



Nº 3. Abril 2015

**Pregunta:** ¿El beneficio de la actividad física es independiente del peso del paciente?

**Respuesta:** sí, los beneficios de la AF se extienden a todas las categorías de IMC y son más evidentes en las personas sedentarias.

**Objetivo:** evaluar si la adiposidad general y abdominal modifica la relación entre actividad física (AF) y mortalidad por todas las causas y estimar la fracción atribuible poblacional y los años de vida ganados.

**Método:** estudio de cohortes en 334.161 hombres y mujeres europeos con un tiempo medio de seguimiento de 12,4 años. Se midieron altura, peso y circunferencia de cintura (CC) y la actividad física mediante un cuestionario validado. Se evaluaron las asociaciones respectivas entre AF, IMC y CC ajustando por sexo, nivel educativo, consumo de tabaco y alcohol mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox

**Resultado:** la mortalidad por todas las causas fue entre un 16 y un 30% menor en individuos moderadamente activos frente a inactivos para todas las categorías de IMC y CC. Evitar la inactividad podría reducir teóricamente la mortalidad por cualquier causa un 7,35% (IC95% 5,88-8,83%) mientras que evitar la obesidad se traduciría en una reducción del 3,66% (IC95% 2,30-5,01%). La realización de AF produjo mayores reducciones en la mortalidad en los grupos que inicialmente eran más sedentarios independientemente de los niveles de adiposidad general y abdominal.

**Comentario:** aunque ya conocíamos los múltiples beneficios de la AF, este gran estudio europeo cuantifica la importancia del ejercicio físico en una “variable dura” como es la mortalidad por todas las causas, hace independiente su efecto de la pérdida de peso y establece su fracción atribuible en más del doble que la de la obesidad. Aunque las intervenciones en AP deben ser siempre multifactoriales, parece que deberíamos prestar mucha mayor atención a la prescripción de ejercicio físico de lo que lo hacemos en la actualidad, poniendo especial énfasis en los pacientes sedentarios.

**Conclusiones:** 1) los beneficios de la AF son evidentes tanto para individuos obesos como con sobrepeso y normopeso 2) pequeños aumentos de AF en personas inactivas pueden disminuir de manera importante la mortalidad global. Aunque parezca una obviedad, cualquier AF, por pequeña que sea, es mejor que no hacer nada. La prescripción de AF debería ocupar un lugar prominente en las consultas de AP prestando especial atención a los pacientes sedentarios.

**Referencia:** Ekelund U, Ward HA, Norat T y cols. Physical activity and all-cause mortality across levels of overall and abdominal adiposity in European men and women: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study (EPIC). Am J Clin Nutr 2015 doi: 10.3945/ajcn.114.100065

**Pregunta:** ¿La dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva o frutos secos reduce la morbimortalidad cardiovascular?

**Respuesta:** sí, la dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva o frutos secos reduce la incidencia de eventos cardiovasculares mayores en pacientes de alto riesgo cardiovascular.

**Objetivo:** evaluar la eficacia de la dieta mediterránea (DM) suplementada con aceite de oliva o frutos secos en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular.

**Método:** ensayo clínico aleatorio y multicéntrico sobre 7447 pacientes españoles de entre 55 y 80 años con alto riesgo cardiovascular pero sin enfermedad cardiovascular. Los pacientes se asignaron aleatoriamente a una de estas tres dietas: DM suplementada con aceite de oliva virgen extra, DM suplementada con frutos secos o dieta control baja en grasas. Todos los participantes recibieron trimestralmente sesiones de educación individual y grupal, y dependiendo del grupo asignado suministro libre de aceite de oliva virgen extra, frutos secos variados o regalos no alimentarios. La variable resultado principal fue la incidencia de eventos cardiovasculares mayores (ECM): infarto de miocardio, ictus o muerte de causa cardiovascular. En base a los resultados de un análisis intermedio, el ensayo se detuvo después de una mediana de seguimiento de 4,8 años.

**Resultado:** los dos grupos de DM tuvieron buena adherencia según el consumo autoreferido y el análisis de biomarcadores. 288 pacientes tuvieron un ECM. En los dos grupos de DM se produjo una reducción del 30% de ECM: el riesgo relativo ajustado fue 0,70 (IC 95% 0,54-0,92) para el grupo suplementado con aceite de oliva (96 ECM) y 0,72 (IC 95% 0,54-0,96) para el grupo suplementado con frutos secos (83 ECM) frente al grupo control (109 ECM). No hubo efectos secundarios relacionados con la dieta.

**Comentario:** la DM se caracteriza por uso de aceite de oliva; alto consumo de alimentos de origen vegetal (frutas, verduras, legumbres, cereales, frutos secos y semillas); consumo moderado de pescado, marisco, productos lácteos fermentados (yogur y queso), aves de corral y huevos, y bajo consumo de carnes rojas y procesadas, y también de dulces junto con ingesta frecuente pero moderada de vino (especialmente tinto) con las comidas. En posteriores subanálisis de este estudio, se ha comprobado que los efectos beneficiosos se extienden también a la enfermedad arterial periférica (reducción del RR > 50%), fibrilación auricular y deterioro cognitivo.

**Conclusión:** entre las personas con alto riesgo cardiovascular (prevención primaria) debemos reforzar el consejo dietético basado en la dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva o frutos secos.

**Referencia:** Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J and PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. N Engl J Med 2014; 368(14): 1279-90.

**Pregunta:** ¿Los suplementos dietéticos de soja aumentan el riesgo de progresión a hipotiroidismo clínico en pacientes con hipotiroidismo subclínico?

**Respuesta:** sí, multiplican por tres el riesgo de progresión a hipotiroidismo clínico, sobre todo en mujeres.

**Objetivo:** evaluar el efecto de suplementos de 2 y 16 mg de fitoestrógenos de soja sobre la función tiroidea y los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con hipotiroidismo subclínico.

**Método:** ensayo clínico aleatorizado, cruzado y doble ciego en el ámbito de AP en el que 60 pacientes (8 hombres y 52 mujeres) con hipotiroidismo subclínico se asignaron al azar al grupo de 2 mg (representativo de dieta occidental) o 16 mg (representativo de dieta vegetariana), durante 8 semanas con cruce de 8 semanas después de un periodo de lavado.

**Resultado:** 6 mujeres que tomaron 16 mg de fitoestrógeno progresaron a hipotiroidismo clínico y ningún paciente del grupo de 2 mg lo hizo (RR 3.6 IC95% 1.9-6.2). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas con una  $p < 0,01$  entre la media de las diferencias entre ambos grupos siempre a favor del grupo de 16mg en la PAS, PAD, resistencia a la insulina medida por el índice HOMA y proteína C reactiva. No se observaron cambios en el peso, IMC ni en el perfil lipídico.

**Comentario:** los supuestos beneficios de la soja a diversos niveles (cardiovascular, prevención de cáncer de mama y próstata, osteoporosis, alivio de los sofocos en la menopausia) han extendido el uso de suplementos de soja. Sin embargo, los fitoestrogenos de la soja pueden alterar la función tiroidea inhibiendo la enzima peroxidasa tiroidea necesaria en la síntesis de  $T_3$  y  $T_4$ . Esto es particularmente importante en el hipotiroidismo subclínico, cuya prevalencia en mujeres mayores de 60 años puede llegar al 20%, y sobre todo en embarazadas, por los posibles efectos deletéreos de esta patología en la mujer y el feto. El consumo medio de fitoestrógenos en la dieta occidental es de 2 mg/día, mientras que los vegetarianos consumen una media de 16 mg/día. Los suplementos de soja que se comercializan para el tratamiento de los síntomas vasomotores de la menopausia contienen dosis muy superiores (30-80 mg de isoflavonas y 60 mg de genisteína).

**Conclusión:** en pacientes con hipotiroidismo subclínico los suplementos dietéticos de soja multiplican por tres el riesgo de progresar a hipotiroidismo clínico, aunque reducen la resistencia a la insulina, la proteína C reactiva y la tensión arterial. En estos pacientes debemos desaconsejar la dieta vegetariana o los suplementos de soja, y si persisten en esos hábitos debemos monitorizar estrechamente la función tiroidea para diagnosticar y tratar precozmente un posible hipotiroidismo clínico.

**Referencia:** The effect of soy phytoestrogen supplementation on thyroid status and cardiovascular risk markers in patients with subclinical hypothyroidism: a randomized, double-blind, crossover study. Thozhukat S, Manuchehri AM, Thatcher NJ and cols. J Clin Endocrinol Metab 2011, 96(5):1442-1449.

**Pregunta:** ¿Es seguro administrar cotrimoxazol en pacientes mayores de 65 años que están en tratamiento con IECA o ARA?

**Respuesta:** el tratamiento concomitante de cotrimoxazol con IECA o ARA puede aumentar las muertes súbitas en ancianos.

**Objetivo:** analizar si la asociación de cotrimoxazol con un IECA o ARA se asocia con muerte súbita.

**Método:** estudio de casos y controles anidados de base poblacional entre abril 1994 y enero 2012. Entre los residentes de Ontario mayores de 65 años tratados con un IECA o ARA, se consideraron casos los que murieron repentinamente poco después de recibir una receta de uno de los siguientes antibióticos: cotrimoxazol, amoxicilina, ciprofloxacino, norfloxacino, o nitrofurantoína. Cada caso se emparejó con un máximo de cuatro controles por edad, sexo, enfermedad renal crónica y diabetes. Se calculó la OR de muerte súbita para cada antibiótico comparado con amoxicilina ajustando por predictores de muerte súbita.

**Resultado:** de 39.879 muertes súbitas, 1.027 ocurrieron dentro de los siete días de la exposición a un antibiótico y se emparejaron con 3.733 controles. Comparado con amoxicilina, cotrimoxazol se asoció con mayor riesgo de muerte súbita (OR ajustada 1,38 IC95% 1,09-1,76). El riesgo fue ligeramente superior a los 14 días (OR ajustada 1,54 IC95% 1,29-1,84), lo que representa aproximadamente tres muertes súbitas en los 14 días siguientes a la prescripción de 1.000 recetas de cotrimoxazol. Ciprofloxacino (una causa conocida de prolongación del intervalo QT) también se asoció con mayor riesgo de muerte súbita (OR ajustada 1,29 IC95% 1,03-1,62), pero no se observó con nitrofurantoína o norfloxacino.

**Comentario:** IECA y ARA se prescriben con frecuencia en personas mayores para el tratamiento de varios procesos (HTA, insuficiencia cardiaca, cardiopatía isquémica, proteinuria o enfermedad renal crónica). Con estos fármacos se produce hiperpotasemia en el 10% de los pacientes tratados. El cotrimoxazol también puede producir hiperpotasemia hasta en el 6% de los pacientes porque el trimetropin bloquea los canales del sodio en la nefrona distal y disminuye la eliminación renal de potasio.

**Conclusión:** en los pacientes mayores que reciben IECA o ARA, cotrimoxazol se asocia con un mayor riesgo de muerte súbita, probablemente por hiperpotasemia grave no conocida; por lo que debemos elegir otro antibiótico cuando sea posible.

**Referencia:** Fralick M, Macdonald EM, Gomes T and cols. Co-trimoxazole and sudden death in patients receiving inhibitors of renin-angiotensin system: population based study. BMJ 2014; 349:g6196 doi: 10.1136/bmj.g6196

**Pregunta:** ¿Es útil la silodosina en la expulsión de los cálculos renales?

**Respuesta:** la silodosina puede aumentar la tasa de expulsión en los pacientes con cálculos ureterales distales, pero no en pacientes con cálculos en la porción media o proximal del uréter.

**Objetivo:** evaluar la eficacia de silodosina en pacientes con cálculos ureterales.

**Método:** ensayo clínico aleatorio sobre 239 pacientes con un cálculo ureteral unilateral de 4-10 mm. Los pacientes se aleatorizaon para recibir 8 mg silodosina o placebo durante un máximo de 4 semanas. La variable resultado principal fue la expulsión del cálculo espontáneamente, que se analizó mediante regresión logística. Las variables secundarias incluyeron tiempo para el paso de la piedra, visitas a urgencias, ingresos hospitalarios, uso de analgésicos y la incidencia y gravedad del dolor.

**Resultado:** no se observaron diferencias significativas entre los grupos de silodosina y placebo en la tasa de expulsión de todos los cálculos (52% y 44% respectivamente  $p=0,2$ ). Sin embargo, silodosina logró una tasa significativamente mayor de expulsión de cálculos en uréter distal que placebo (69% y 46% respectivamente  $p=0,01$ ). No se observaron diferencias significativas en las visitas a urgencias, hospitalización, o el uso de analgésicos. Los efectos secundarios más frecuentes en el grupo de silodosina que en el placebo fueron: eyaculación retrógrada (9,2%), náuseas (7,6%), mareo (6,7%), cefalea (3,4%) y congestión nasal (2,5%), aunque la mayoría se consideraron leves. Seis pacientes abandonaron el tratamiento por efectos secundarios (3,3% en el grupo de silodosina y 1,7% en el grupo placebo).

**Comentario:** tanto la asociación americana de Urología como la europea recomiendan los  $\alpha$ -bloqueantes como terapia médica expulsiva en la litiasis ureteral. El uréter distal es la zona con mayor concentración de receptores adrenérgicos. Silodosina es un  $\alpha$ -bloqueante selectivo que relaja el músculo liso ureteral y por tanto tendría un efecto espasmolítico que facilitaría la expulsión de los cálculos. Aunque en general son bien tolerados, debemos prevenir a los pacientes tratados con  $\alpha$ -bloqueantes, ya sea por litiasis ureteral o por hipertrofia benigna de próstata, de la posibilidad de eyaculación retrógrada que se manifiesta como orina turbia después del orgasmo o escasa o nula expulsión de semen durante la eyaculación en 1 de cada 10 pacientes. Los  $\alpha$ -bloqueantes se deben retirar 1-2 semanas antes de la cirugía de cataratas, aunque se desconoce si esta medida y el tiempo establecido son adecuados para prevenir la aparición del síndrome del iris flácido intraoperatorio.

**Conclusión:** la silodosina fue eficaz en la expulsión de los cálculos ureterales distales (no así en los del tercio medio o proximal) y bien tolerada.

**Referencia:** Sur RL, Shore N, L'Esperance J, Knudsen B, Gupta M, Olsen S, Shah O. Silodosin to facilitate passage of ureteral stones: a multi-institutional, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. Eur Urol 2014 Nov doi: 10.1016/j.eururo.2014.10.049

**Pregunta:** ¿El cigarrillo electrónico es más eficaz en la deshabituación tabáquica que los parches de nicotina?

**Respuesta:** no, la eficacia es similar.

**Objetivo:** evaluar si los cigarrillos electrónicos (CE) son más eficaces que los parches de nicotina para mantener la abstinencia en fumadores.

**Método:** ECA controlado y pragmático que incluyó 657 individuos neozelandeses  $\geq 18$  años fumadores que deseaban dejar de fumar. Se distribuyeron aleatoriamente en tres grupos con una proporción 4:4:1 para recibir CE con 16 mg de nicotina, 1 parche de nicotina de 21 mg al día o CE de placebo (sin nicotina) desde una semana antes de dejar de fumar hasta la duodécima después del "día D". El objetivo primario se verificó a los 6 meses midiendo el monóxido de carbono exhalado ( $<10$  ppm).

**Resultado:** a los 6 meses la abstinencia fue del 7,3%, 5,8% y 4,1% en cada uno de los grupos (CE de nicotina, parches de nicotina y CE placebo, respectivamente). La diferencia de riesgos del CE de nicotina frente al parche fue de 1,51 (IC95% -2,49 a 5,51) y de CE de nicotina frente a CE placebo fue de 3,16 (IC95% -2,29 a 8,61). La abstinencia conseguida fue menor de la esperada, restando poder estadístico por lo que no se encontraron diferencias significativas ni en eficacia ni en efectos adversos.

**Comentario:** CE de nicotina no fue más eficaz que los parches de nicotina y CE de placebo. Aunque puede sugerirse que hay una mayor aceptación entre la población fumadora del CE con respecto a otras terapias sustitutivas, al simular la conducta y dimensión sensorial del acto de fumar, no se conocen sus posibles efectos adversos a largo plazo ( $> 6$  meses). El Grupo de Abordaje del Tabaquismo de la semFYC se ha posicionado totalmente en contra del uso de este tipo de dispositivos, tanto como alternativa al cigarrillo convencional como en su utilización como método para dejar de fumar, con tres argumentos: 1) la cantidad de nicotina que es liberada en cada inhalación es muy variable; en algunos cartuchos la cantidad de nicotina es superior a la de un paquete y además de perpetuar la adicción sabemos que la nicotina incrementa el riesgo de IAM y ACV 2) se han identificado partículas tóxicas (dietilenglicol, glicerina, N-nitrosaminas, metales pesados y otras) en suspensión en el fluido de los cartuchos y en el vapor liberado que son nocivas para la salud 3) puede reinstaurar el hábito de fumar en los exfumadores y ser una nueva puerta de entrada al consumo de tabaco por los jóvenes. Además la OMS ha prohibido expresamente a los fabricantes que anuncien este producto como una forma de tratamiento del tabaquismo.

**Conclusión:** la eficacia del CE no es mayor que la de otros tratamientos sustitutivos. Por tanto, debemos seguir las recomendaciones de la OMS y la mayoría de las sociedades científicas evitando recomendar su uso, ya sea tanto como alternativa al cigarro convencional como en la abstinencia.

**Referencia:** Bullen C, Howe C, Laugesen M, McRobbie H, Parag H, Williman J, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial. Lancet 2013; 382:1629-37.

**Pregunta:** ¿Debemos cambiar la estrategia preventiva en la tos ferina?

**Respuesta:** sí, debemos aconsejar la vacunación de la mujer embarazada, la “estrategia del nido”, la revacunación de adolescentes, adultos y profesionales sanitarios.

**Objetivo:** Proponer nuevas estrategias vacunales ante el aumento de casos en España.

**Método:** Documento de consenso avalado por Asociación Española de Pediatría, Asociación Española de Vacunología, Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, Sociedad Española de Infectología Pediátrica, Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene, Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia, Sociedad Española de Quimioterapia: Infección y Vacunas.

**Resultado:** en España, a pesar de una infradeclaración que se estima en el 36,4%, se ha producido un marcado aumento del número de casos desde 2010 con una letalidad de hasta 1,41% en menores de 1 año, donde se producen el 40% de los casos (datos del Centro Nacional de Epidemiología), con un destacado papel de los contactos familiares adultos como fuente de infección de los niños.

Según el objetivo se proponen las siguientes estrategias de vacunación, todas ellas complementarias:

- 1) protección del lactante: vacunación de la embarazada en el tercer trimestre + estrategia del nido (vacunación de todos los familiares convivientes con el recién nacido como mínimo 15 días antes del parto) + vacunación a los cuidadores de guardería
- 2) disminuir incidencia en toda la población: revacunación del adolescente a los 11-12 años y del adulto cada 10 años cambiando la vacuna dT por dTpa con un coste adicional pequeño.
- 3) reducir la transmisión nosocomial: vacunación de todo el personal sanitario dando prioridad al personal de servicios pediátricos y de obstetricia.

**Comentario:** la tos ferina es una enfermedad muy contagiosa, con tasas de ataque de hasta el 80-90% en convivientes susceptibles. Ni la inmunidad natural ni la conferida por la vacunación ofrecen una protección duradera. En lactantes menores de 3 meses puede ser un cuadro grave e incluso mortal. Cerca de tres cuartas partes de los niños menores de 6 meses requieren hospitalización. Varias comunidades autónomas (no la nuestra) y muchos países industrializados ya han adoptado total o parcialmente las estrategias que se mencionan. Nombres comerciales dTpa Boostrix® y Triaxis®

**Conclusión:** dada la magnitud del problema, debemos asumir estas nuevas recomendaciones e informar a los pacientes en la consulta aunque por el momento no estén contempladas en el calendario vacunal oficial de Castilla la Mancha.

**Referencia:** Campins M, et al. Tos ferina en España. Situación epidemiológica y estrategias de prevención y control. Recomendaciones del Grupo de Trabajo de Tos ferina. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2012.12.011>

**Pregunta:** ¿La terapia combinada o alterna de paracetamol e ibuprofeno en niños con fiebre son más eficaces que la monoterapia?

**Respuesta:** sí, son más eficaces en la reducción de la temperatura aunque sin evidencias concluyentes en la mejoría del malestar del niño.

**Objetivo:** evaluar la eficacia y efectos secundarios del uso simultáneo o consecutivo de paracetamol e ibuprofeno en comparación con la monoterapia para tratar la fiebre en niños.

**Método:** metanálisis realizado en septiembre de 2013 de 6 ensayos clínicos aleatorios y controlados incluyendo 915 pacientes comparando: terapia combinada vs monoterapia, terapia alterna vs monoterapia y terapia combinada vs terapia alterna.

**Resultado:** la terapia combinada reduce la T<sup>a</sup> en la 1<sup>a</sup> y 4<sup>a</sup> horas después de la administración en mayor medida que la monoterapia (diferencia de T<sup>a</sup> media 1<sup>a</sup> hora – 0,27°C IC95% -0,45 a -0,08; diferencia de T<sup>a</sup> media 4<sup>a</sup> hora – 0,70°C IC95% -1,05 a -0,35). Así mismo menor proporción de niños permanecen febriles 4 horas después del tratamiento (RR=0,08 IC95% 0,02-0,42).

Sólo un ensayo evaluó una medida de malestar niño (fiebre asociada a síntomas a las 24 horas y 48 horas) sin encontrar diferencias entre la terapia combinada y la monoterapia.

La terapia alternante disminuye la T<sup>a</sup> en la 1<sup>a</sup> hora después de la administración de la 2<sup>a</sup> dosis en mayor medida que la monoterapia (diferencia de T<sup>a</sup> media 1<sup>a</sup> hora – 0,60°C IC95% -0,94 a -0,26) y también menor proporción de niños permanecen febriles 3 horas después de la administración (RR=0,25 IC95% 0,11-0,55). Sólo un ensayo evaluó el malestar del niño con puntuaciones de dolor a las 24, 48 y 72 horas), encontrando puntuaciones menores con la alternancia de la terapia.

Un pequeño ensayo comparó la terapia combinada con la terapia alterna sin encontrar diferencias significativas en la temperatura media, o el número de niños febriles a las 1,4 y 6 horas.

No hubo efectos secundarios serios atribuibles a la medicación en ningún ensayo.

**Conclusión:** tanto la terapia combinada como la alterna son más eficaces en la reducción de la temperatura que la monoterapia, pero la evidencia de mejoras en el malestar del niño no es concluyente. No hay pruebas de que una de las dos terapias sea superior a la otra.

**Referencia:** Wong T, Stang AS, Ganshorn H, Hartling L, Maconochie IK, Thomsen AM, Johnson DW. Combined and alternating paracetamol and ibuprofen therapy for febrile children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 10. Art. No.: CD009572. DOI: 10.1002/14651858.CD009572.pub2.

**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.