

Pregunta: ¿Es efectiva la metformina en la prevención de la diabetes tipo 2 (DM2) en todos los pacientes con prediabetes?

Respuesta: Los cambios de estilo de vida son más efectivos que metformina (MET) en la prevención de DM2, limitándose los beneficios de la MET a los pacientes con riesgo más alto.

Objetivo: Comparar la reducción de incidencia de DM2 entre metformina y cambios del estilo de vida en pacientes en riesgo (sobrepeso y prediabetes) y su eficacia en función del nivel de riesgo basal.

Método: Reanálisis del Diabetes Prevention Program (DPP), estudio en 24 clínicas de EEUU entre 1996-99 en 3.234 personas. Se aplicó un modelo de regresión aleatoria de predicción del riesgo de DM2 con 17 factores de riesgo basales en 3081 pacientes con sobrepeso y glucemia basal alterada. Se compararon tres grupos: 1- estilos de vida: entrenamiento intensivo (16 sesiones con entrenador personal), modificación de dieta y aumento de actividad física (150 min semana) con el objetivo de reducir el peso en un 7%. 2- MET 850 mg/12 horas y consejos habituales en la modificación de los estilos de vida. 3- placebo y consejos habituales como el grupo anterior.

Resultado: A los 2,8 años de seguimiento el 21% progresó a DM2. La modificación de estilos de vida redujo la incidencia de DM2 en un 58% (IC95% 47- 66%) y la MET en un 31% (IC95% 17- 43%) ambos en relación con placebo. En los dos grupos (MET y modificación de estilos de vida) la pérdida de peso resultó ser el mayor predictor de reducción de la incidencia de DM2. Aunque en el grupo de estilos de vida la reducción absoluta de riesgo fue 6 veces mayor en el cuartil superior de riesgo basal (28,3%) que en el cuartil inferior (4,9%), éstos pacientes también tuvieron un beneficio sustancial. Sin embargo los beneficios de la metformina se limitaron prácticamente al cuartil superior de riesgo (21,4%) sin observar beneficios en el cuartil de riesgo inferior.

Comentario: La American Diabetes Association recomienda la modificación de estilos de vida o la MET en la prevención de la DM2 en individuos en alto riesgo de padecerla. Sin embargo, no todos los individuos responden igual a estas medidas. Este estudio estratifica el riesgo de DM2 para identificar las personas con mayor o menor beneficio de las intervenciones para prevenirla.

Conclusiones: Mientras que las intervenciones sobre estilos de vida deberíamos implementarlas en todos los pacientes con prediabetes, la metformina sólo deberíamos prescribirla en los pacientes con más alto riesgo de padecer DM2. La aplicación de una escala de riesgo de padecer DM2 (como el test FINDRISK) además de detectar a pacientes en riesgo (> de 14), nos permitiría cuantificar el riesgo y restringir la metformina a los de puntuaciones más altas para evitar la sobreprescripción de MET.

Referencia: Sussman JB, Kent DM, Nelson JP et al. Improving diabetes prevention with benefit based tailored treatment: risk based reanalysis of Diabetes Prevention Program. BMJ 2015 Feb 19; 350:h454. doi: 10.1136/bmj.h454.

Pregunta: ¿Mejora el paracetamol la lumbalgia o el dolor de la artrosis de cadera o rodillas?

Respuesta: El beneficio del tratamiento es clínicamente poco relevante en la artrosis de cadera o rodillas e inexistente en la lumbalgia.

Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad del paracetamol (PA) en el dolor de espalda y en el asociado a las artrosis de cadera y la rodilla.

Método: Revisión sistemática y metanálisis de ensayos clínicos aleatorizados y controlados de PA frente a placebo en el dolor de columna cervical y lumbar y el de artrosis de cadera o rodilla. Se analizaron dolor, discapacidad (ambos en una escala de 0 a 100) y calidad de vida. Los efectos adversos, la adherencia al tratamiento y el uso de medicación de rescate fueron objetivos secundarios.

Resultado: Se incluyeron 13 ECA controlados (5498 pacientes). En el dolor lumbar, PA no fue efectivo para reducir la intensidad del dolor (diferencia -0,5 IC95% -2,9 a 1,9), la discapacidad (0,4 IC95% -1,7 a 2,5) o la mejoría de la calidad de vida (0,4 IC95% -0,9 a 1,7). En la artrosis de rodilla y de cadera, PA aportó mejoría significativa pero clínicamente poco relevante en el dolor (-3,7 IC95% -5,5 a -1,9) y la discapacidad (-2,9 IC95% -4,9 a -0,9). No se encontraron diferencias en la aparición de efectos adversos, incluidos los graves, ni en el número de abandonos. Tampoco se encontraron en la adherencia al tratamiento ni en el uso de medicación de rescate. Los grupos expuestos a paracetamol mostraron un riesgo cuatro veces superior de presentar resultados anormales en la bioquímica hepática (3,8 IC95% 1,9 a 7,4), pero la importancia clínica de este hallazgo no está clara.

Comentario: Los resultados de este metanálisis deben valorarse con precaución, dada la gran variabilidad existente en el grado de respuesta a los analgésicos y las limitaciones inherentes a este tipo de análisis. Existe un grupo de pacientes con buena respuesta a PA, y en ellos debe ser el fármaco de primera línea, como recomiendan las guías clínicas. Si no hay respuesta, hay que retirarlo pues los riesgos potenciales exceden a los beneficios. En el caso de la lumbalgia, especialmente si es severa, dada la heterogeneidad de su etiología deben considerarse otras opciones en la analgesia, como los AINEs, opioides, fisioterapia e incluso corticoides. Las alteraciones de la bioquímica hepática asociadas a PA raramente se asocian a lesiones severas, salvo que se incremente la dosis por no encontrar efecto, lo que debe evitarse.

Conclusión: PA sigue siendo el analgésico de primera línea en la artrosis. En la lumbalgia parece ser menos efectivo, por lo que se considerarán otras opciones. Aunque PA puede alterar la bioquímica hepática, el riesgo de lesión severa a las dosis habituales es muy raro.

Referencia: Machado GC, Maher CG, Ferreira PH et al. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. BMJ 2015; 350: h1225 (<http://www.bmj.com/content/350/bmj.h1225>)

Pregunta: ¿Mejoran los corticoides orales la ciática en un paciente con diagnóstico confirmado de hernia discal?

Respuesta: Una pauta descendente de corticoides proporciona una modesta mejoría funcional pero no mejora el dolor ni la probabilidad de cirugía posterior.

Objetivo: Evaluar si la prednisona oral es más efectiva que placebo en la mejora funcional y del dolor en pacientes con ciática aguda.

Método: Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, entre 269 adultos con dolor radicular de hasta tres meses de evolución, una puntuación ≥ 30 en la escala de incapacidad del dolor lumbar de Oswestry (EIDLO) (rango de 0 a 100) y hernia discal confirmada con resonancia magnética. Los participantes recibieron una pauta descendente de prednisona oral (60 mg 5 días, 40 mg 5 días, 20 mg 5 días) o placebo. Se midieron cambios en la puntuación del EIDLO y del dolor de la extremidad inferior (escala de 0 a 10) a las tres semanas y al año y la tasa de cirugía al año.

Resultado: Prednisona produjo una mejoría significativa en la puntuación del EIDLO versus placebo, tanto a las 3 (6,4 puntos IC95% 1,9-10,9 $p=0,006$) como a las 52 semanas (7,4 puntos IC95% 2,2-12,5 $p=0,005$). La reducción del dolor con prednisona no mostró diferencias estadísticamente significativas ni a las 3 (0,3 puntos IC95% $-0,4$ a $1,0$ $p=0,34$) ni a las 52 semanas (0,6 puntos IC95% $-0,2$ a $1,3$ $p=0,15$) comparado con placebo. No hubo diferencias en las tasa de cirugía al año. Las reacciones adversas a las 3 semanas de seguimiento fueron más frecuentes en el grupo de prednisona que en el grupo placebo (49,2% vs 23,9%, $p < 0,001$), pero fueron transitorias y poco importantes.

Comentario: En la práctica clínica diaria son múltiples las pautas utilizadas para el tratamiento de la ciática aguda: reposo relativo, fisioterapia (masajes, ultrasonidos, estimulación eléctrica), analgesia de diferentes escalones con diferentes vías de administración, coadyuvantes analgésicos, combinaciones de corticoides y complejos vitamínicos o técnicas invasivas (sobre todo la inyección epidural de esteroides) con respuestas muy heterogéneas en cada paciente. Si el dolor persiste, el tratamiento definitivo es la discectomía.

Conclusión: En pacientes con radiculopatía aguda por hernia discal lumbar, una pauta corta de corticoides orales comparado con placebo, mejora modestamente la funcionalidad pero no mejoran el dolor ni la probabilidad de cirugía posterior. Por tanto, el lugar de los corticoides orales en la terapéutica de la ciática es incierto, y quizá debería reservarse para aquellos pacientes con mayor limitación funcional.

Referencia: Oral Steroids for Acute Radiculopathy Due to a Herniated Lumbar Disk. A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015; 313(19):1915-1923. doi:10.1001/jama.2015.4468

Pregunta: ¿El riesgo de desarrollar diabetes (DM) de las estatinas es dosis dependiente?

Respuesta: Sí, las estatinas a dosis altas incrementan el riesgo de DM un 12% más que las dosis moderadas.

Objetivo: Evaluar si el incremento de riesgo de desarrollar DM de las estatinas tiene relación con la dosis.

Método: Metaanálisis de 5 ensayos clínicos (TNT, IDEAL, A to Z, PROVE IT-TIME y SEARCH) cuyo objetivo fue comparar la incidencia de DM con una dosis intensiva de estatina frente a dosis convencional con un seguimiento mínimo de 1 año y un total de 32.752 pacientes no diabéticos al inicio. También se recogió información sobre incidencia de eventos cardiovasculares.

Resultados: 2.749 desarrollaron DM, 1.449 asignados a tratamiento intensivo y 1.300 con dosis moderadas, lo que representa 2 casos adicionales en el grupo intensivo por cada 1.000 pacientes-año (OR 1,12 IC95% 1,04-1,22). Se detectaron 6.684 eventos cardiovasculares, 3.134 en el grupo intensivo y 3.550 con dosis moderadas, lo que representa 6,5 casos menos en el grupo intensivo por cada 1.000 pacientes-año (OR 0,84 IC95% 0,75-0,94). En términos de NNH y NNT, se observó 1 caso adicional de diabetes por cada 498 pacientes tratados durante 1 año en comparación con 1 un evento cardiovascular menos por cada 155 pacientes tratados durante 1 año.

Comentario: El conocido efecto diabetogénico de las estatinas se incrementa en los pacientes con prediabetes o alto riesgo de desarrollar DM2 y también aumenta con la edad. Este metanálisis confirma que este efecto es dosis dependiente. De hecho, la Sociedad Europea de Aterosclerosis recomienda que en todos los pacientes con un riesgo cardiovascular elevado o enfermedad cardiovascular establecida en quienes se considere el uso de estatinas se evalúe el riesgo de DM2 a 10 años utilizando el test FINDRISC y en aquellos con una puntuación ≥ 15 se midan los niveles de HbA1c y/o glucemia plasmática en ayunas antes de iniciar el tratamiento con estatinas y evaluar de nuevo a los tres meses del inicio. Es un efecto de clase, cuyo mecanismo es desconocido, pero se cree que pueden interferir la acción de la insulina en el músculo o en el hígado favoreciendo insulínresistencia. Otros estudios han sugerido que pravastatina y pitavastatina son las menos diabetogénicas.

Conclusión: El efecto diabetogénico de las estatinas es dosis dependiente por lo que debemos utilizar las mínimas dosis necesarias para conseguir los objetivos de las guías, sobre todo en personas mayores. En cualquier caso, los beneficios cardiovasculares de la terapia con estatinas son superiores a su efecto deletéreo sobre el metabolismo glucídico, por lo que no existe ninguna evidencia que sugiera que un paciente que desarrolla DM durante el tratamiento con estatinas deba interrumpirlo.

Referencia: Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. Preiss, David y cols. JAMA.2011; 305 (24): 2256-2564.

Pregunta: ¿Aumentan los nuevos anticoagulantes orales (NACO) el riesgo de hemorragia gastrointestinal (HGI)?

Respuesta: El riesgo de HGI con dabigatrán y rivoxaban es similar al de la warfarina, aunque es necesario tener precaución en individuos mayores de 75 años.

Objetivo: Evaluar el riesgo de HGI asociado al uso de NACO (dabigatrán y rivaroxaban) comparado con warfarina.

Método: Estudio de cohortes retrospectivo sobre 92.816 individuos con nueva prescripción de dabigatran, rivaroxaban y warfarina procedentes de una gran base de datos de un seguro privado de EEUU (Optum Labs Data Warehouse), en los que se estimó la incidencia de HGI, tanto alta como baja, por cada 100 pacientes/año en usuarios con o sin fibrilación auricular.

Resultado: El riesgo de HGI con NACO fue similar a warfarina en pacientes con fibrilación auricular (dabigatrán vs warfarina OR=0,79 IC95% 0,61-1,03) (rivaroxaban vs warfarina OR=0,93 IC95% 0,69-1,25) y en pacientes sin fibrilación auricular (dabigatrán vs warfarina OR=1,14 IC95% 0,54-2,39) (rivaroxaban vs warfarina OR=0,89 IC95% 0,60-1,32). El riesgo de HGI aumentó en mayores de 65 años, de tal forma que a partir de los 76 años el riesgo de HGI entre los pacientes con fibrilación auricular fue superior para dabigatrán que para warfarina (OR=2,49 IC95% 1,61-3,83) y entre los pacientes con y sin fibrilación auricular también fue superior para rivaroxaban que para warfarina (OR=2,91 IC95% 1,65-4,81 y OR=4,58 IC95% 2,40-8,72 respectivamente).

Comentario: Los NACO han demostrado no inferioridad a warfarina en la prevención del ictus y embolia sistémica en pacientes con FA no valvular con una reducción del riesgo de hemorragia intracerebral. Algunos ensayos previos habían hallado mayor incidencia de HGI con los NACO que con warfarina, pero con mucha heterogeneidad en los resultados. A pesar de las limitaciones del estudio (realizado retrospectivamente sobre un registro de un seguro privado, no se pudo analizar el consumo concomitante de aspirina, sólo se analizó la dosis de 150 mg/12 h de dabigatran, la única aceptada en EEUU), los datos permiten tener cierta "seguridad" en el uso de los nuevos NACO en lo que respecta al riesgo de HGI.

Conclusión: El riesgo de HGI de los NACO fue similar al de warfarina, aunque aumenta a partir de los 65 años, y especialmente en mayores de 75 años, por lo que tenemos que tener especial precaución en la prescripción de los NACO en estos pacientes.

Referencia: Abraham NS y cols. Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study. *BMJ* 2015; 350:h1857

Pregunta: ¿Pauta insulínica bolo-basal (PIBB) o premezclada en pacientes con diabetes mellitas tipo 2 insulínica dependiente (DM2I)?

Respuesta: Ambas pautas son igual de efectivas en el tratamiento de la DM2I.

Objetivo: Evaluar los efectos de una pauta insulínica bifásica (PIB) con insulina premezclada dos veces al día comparada con una pauta bolo-basal (PBB) en el control de la glucemia, requerimientos diarios de insulina, riesgo de hipoglucemia, peso y calidad de vida de pacientes con DM2I.

Método: Revisión sistemática y meta-análisis de ensayos clínicos controlados publicados en las bases de datos MEDLINE, EMBASE, PubMed y Scopus que incluyó 15 ECA con 4.384 pacientes.

Resultado: La PBB produjo mayor reducción de HbA1c que la PIB (diferencia de medias ponderada -0,20% IC95% -0,36 a -0,03) aunque de escasa relevancia clínica. En pacientes no tratados previamente con insulina la reducción de HbA1c fue mayor con la PBB (-0,22% IC95% -0,40 a -0,02), aunque con una gran heterogeneidad de los resultados por lo que se deben interpretar con cautela. En los tratados previamente con insulina la HbA1c fue similar en ambos regímenes (-0,15% IC95% -0,52 a 0,22). Los requerimientos diarios de insulina y el peso se incrementaron en ambas pautas, mientras que las tasas de hipoglucemia fueron similares con los dos regímenes. La mayor reducción de HbA1c en el grupo con PBB en comparación con la PIB fue a expensas de mayores necesidades de insulina diaria y aumento de peso, pero sin mayor riesgo de hipoglucemia.

Comentario: No existe un consenso claro sobre qué pauta insulínica es superior a otra, bien la pauta basal, la PBB o la PIB. Fisiológicamente la pauta que incluye una insulina basal junto con inyecciones de análogos rápidos antes de las comidas sería la que se adaptaría mejor al comportamiento fisiológico del organismo, y sería por ello la pauta de referencia. Sin embargo, su complejidad (mayor número de controles, ajuste de la dosis de insulina a la ingesta, mayor número de inyecciones) hace que la prescripción de mezclas sea más frecuente. En este estudio la eficacia de la PBB y PIB fue muy parecida, aunque el seguimiento de los ensayos incluidos en el mismo no fue superior a un año y se utilizaron variables intermedias para analizar los resultados.

Conclusión: La PBB y la PIB tienen una eficacia similar en la reducción de las cifras de HbA1c en pacientes con DM2I, tanto tratados como no tratados previamente con insulina.

Referencia: Wang C, Mamza J, Idris I. Biphasic vs basal bolus insulin regimen in Type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Diabet Med. 2015 May; 32(5):585-94. doi: 10.1111/dme.12694. Epub 2015 Feb 13

Pregunta: ¿El uso continuado de anticolinérgicos (AC) se asocia con mayor riesgo de demencia?

Respuesta: Sí, existe una relación dosis-respuesta entre la dosis de AC acumulada en los últimos 10 años y la incidencia de demencia.

Objetivo: Evaluar si el uso acumulado de AC se asocia con un mayor riesgo de demencia.

Método: Estudio de cohortes prospectivo basado en la población en Seattle, Washington. Se incluyeron 3.434 participantes de 65 años o más sin demencia al inicio del estudio seguidos cada 2 años. La exposición acumulada a AC se calculó por la dosis diaria definida total (DDDT) dispensada en los últimos 10 años según los datos de dispensación farmacéutica informatizada.

Resultados: Las clases de AC más utilizados fueron los antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos de primera generación y antimuscarínicos para la incontinencia urinaria. Durante un seguimiento medio de 7,3 años, 797 participantes (23,2%) desarrollaron demencia (637 de éstos [79,9%] enfermedad de Alzheimer). Se observó una relación dosis-respuesta entre la dosis de AC acumulada en los últimos 10 años y la incidencia de demencia y enfermedad de Alzheimer ($p < 0,001$). Para la demencia, las OR para el consumo acumulado de AC en comparación con el no uso aumentaron según la dosis: OR=0,92 IC95% 0,74-1,16 para DDDT de 1 a 90; OR=1,19 IC95% 0,94-1,51 para DDDT de 91 a 365; OR=1,23 IC95% 0,94-1,62 para DDDT de 366 a 1.095; y OR=1,54 IC95% 1,21-1,96) para DDDT superiores a 1095. Se observó un patrón similar para la enfermedad de Alzheimer.

Comentario: Los AC se utilizan con frecuencia (prevalencia de uso entre el 8 y 37% según distintos estudios) en las personas mayores para la vejiga hiperactiva, la alergia, la depresión o el Parkinson. Los ancianos son más sensibles a los efectos de los AC en el SNC debido a sus cambios en la farmacocinética y farmacodinamia, la reducción de la transmisión mediada por acetilcolina en el cerebro y el aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. Por ejemplo, una persona que tome un anticolinérgico como oxibutinina (Ditropan®, Dresplan® o Kentera® parches) 5 mg/día para la vejiga hiperactiva o la incontinencia de urgencia o doxepina (Sinequan®) 10 mg/día para la depresión durante más de 3 años tendría un mayor riesgo de desarrollar demencia.

Conclusión: El elevado consumo acumulado de AC se asocia con un aumento del riesgo de demencia. En ancianos debemos minimizar el uso continuado de AC: considerando alternativas a los AC cuando sea posible, utilizando la mínima dosis efectiva cuando no haya otras alternativas, suspendiendo los AC cuando no sean eficaces e informando a los pacientes sobre estos riesgos.

Referencia: Gray SL, Anderson ML, Dublin S y cols. Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study. JAMA Intern Med. 2015; 175(3):401-407. doi:10.1001/jamainternmed.2014.7663

Pregunta: ¿Es eficaz la metoclopramida para prevenir la neumonía en pacientes con ictus alimentados a través de sonda nasogástrica (SNG)?

Respuesta: Sí, la metoclopramida reduce la tasa de neumonía y mejora otros resultados clínicos en pacientes con accidente cerebrovascular subagudo (ACVSA) alimentados por sonda.

Objetivo: Evaluar si el tratamiento regular con metoclopramida reduce la tasa de aspiración y neumonía en pacientes con ACVSA alimentados por sonda.

Método: Ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo doble ciego que incluyó sesenta pacientes con ACV los 7 días previos y con SNG en las 48 horas previas sin signos de neumonía. Los participantes recibieron metoclopramida 10 mg o placebo 3 veces al día a través de la SNG durante 21 días o hasta que la alimentación nasogástrica se interrumpió. Los signos clínicos de neumonía se registraron diariamente. La neumonía se diagnosticaba si el paciente tenía signos clínicos pertinentes, marcadores inflamatorios elevados y nuevos infiltrados en la radiografía de tórax.

Resultados: La edad media fue de 78 años. Hubo significativamente más episodios de neumonía en el grupo placebo que en el grupo de metoclopramida (OR=5,24; $p<0,001$). También hubo diferencias significativas a favor de la metoclopramida en la tasa de aspiración, la saturación de oxígeno, marcadores inflamatorios elevados y una escala de calidad de vida en ictus. No hubo diferencia significativa en la mortalidad entre los grupos. No se observaron reacciones extrapiramidales en ninguno de los dos grupos.

Comentario: La neumonía es una causa importante de mortalidad y morbilidad en pacientes con ictus alimentados por SNG. La incidencia de neumonía relacionada con el ictus varía del 20 al 60% en función de la población y los criterios diagnósticos y en pacientes con SNG se eleva al 33-70%. La disfunción del esfínter esofágico inferior que se produce en el ictus se exagera por la SNG, lo que favorece el reflujo del contenido gástrico, los vómitos y las microaspiraciones. Además, la alimentación por sonda aumenta el pH del contenido gástrico y favorece la colonización por Gram-negativos.

Conclusión: La metoclopramida reduce la tasa de neumonía y mejora otros resultados clínicos en pacientes con AVCSA alimentados por sonda nasogástrica al prevenir los vómitos y la regurgitación de contenido gástrico por su acción antiemética central y su efecto procinético gástrico.

Referencia: Safety and effect of metoclopramide to prevent pneumonia in patients with stroke fed via nasogastric tubes trial. Warusevitane A, Karunatilake D, Sim J, Lally F, Roffe C. Stroke 2015 Feb; 46(2):454-60.

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.