. J Urol. 2004; 172:1919-24. Patrocinado por Yamanouchi	EC multicéntrico en fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado frente a placebo. Objetivo: evaluar la eficacia y seguridad de solifenacina.	911 pacientes aleatorizados, de los que se trataron 907. S5: Solifenacina 5 mg/24h (n=299) S10: Solifenacina 10 mg/24h (n=307) Placebo (n=301) Duración: 12 semanas. Pre-aleatorización con placebo 2 semanas previas a la aleatorización. Análisis de eficacia: 857 Terminaron el ensayo: 830 - <u>Criterios inclusión:</u> pacientes \geq 18 años con vejiga hiperactiva (VH) sintomática durante \geq 3 meses. Frecuencia media \geq 8 micciones /24h y al menos 3 episodios de urgencia y/o 3 episodios de incontinencia durante 3 días. - <u>Ppales criterios de exclusión:</u> obstrucción del flujo vesical, volumen residual postmiccional > 200ml, incontinencia de esfuerzo, hiperactividad del músculo detrusor por causa neurológica.	Eficacia Variable Ppal: Variación, respecto al valor basal, del número de micciones/24h (Situación basal:12) Variabes Secundarias: Variación episodios de urgencia/24h Variación episodios de nicturia/24h Variación episodios de incontinencia totales/24h Variación episodios de incontinencia de urgencia/24h Variación del volumen medio evacuado por micción (ml) /24h Seguridad: -Abandonos -Abandonos por RA -Boca seca -Estreñimiento -Visión borrosa	Placebo: -1,59 S5: -2,37 (p= 0,0018) S10: -2,81 (p= 0,0001) Placebo: -1,98 S5: -2,84 (p= 0,003) S10: -2,90 (p= 0,002) Placebo: -0,52 S5: -0,58 NS S10: -0,71 (p= 0,036) Placebo: -1,25 S5: -1,63 NS S10: -1,57 NS Placebo: -0,91 S5: -1,30 NS S10: -1,21 NS Placebo: 10,67 S5: 30,8 (p= 0,0001) S10: 36,0 (p= 0,0001) Valores para S5, S10 y placebo - 7,4; 7,8 y 10,3% - 2,3; 3,9 y 3,3% - 7,7; 23,1 y 2,3% - 3,7; 9,1 y 2,0% - 4,0; 5,9 y 2,3%	Análisis de los resultados por ITT modificado. No se dan los valores basales de las variables secundarias del estudio Se presentan los resultados del análisis de la variancia ANOVA y de la covariancia ANCOVA, siendo estos últimos más favorables. Sin embargo, en el ANCOVA se toma como variable la situación basal cuando ésta figura también en la medida de resultado (media de la diferencia entre la situación final y la basal); esto puede producir sesgos en la estimación debido al error de medida de la variable. Por ello, tenemos en cuenta sólo los resultados de análisis estadístico ANOVA. Incidencia de efectos adversos, no se dan datos de significación estadística.	Aleatorización: 1 Doble Ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 0 Ciego apropiado: 0 Total: 3 puntos

COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Elena Alustiza Martínez. Pediatra; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Juan José García Albás. Farmacéutico de BIOEF. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias.
- Anabel Giménez Robredo. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Nekane Jaio Atela. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Itxasne Lekue Alcorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea- Enkarterri. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Carlos Martínez Martínez. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; Hospital de Txagorritxu. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Elena Olloquiegui Biurrarena. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Isabel Porras Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Juan Salgado Sáez. Médico de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Luisa Ugedo Urruela. Farmacóloga; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco.