



Nº 1. Octubre 2014

Pregunta: ¿Cuánto tiempo mantener los corticoides en las exacerbaciones de pacientes con EPOC?

Respuesta: Una pauta de 5 días es tan eficaz como pautas más largas sin diferencias en el tiempo a la siguiente exacerbación ni en otras variables clínicas relevantes.

Objetivo: Comparar una pauta de prednisona de 40 mg/día de 5 días frente a una de 14 días en el tratamiento de las exacerbaciones de pacientes con EPOC.

Método: Ensayo clínico aleatorizado doble ciego sobre 311 pacientes mayores de 40 años que acudieron a urgencias de 5 hospitales. Todos recibieron 40 mg de metilprednisolona iv el primer día y 40 mg de prednisona vo del 2º al 5º día. El grupo experimental (GE) tomó un placebo entre los días 6 y 14 y el grupo control (GC) mantuvo la misma pauta de prednisona hasta el día 14.

Resultado: No hubo diferencias en el tiempo hasta la siguiente exacerbación (56 días GE frente a 57 GC), la supervivencia, necesidad de ventilación mecánica o corticoides añadidos, ni en las puntuaciones en las escalas de disnea o calidad de vida.

Comentario: Los corticoides orales en el tratamiento de las exacerbaciones agudas de la EPOC acortan la recuperación y la duración de la estancia hospitalaria en su caso, mejoran la función pulmonar y reducen el riesgo de recaída precoz y fracaso del tratamiento, pero no está claro cuánto tiempo se deben mantener. La guía GOLD recomienda una pauta de 10-14 días de 30-40 mg de prednisona/día pero sin estudios que soporten esta recomendación. Más del 80% de los pacientes con exacerbaciones de su EPOC se manejan en Atención Primaria. Aunque los participantes en este ensayo fueron hospitalizados durante una mediana de 8,5 días y la mayoría tenían EPOC severo o muy severo y no son representativos de los pacientes con EPOC de la práctica ambulatoria, parece bastante probable que los pacientes con EPOC menos severo respondan al menos igual que los que tienen la enfermedad más severa.

Conclusión: Una pauta de 5 días de 40 mg de prednisona en las exacerbaciones de pacientes con EPOC es tan eficaz como pautas más largas.

Referencia: Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, et al. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. JAMA 2013; 309: 2223-2231.

Pregunta: ¿Cuál es el AINE de elección en pacientes con enfermedad cardiovascular o con factores de riesgo cardiovascular?

Respuesta: Naproxeno, salvo en aquellos pacientes que estén antiagregados con AAS, en los que emplearemos diclofenaco o coxibs a dosis bajas.

Objetivo: Evaluar el riesgo de efectos adversos gastrointestinales y cardiovasculares asociados a AINEs convencionales y a AINE inhibidores selectivos de la COX-2.

Método: Metaanálisis de 280 ensayos clínicos sobre AINEs comparados con placebo (124.513 participantes) y 474 ensayos de un AINE frente a otro (229.296 participantes). Variables resultado principales: eventos cardiovasculares mayores (ECVM) (IAM no mortal, ictus no mortal o muerte vascular) y mortalidad cardiovascular (MCV).

Resultado: Tanto los ECVM como la MCV aumentaron significativamente con coxibs y diclofenaco, no significativamente con ibuprofeno y no se incrementaron con naproxeno. Todos los AINEs duplicaron el riesgo de insuficiencia cardíaca y aumentaron significativamente el riesgo de complicaciones gastrointestinales altas en cuantía variable (RR coxibs 1,81; diclofenaco 1,89; ibuprofeno 3,97 y naproxeno 4,22).

Comentario: Los AINEs se utilizan ampliamente en el tratamiento del dolor crónico de la artrosis en muchas ocasiones durante largos periodos de tiempo (cuando no indefinidamente) y a las dosis máximas recomendadas. Con mucha frecuencia se trata pacientes mayores con enfermedades cardiovasculares o múltiples factores de riesgo cardiovascular tratados con AAS como antiagregante en los que no tenemos en cuenta el riesgo cardiovascular de los AINEs y su bloqueo de la acción antiagregante del AAS (excepto diclofenaco y coxibs). En estos pacientes debemos agotar las posibilidades de los analgésicos de primer escalón (paracetamol y metamizol) y de los AINEs tópicos (sobre todo diclofenaco tópico en artrosis de rodilla).

Conclusión: En caso de necesitar el uso de AINEs orales en pacientes con riesgo o enfermedad cardiovascular el de elección es el naproxeno a la dosis más baja y durante el período de tiempo más corto posible, salvo que el paciente este antiagregado con AAS, en cuyo caso emplearemos diclofenaco o coxibs a dosis bajas.

Referencia: Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. Lancet 2013; 382: 769-79

Pregunta: ¿Es eficaz la venlafaxina en el alivio de los síntomas vasomotores (SVM) en mujeres durante la perimenopausia o menopausia?

Respuesta: La venlafaxina de liberación prolongada a dosis bajas es un tratamiento efectivo para aliviar los SVM y carece de los efectos secundarios del estradiol a medio y largo plazo. Aunque el estradiol es ligeramente más eficaz, la diferencia es clínicamente poco relevante.

Objetivo: Determinar la eficacia y tolerabilidad de dosis bajas de 17β estradiol y venlafaxina, ambos por vía oral, en el alivio de los SVM.

Método: Ensayo clínico aleatorio doble ciego sobre 339 mujeres con una media de 8,1 sofocos/día: se asignaron 97 mujeres al grupo de 17β -estradiol (0,5 mg/d), 96 al de venlafaxina (75 mg/d) y 146 al grupo placebo durante 8 semanas.

Resultado: La frecuencia media de sofocos al día después de 8 semanas se redujo a 3,9 (IC 95% 2,9-4,9; reducción del 52,9%) en el grupo de estradiol; a 4,4 (IC 95% 3,5-5,3; reducción del 47,6%) en el grupo de venlafaxina y a 5,5 (IC 95% 4,7- 6,3 reducción del 28,6%) en el grupo placebo. Los resultados fueron consistentes para la gravedad de los sofocos y la interferencia en la calidad de vida. Ambos fármacos fueron bien tolerados.

Comentario: La guía de práctica clínica sobre menopausia de SEGO, SEMFYC y Centro Cochrane Iberoamericano refiere que el ejercicio físico, la pérdida de peso y evitar el consumo de tabaco podrían ser opciones beneficiosas en la prevención y tratamiento de los SVM y que la ingesta de bebidas frías y evitar comidas picantes, café, alcohol y situaciones de calor, podrían aliviarlos en algunas mujeres. Sin embargo, los estrógenos con o sin progestágenos son efectivos y continúan siendo el patrón oro en el tratamiento de los SVM intensos que afecten la calidad de vida, aunque debido a sus efectos secundarios a medio y largo plazo (tromboembolismo, riesgo cardiovascular, ACV, cáncer de mama, deterioro cognitivo, demencia, alteraciones de la vesícula biliar, cáncer de ovario y de endometrio) las diferentes agencias de evaluación de medicamentos recomiendan el tratamiento únicamente a corto plazo y a la dosis mínima eficaz y muchas mujeres rechazan el tratamiento por temor a sus efectos secundarios.

Conclusión: Si decidimos tratar con fármacos los sofocos intensos porque afecten a la calidad de vida de la mujer, la venlafaxina a dosis de 75 mg/d puede ser una alternativa válida en mujeres menopáusicas en las que los estrógenos estén contraindicados o su relación beneficio riesgo sea inadecuada.

Referencia: Low-Dose Estradiol and the Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor Venlafaxine for Vasomotor Symptoms: A Randomized Clinical Trial. Joffe H, Guthrie K, LaCroix A, et al. JAMA Intern Med 2014; 174(7): 1058-1066.

Pregunta: ¿Es útil el método Pilates para el dolor lumbar crónico?

Respuesta: El método Pilates en pacientes con dolor lumbar crónico disminuye el dolor y el uso de AINEs, mejora la función y otros aspectos relacionados con la calidad de vida (vitalidad) sin efectos perjudiciales.

Objetivo: Evaluar la efectividad del método Pilates en pacientes con dolor lumbar crónico inespecífico.

Método: Ensayo clínico aleatorio doble ciego en sesenta pacientes con diagnóstico de dolor lumbar crónico inespecífico. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a dos grupos: ambos grupos fueron tratados con AINEs. El grupo experimental (GE) se sometió además a tratamiento con el método Pilates y el grupo control (GC) no recibió ninguna otra intervención. Un evaluador ciego realizó todas las valoraciones al inicio del estudio y después de 45, 90 y 180 días para: dolor, la función (cuestionario de Roland Morris) calidad de vida (SF-36), satisfacción con el tratamiento (escala Likert), flexibilidad (test sit and reach) y el consumo de AINE.

Resultado: Se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor del GE respecto al dolor ($p < 0,001$), función ($p < 0,001$), la calidad de vida en los dominios: capacidad funcional ($p < 0,046$), dolor ($p < 0,010$) y vitalidad ($p < 0,029$) y en el consumo de AINEs a los 45, 90 y 180 días ($p < 0,010$).

Comentario: El método Pilates es un entrenamiento global basado en el control físico y mental, cuyos objetivos son fortalecer y estirar la musculatura y equilibrar y controlar los movimientos corporales durante la ejecución de los ejercicios, con especial hincapié en los músculos estabilizadores del tronco y en el control de la respiración. Ha adquirido una gran popularidad en nuestro país en la última década (aunque fue ideado por su autor hace ya un siglo) y no siempre es impartido por profesionales suficientemente capacitados. Algunos autores creen que los beneficios de este método en las lumbalgias se deben fundamentalmente al fortalecimiento de la faja abdominal, que se puede ejercitar también con otras técnicas.

Conclusión: El método Pilates es beneficioso en pacientes con lumbalgia crónica inespecífica siempre que los ejercicios sean adaptados al sujeto que los recibe y supervisados por profesionales suficientemente capacitados.

Referencia: Pilates improves pain, function and quality of life in patients with chronic low back pain: a randomized controlled trial. Natour J, Cazotti LD, Ribeiro LH, Baptista AS, Jones A. Clin Rehabil 2014;

Pregunta: ¿Son útiles las medias de compresión para prevenir la recurrencia de las úlceras venosas?

Respuesta: Las medias de compresión previenen la recurrencia pero son mal toleradas.

Objetivo: Evaluar los efectos de la compresión (medias, vendajes) en la prevención de la recurrencia de las úlceras venosas e identificar si existe evidencia para recomendar niveles particulares de compresión (alta, media o baja), tipos de compresión, o marcas de compresión para prevenir la recurrencia de úlceras después de la curación.

Método: Un grupo Cochrane seleccionó con criterios explícitos 4 ensayos clínicos aleatorios que evaluaron las vendas o medias de compresión para prevenir la recurrencia de las úlceras venosas en un total de 979 pacientes.

Resultado: Un ensayo en pacientes con úlceras venosas recientemente cicatrizadas (n=153) encontró que las medias de compresión redujeron la recurrencia a los seis meses (RR 0,46; IC95% 0,27-0,76) frente a no hacer nada.

Los resultados de un ensayo (n=338) mostraron que la recurrencia a los tres años es menor con las medias de compresión alta que con las de compresión media (RR 0,57 IC95% 0,39-0,81), mientras que en otro estudio (n=300) la diferencia a los 5 años no fue estadísticamente significativa (RR 0,82 IC95% 0,61-1,12).

El cuarto ensayo (n=166) no encontró diferencias entre dos marcas diferentes de medias de compresión media.

Las tasas de intolerancia de las pacientes a las medias de compresión fueron altas. No se identificaron estudios que valoren la eficacia de los vendajes en la prevención.

Comentario: La mayoría de las úlceras venosas cicatrizan con el uso de vendas o medias de compresión pero muchas recurren. Según los datos de esta revisión Cochrane actualizada en septiembre de 2014, en consonancia con lo recomendado por las guías clínicas, el uso continuado de medias de compresión es mejor que no hacerlo y, si se toleran, las medias de compresión fuerte son más eficaces que las de compresión media. No hay pruebas suficientes para ayudar a la selección de diferentes tipos, marcas o longitudes de las medias de compresión.

Conclusión: Si se toleran, se debería recomendar el uso continuado de medias de compresión fuerte en los pacientes que han cicatrizado una úlcera venosa, y en caso de no ser bien toleradas deberíamos insistir con la medias de compresión normal.

Referencia: Nelson EA, Bell-Syer SEM. Compression for preventing recurrence of venous ulcers. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 9. Art. No.: CD002303.

Pregunta: ¿Reducen los IECAs la mortalidad en el tratamiento de la hipertensión leve en diabéticos tipo II (DM2)?

Respuesta: Los IECAs y en concreto la asociación de perindopril e indapamida ha demostrado reducir la mortalidad general y cardiovascular en DM2.

Objetivo: Analizar la reducción de la mortalidad a los 6 años de terminar el estudio ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation)

Método: En el estudio ADVANCE (un ensayo clínico publicado en 2008), 11.140 pacientes de 55 años o más, con DM2 y al menos un factor de riesgo cardiovascular fueron asignados a cuatro grupos: control estándar de glucemia, control intensivo de glucemia ($HbA1c < 6.5\%$), tratamiento con perindopril e indapamida a dosis fijas o placebo. En el artículo que comentamos, se hizo un seguimiento de los pacientes a los 6 años de finalizar el estudio ADVANCE analizando la mortalidad por cualquier causa y los eventos cardiovasculares mayores. Las características de los pacientes al inicio del seguimiento fueron: edad 66 años, tiempo desde el diagnóstico de DM2 de 8 años, TA 144/80 y HbA1c 7,5.

Resultado: El descenso del riesgo de muerte por cualquier causa y de origen cardiovascular en el grupo que recibió tratamiento hipotensor, que ya se había observado en el estudio ADVANCE, persistió, aunque atenuado (RR 0,91 en la mortalidad total y 0.86 en el ADVANCE; 0.81 para la cardiovascular y 0.82 en el ADVANCE). No se encontraron diferencias en los objetivos del estudio entre los grupos de tratamiento hipoglucémico. Tampoco hubo diferencias según el grado de control de la DM en el daño macrovascular. Sí se encontró una mejoría del objetivo combinado de daño macro y microvascular del 10% en los diabéticos sometidos a control estricto, debido fundamentalmente a reducción de la nefropatía (21%).

Comentario: Tras el seguimiento se observó efecto beneficioso en la mortalidad sólo en los pacientes tratados con los hipotensores. Seis años después persiste el efecto positivo del descenso de la TA y continúa sin existir diferencias entre los regímenes de tratamiento de la DM. Debe señalarse que los niveles de TA y glucemia se igualaron en todos los grupos del ensayo a los 6 meses de terminar éste.

Conclusión: Los DM2 con HTA leve se benefician de la combinación de perindopril e indapamida, pero el control estricto de la glucemia ($HbA1c < 6.5\%$) no presenta ventajas respecto a un control más laxo en pacientes mayores de 55 años. Hay que recordar que la práctica totalidad de las guías de práctica clínica, incluyendo una revisión Cochrane 2013, recomiendan en diabéticos los mismos objetivos de control de TA que en población no diabética, es decir, 140/90, salvo que tengan proteinuria (130/80).

Referencia: Zoungas S, Chalmers J, Neal B et al et al. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. N Eng J Med. Published Online: September 19, 2014 (DOI: 10.1056/NEJMoa1407963)

Pregunta: ¿Tiene algún beneficio el tratamiento con N-acetil-cisteína (NAC) en los pacientes diagnosticados de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)?

Respuesta: El tratamiento con NAC a altas dosis (600 mg/12 h) redujo el número de exacerbaciones y prolongó el tiempo hasta la primera en la EPOC de alto riesgo.

Objetivo: Comparar el efecto de dosis altas de NAC (600 mg/12 h, un año) entre pacientes chinos con EPOC de alto y bajo riesgo (alto riesgo: al menos 2 exacerbaciones al año, FEV1<50% o ambas)

Método: Pacientes diagnosticados de EPOC estable fueron aleatorizados para recibir 600 mg/12 h de NAC o placebo añadidos a su tratamiento habitual. Fueron revisados cada 16 semanas durante un año. Se valoraron las exacerbaciones según los criterios GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) y el tiempo hasta la primera exacerbación.

Resultado: De los 120 pacientes con EPOC estudiados 108 completaron el estudio (NAC, 52; placebo, 56). En los 89 pacientes considerados de alto riesgo, el tratamiento con NAC disminuyó el número de exacerbaciones (0.85 vs 1.59 [p=0.019] y 1.08 vs 2.22 [p=0.04] a los 8 y 12 meses, respectivamente), prolongó el tiempo hasta la primera exacerbación (p=0.02) y aumentó la probabilidad de permanecer un año sin exacerbaciones (51.3% vs 24.4%, p=0.013).

Comentario: La NAC es un mucolítico oral al que se le atribuyen propiedades antioxidantes y antiinflamatorias. Su uso en la EPOC es controvertido. El presente estudio demuestra que a altas dosis y en pacientes seleccionados [EPOC con alto riesgo de exacerbaciones, fenotipo reagudizador según las guías GOLD y gesEPOC (guía española de la EPOC)] la NAC a altas dosis disminuye el número de exacerbaciones y aumenta el periodo entre éstas. Los pacientes con fenotipo reagudizador presentarían un balance oxidativo positivo que podría relacionarse con el incremento del riesgo de exacerbaciones. La NAC mejoraría este balance oxidativo y, dado que la disminución del número de exacerbaciones mejora el pronóstico de la EPOC, su reducción con NAC es un dato positivo. Son necesarios más estudios para valorar la utilidad de NAC en los diversos fenotipos, si existe sinergia con otros fármacos antiinflamatorios usados en la enfermedad y la seguridad a largo plazo de las dosis altas del mucolítico.

Conclusión: El tratamiento con NAC a dosis altas (1200 mg/día) presenta un efecto favorable en pacientes con EPOC con alto riesgo de reagudizaciones.

Referencia: Benefits of high-dose N-Acetylcysteine to exacerbation-prone patients with COPD. Nam Tse H, Raiteri L, Ying Wong K et al. CHEST 2014; 146(3):611- 623.

Pregunta: ¿El uso de antidepresivos durante el embarazo se asocia con mayor riesgo de malformaciones cardíacas congénitas?

Respuesta: No existe un aumento sustancial del riesgo atribuible al uso de antidepresivos durante el primer trimestre.

Objetivo: Comparar el riesgo de malformaciones cardíacas mayores de los bebés de madres deprimidas que fueron tratadas con antidepresivos durante el primer trimestre con el de aquellos de madres que no tomaron antidepresivos.

Método: Estudio de cohortes anidado usando la base de datos Medicaid que incluyó a 949.504 mujeres embarazadas. Se ajustó por la gravedad de la depresión y otros posibles factores de confusión.

Resultado: Después de ajustar por factores de confusión, no hubo diferencia significativa en el riesgo de malformaciones cardíacas congénitas entre los niños expuestos frente a los no expuestos (RR 1.06 IC95% 0,93-1,22). No se encontró asociación significativa entre el uso de paroxetina y la obstrucción al tracto de salida del ventrículo derecho (RR 1,07 IC95% 0,59-1,93) o entre el uso de sertralina y la comunicación interventricular (RR 1,04 IC95% 0,76-1,41). En otros tantos análisis se examinó la exposición específica a fluoxetina, paroxetina, sertralina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina-norepinefrina, tricíclicos, y bupropión y ninguno de ellos se asoció con un mayor riesgo de defectos cardíacos

Comentario: Existen dudas sobre la posible asociación entre el uso de IRSS y otros antidepresivos durante el embarazo con un mayor riesgo de defectos cardíacos congénitos. En particular, entre el uso de la paroxetina y la obstrucción del tracto de salida del ventrículo derecho y entre el uso de la sertralina y la comunicación interventricular.

Conclusión: Este estudio demuestra que no existe tal asociación. De hecho la paroxetina y la fluoxetina están dentro de la categoría B (no hay descritos riesgos en humanos, se acepta su uso durante el embarazo) de la FDA.

Referencia: Antidepressant use in pregnancy and the risk of cardiac defects. Huybrechts KF, Palmsten K, Avorn J, Cohen LS, Holmes LB, Franklin JM, Mogun H, Levin R, Kowal M, Setoguchi S, Hernández-Díaz S. N Engl J Med 2014; 370: 2397-2407.

Comité de Redacción:

- Coordinador: Fernando Salcedo Aguilar
- Revisores: Carlos Almendro Padilla, Alfredo Cabrejas Sánchez, Luis Miguel Cano Martín, Cristina Herraiz Serrano, Alfonso Ruiz-Poveda García-Rojo.

Los miembros del Comité de Redacción declaran no poseer conflicto de intereses alguno.