

Pregunta: ¿La información de la industria farmacéutica (IIF) se asocia con efectos adversos sobre la prescripción del médico (PM)?

Respuesta: Sí, se asocia con menor calidad y mayor frecuencia de prescripción y aumento de costes o en el mejor de los casos no mejora la prescripción.

Objetivo: Evaluar la relación entre la exposición a la IIF y la calidad, cantidad y costes de la PM.

Método: Revisión sistemática de estudios randomizados y observacionales que evaluaron la relación entre IIF y PM. De 255 estudios iniciales, se seleccionaron 58 estudios que cumplieran los criterios de inclusión. Se midió la calidad, cantidad y coste de la PM. La exposición a IIF incluyó entre otros: visitas de visitantes médicos, anuncios en diarios médicos, asistencia a reuniones patrocinadas por la industria y participación en ECA patrocinados. Dos autores extrajeron los datos de manera independiente y se realizó una síntesis narrativa siguiendo la guía MOOSE.

Resultado: De los 10 estudios que evaluaron la calidad de la prescripción (por ejemplo, por las elecciones de drogas del médico en respuesta a viñetas clínicas), 5 estudios sugieren que la exposición a IIF se asoció con una menor calidad de PM y en 4 no se detectó ninguna asociación.

De los 51 estudios que examinaron la frecuencia de PM, 38 encontraron aumento de PM y 13 no encontraron ninguna asociación. Ninguno encontró una asociación con PM menos frecuente.

De los 10 estudios que evaluaron los costes de la PM, 5 indicaron que la IIF se asoció con mayor coste de PM, en 4 no se detectó ninguna asociación y en 1 se asoció con menor coste.

Comentario: Dado que la mayoría de los estudios fueron observacionales no es posible concluir que la exposición a IIF cambie el comportamiento médico. A pesar de que los resultados no arrojan evidencia de mejora en la PM, los investigadores señalan que sería erróneo concluir que las mejoras no ocurren a veces.

Los médicos tendemos a racionalizar la disonancia cognitiva que supone nuestra relación con la industria de muchas formas: la fantasía de control (aceptar la posibilidad de influencia pero asegurar que la controlamos), el autoengaño (los encuentros con la industria farmacéutica dan información relevante y educativa que finalmente beneficia a los pacientes), “se tiene derecho a ciertas prebendas” por los esfuerzos dedicados a la formación, los sueldos insuficientes o la entrega a la profesión, etc.

Conclusiones: Los resultados confirman en unos casos la influencia negativa de la promoción farmacéutica en la PM y en otros la no asociación. Es necesario hacer un análisis crítico de la IIF, teniendo mucha cautela y evitando en lo posible nuestra exposición a esa información.

Referencia: Spurling GK, Mansfield PR, Montgomery BD, Lexchin J, Doust J, et al. (2010) Information from Pharmaceutical Companies and the Quality, Quantity, and Cost of Physicians' Prescribing: A Systematic Review. PLoS Med 7(10): e1000352. doi:10.1371/journal.pmed.1000352

Pregunta: ¿Mejora la empaglifozina la morbi-mortalidad cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) mal controlada y enfermedad cardiovascular (ECV)?

Respuesta: Sí, pero con efectos secundarios genitourinarios.

Objetivo: Conocer la eficacia de la empaglifozina en la prevención de la morbi-mortalidad cardiovascular en pacientes con DM2 mal controlada y ECV.

Método: ECA, doble ciego, multicéntrico sobre 7020 pacientes ≥ 18 años (edad media 63) con DM2 mal controlada (HbA1C entre 7 y 9 sin tratamiento previo o HbA1C entre 7 y 10 con tratamiento previo) y ECV establecida. Los pacientes se asignaron aleatoriamente a uno de estos tres grupos: empaglifozina 10 mg, empaglifozina 25 mg o placebo una vez al día. La variable resultado primaria fue muerte cardiovascular o infarto de miocardio no fatal o ictus no fatal. La variable secundaria fue la primaria más hospitalización por angina inestable. La mediana de seguimiento fue de 3,1 años.

Resultado: Los resultados de las dos dosis de empaglifozina frente a placebo en las variables primaria y secundaria fueron similares. La variable primaria ocurrió en el 10,5% del grupo de empaglifozina (10 o 25 mg) frente al 12,1% del grupo placebo (RR 0,86 IC95,02% 0,74-0,99 p=0,04). No hubo diferencias significativas entre los grupos en la tasa de infarto o ictus, pero el grupo de empaglifozina tenía tasas significativamente más bajas de muerte cardiovascular (3,7% vs 5,9% RR=0,62 p<0,001), hospitalización por insuficiencia cardiaca (2,7% vs 4,1% RR=0,65 p=0,002) y muerte por cualquier causa (5,7% vs 8,3% RR=0,68 p<0,001). No hubo diferencias en la variable secundaria. El número necesario de pacientes a tratar para evitar una muerte fue de 39. La proporción de efectos secundarios serios y abandonos del tratamiento por efectos secundarios fue similar en ambos grupos. Pacientes con empaglifozina tuvieron 3,5 veces más probabilidad de infección genital que con placebo (6,4% vs 1,8% p<0,001) y 4 veces más de sepsis de origen urinario (0,4% vs 0,1% sin significación estadística).

Comentario: No hubo diferencias en los eventos cardiovasculares entre 10 y 25 mg, por lo que parece de elección la dosis más baja. Empaglifozina consiguió beneficios cardiovasculares a pesar de no conseguir un control metabólico óptimo (media HbA1C al final del estudio 7,8%) por lo que su mecanismo de acción puede ser multidimensional (arterial, cardiaco, renal, metabólico). Aunque varias agencias reguladoras han alertado del riesgo de cetoacidosis y fractura en pacientes tratados con gliflocinas en este estudio su incidencia fue del 0,1% y 3,8%, en ambos casos similares a placebo.

Conclusión: Este ECA con elevado número de pacientes seguidos durante 3 años y con variables finales no subrogadas (mortalidad) confirma los beneficios cardiovasculares de la empaglifozina en pacientes con DM2 mal controlada y ECV establecida y sus efectos secundarios genitourinarios.

Referencia: Zinman B, Wanner C, Lachin JM y cols for the EMPA-REG OUTCOME investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015; 373: 2117-2128. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720

Pregunta: Para una misma cantidad de ejercicio, ¿el ejercicio intenso (EI) tiene beneficios adicionales al ejercicio moderado (EM)?

Respuesta: Sí, para mejorar la tolerancia a la glucosa y la forma física cardiorrespiratoria (FCR) es necesario EI.

Objetivo: Evaluar los efectos por separado de la cantidad (frecuencia + duración) y la intensidad del ejercicio en la obesidad abdominal (OA) y la tolerancia a la glucosa.

Método: ECA de 24 semanas de duración sobre 300 adultos sedentarios con OA.

Se aleatorizaron los pacientes a 4 grupos:

- 1) control sin ejercicio (n=75)
- 2) 5 sesiones semanales de ejercicio de poca duración y baja intensidad (180 y 300 kcal/sesión para mujeres y hombres respectivamente al 50% del consumo máximo de O₂ (VO₂max) (n=73)
- 3) 5 sesiones semanales de ejercicio de mucha duración y baja intensidad (360 y 600 kcal/sesión respectivamente al 50% de VO₂max (n=76)
- 4) 5 sesiones semanales de ejercicio de mucha duración y alta intensidad (360 y 600 kcal/sesión respectivamente al 75% de VO₂max (n=76)

El resto de la actividad física no supervisada y el tiempo en reposo se midió con acelerómetro. Las variables principales fueron circunferencia de cintura y sobrecarga oral de glucosa y las secundarias la FCR medida por VO₂max, perfil lipídico y glucosa e insulina basales.

Resultado: El 72,3% de participantes completaron la intervención. Después de ajustar por edad y sexo, la reducción de la circunferencia de cintura no difirió entre los grupos de ejercicio (p> 0,43). Sin embargo, la glucemia tras sobrecarga oral sólo disminuyó frente a placebo en el grupo de ejercicio de mucha duración y alta intensidad (p=0,027) pero no en los grupos de baja intensidad (p>0,159). La reducción del peso no difirió entre los grupos de ejercicio (p> 0,182).

Comentario: Las recomendaciones actuales de la OMS en adultos son realizar un mínimo de 75 minutos semanales de ejercicio intenso (> 6 METS) o 150 minutos semanales de ejercicio moderado (3 a 6 METS). Esto querría decir que ambas serían igual de efectivas. Sin embargo, este trabajo sugiere que a igualdad de gasto energético el EI tiene beneficios adicionales per se. Para perder peso sería suficiente EM, pero para mejorar la forma física y la tolerancia a la glucosa sería necesario EI.

Conclusión: Para una misma cantidad de ejercicio, el EI no produce disminuciones adicionales de la circunferencia de cintura o el peso que el EM, pero sí mejora la tolerancia a la glucosa y la FCR.

Referencia: Ross R, Hudson R, Stotz PJ, Lam M. Effects of exercise amount and intensity on abdominal obesity and glucose tolerance in obese adults. A randomized trial. Ann Intern Med 2015; 162: 325-334. doi:10.7326/M14-1189

Pregunta: ¿Dieta para diabéticos....pero qué dieta?

Respuesta: La dieta mediterránea es una buena opción para el control de los pacientes con diabetes tipo 2 (DM2) y estados prediabéticos.

Objetivo: Evaluar la evidencia sobre la eficacia de la dieta mediterránea en el manejo de la DM 2 y los estados prediabéticos.

Método: Revisión sistemática de todos los meta-análisis y los ensayos controlados aleatorios (ECA) que compararon la dieta mediterránea con otras dietas. Se incluyeron los ECA publicados hasta enero de 2015 sobre pacientes adultos con DM2 o en riesgo de padecerla si tenían un grupo control tratado con otra dieta, si el tratamiento duraba al menos 6 meses y si tenían al menos 30 participantes en cada brazo. Se evaluó control glucémico, factores de riesgo cardiovascular y remisión del síndrome metabólico.

Resultado: Se analizaron 2824 estudios, 8 meta-análisis y 5 ECA. Un meta-análisis de 3 ECA a largo plazo (> 6 meses) obtuvo que la dieta mediterránea mejoraba el control glucémico con cifras más bajas de HbA1C en DM2 en comparación con las dietas bajas en grasa. Otro meta-análisis de 2 ECA a largo plazo mostró un 49% más de probabilidad de remisión del síndrome metabólico. Otros 5 metanálisis mostraron un efecto favorable de la dieta mediterránea, en comparación con otras dietas, sobre el peso corporal, el colesterol total y el colesterol HDL. Por último, 2 metaanálisis demostraron que una mayor adherencia a la dieta mediterránea reduce el riesgo de diabetes futura entre un 19 y un 23%.

Comentario: Las bondades de la dieta mediterránea son bien conocidas tanto en prevención primaria como en prevención secundaria. Tradicionalmente, las recomendaciones dietéticas en cualquier patología que precise dieta en general, y en los pacientes diabéticos en particular, se han dirigido hacia el análisis del consumo de macronutrientes. Sin embargo, recientemente se ha cambiado hacia una dieta más basada en el patrón de alimentos que en el alimento de forma individual. Y la evidencia actual indica que la dieta mediterránea es eficaz para mejorar tanto el control glucémico como los factores de riesgo cardiovascular en personas con DM2. Desconocemos si la dieta mediterránea se puede trasladar a otras poblaciones y si en ellas se podría conseguir un nivel de adherencia similar a este patrón de alimentación.

Conclusión: La dieta mediterránea se asoció con un mejor control glucémico y de los factores de riesgo cardiovascular que otras dietas, principalmente dietas pobres en grasas, lo que sugiere que es conveniente recomendarla en el tratamiento y seguimiento de los pacientes con DM2.

Referencia: Esposito K, Maiorino M, Bellastella G, Chiodini P, Panagiotakos D, Giuliano D. A journey into a Mediterranean diet and type 2 diabetes: a systematic review with meta-analyses. *BMJ Open* 2015;5:e008222 doi:10.1136/bmjopen-2015-008222.

Pregunta: ¿Es útil la miel para aliviar los síntomas de las infecciones respiratorias en niños?

Respuesta: La miel al acostarse puede mejorar la frecuencia de la tos, la gravedad de la tos, y la calidad del sueño y puede ser más eficaz que la difenhidramina en niños con tos aguda.

Objetivo: Evaluar la efectividad de la miel para la tos aguda en niños en el medio ambulatorio.

Método: Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorios que compararon miel administrada sola o en combinación con antibióticos, con no dar nada, placebo u otros medicamentos para la tos en pacientes entre 1 y 18 años con tos aguda en medio ambulatorio.

Resultado: Se incluyeron tres ECA con muestras pequeñas, dos con alto riesgo de sesgo y uno con bajo riesgo, con un total de 568 niños. Los estudios compararon la miel con dextrometorfano, difenhidramina, "ningún tratamiento" y placebo para el alivio sintomático de la tos mediante una escala de Likert de siete puntos. Cuanto menor fue la puntuación mayor fue la mejoría de la tos.

Los resultados sobre la frecuencia de la tos mostraron que la miel:

- 1) es mejor que "ningún tratamiento" (media de las diferencias (MD) -1,05 IC95% -1,48 a -0,62; dos estudios con 154 participantes) (moderada calidad de la evidencia).
- 2) es mejor que el placebo (MD -1,85 IC95% -3,36 a -0,33; un estudio con 300 participantes) (alta calidad de la evidencia).
- 3) no difiere significativamente de dextrometorfano (MD -0,07 IC95% -1,07 a 0,94; dos estudios, 149 participantes) (moderada calidad de la evidencia).
- 4) es un poco mejor que la difenhidramina (MD -0,57 IC95% -0,90 a -0,24; un estudio, 80 participantes) (baja calidad de la evidencia).

Los efectos adversos fueron leves sin diferencias significativas en los distintos ECAs.

Comentario: La tos es un motivo frecuente de consulta en pediatría (y también en adultos) que puede afectar a la calidad de vida de niños y padres por su repercusión sobre el sueño nocturno. La miel es una mezcla de diferentes hidratos de carbono, aminoácidos, flavonoides, vitaminas y oligoelementos que se cree pueden evitar el crecimiento de bacterias, virus y levaduras y reducir la inflamación.

Conclusión: La miel puede ser mejor que "ningún tratamiento", difenhidramina y placebo para el alivio de la tos, pero no es mejor que dextrometorfano. Ninguno de los estudios incluidos evaluó el efecto de la miel sobre la "duración de la tos" porque la intervención y el seguimiento fueron de una sola noche. No hay evidencia sólida a favor pero tampoco en contra del uso de la miel para disminuir la tos en niños.

Referencia: Oduwole O, Meremikwu MM, Oyo-Ita A, Udoh EE. Honey for acute cough in children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 12. Art. No.: CD007094. DOI: 10.1002/14651858.CD007094.pub4.

Pregunta: ¿Es posible controlar el spotting en las usuarias de implantes de etonorgestrel?

Respuesta: La administración durante 14 días de anticonceptivos orales combinados (ACHOs) consigue el cese del spotting en las usuarias de implantes subcutáneos de etonorgestrel (ISE).

Objetivo: Evaluar si el uso de ACHOs durante 14 días consigue detener el sangrado vaginal irregular (spotting) en las usuarias de ISE.

Método: Ensayo doble ciego sobre 32 mujeres usuarias de ISE al menos 9 meses con 7 o más días de spotting asignadas aleatoriamente a dos grupos de 16: uso de un ACHO de 30 mcg de etinilestradiol y 150 mcg de levonorgestrel frente a placebo durante 14 días. Se comparó la proporción de mujeres en que cesó la hemorragia, el tiempo medio hasta que dicho cese se produjo y hasta la recurrencia al terminar el tratamiento.

Resultado: Se aleatorizaron 32 mujeres jóvenes (edad $22,4 \pm 4,8$ en el grupo activo y $21,4 \pm 3,0$ en el grupo placebo) y de raza caucásica en dos grupos de 16 tras analizar a 66 usuarias de ISE y que consideraron el sangrado como molesto o muy molesto. En el grupo al que se le administró ACHOs, la interrupción de la hemorragia durante el tratamiento fue más probable que en el grupo placebo (14 de 16, IC95% $87,5\% \pm 16,2\%$ frente a 6 de 16, IC95% $37,5\% \pm 23,7\%$; odds ratio 11,7 IC95% 1,9-70,2). La mediana fue de 5 y 9 días respectivamente hasta el cese del sangrado, con 9 y 3,5 días sin hemorragia vaginal. Sin embargo, cuando se interrumpió el ACHO reapareció el sangrado con una mediana de 5,5 días frente a 10 en el grupo placebo.

Comentario: El ISE es uno de los métodos contraceptivos más efectivos, pues elimina el problema de los olvidos que son frecuentes en los ACHOs y evita los inconvenientes de los estrógenos. La tasa de seguimiento es similar a los dispositivos intrauterinos y más alta que los ACHOs. Sin embargo, la atrofia endometrial que inducen sin el contrapeso de los estrógenos da lugar a manchados irregulares y suponen la causa más frecuente de discontinuación de los ISE. Este estudio demuestra que la duración de dichos sangrados puede reducirse con el uso temporal de ACHOs si no están contraindicados los estrógenos. Sin embargo, la reaparición del sangrado es frecuente, por lo que son necesarios estudios más amplios que analicen los grupos en los que los ACHOs serían más efectivos. También podrían utilizarse estrógenos solos o tamoxifeno si estos están contraindicados.

Conclusión: El uso de pautas cortas de ACHOs para interrumpir el sangrado vaginal irregular asociado a implantes subcutáneos de gestágenos es seguro y efectivo, aunque la recidiva es frecuente.

Referencia: Guiahi M, McBride A, Sheeder J, Teal S. Short-term treatment of bothersome bleeding for etonorgestrel implant users using a 14-day oral contraceptive pill regimen: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2015; 126: 508-13. Doi: 10.1097/AOG.0000000000000974

Pregunta: ¿Influye la lactancia materna prolongada en el desarrollo cognitivo tardío?

Respuesta: La lactancia prolongada en la infancia se asocia a mayor desarrollo de la inteligencia a los 30 años, más años de escolarización y mayores ingresos en la edad adulta

Objetivo: Evaluar si la duración de la lactancia materna se asocia con el cociente de inteligencia (CI), los años de escolarización y los ingresos a los 30 años de edad.

Método: Estudio de cohortes prospectivo sobre 3493 neonatos de los que se disponía información sobre la duración de la lactancia materna nacidos en 1982 en Pelotas (Brasil). A los 30 años de edad se estudiaron el CI (Wechsler Adult Intelligence Scale, 3^a versión), el nivel educacional alcanzado y los ingresos económicos de los participantes. En el análisis se utilizó regresión lineal múltiple ajustando por las principales variables confusoras.

Resultado: Tanto en el análisis crudo como ajustado se encontró una asociación positiva de los tres parámetros analizados con la duración de la lactancia y el uso de ésta como el principal alimento. Se halló una relación dosis-respuesta en el caso del CI y el nivel educativo. En el análisis ajustado, los sujetos cuya lactancia duró más de 12 meses presentaron mayor CI (diferencia de 3,76 puntos IC95% 2,20-5,33), más años de educación (0,91 años IC95% 0,42-1,40) y mayores ingresos mensuales (341 reales brasileños -sobre 1/3 de los ingresos medios del país-, IC95% 93,8-588,3) que aquellos cuya lactancia se prolongó menos de un mes. Los resultados del análisis sugieren que el CI fue responsable del 72% del efecto de la diferencia en los ingresos.

Comentario: Con la edad, los efectos de los factores que influyen en el desarrollo en las etapas precoces de la vida pueden diluirse o incrementarse por las influencias ambientales posteriores. Este estudio sugiere que la influencia de la lactancia materna sobre el desarrollo cognitivo persiste en la edad adulta, lo que sin duda tiene importantes implicaciones en términos de salud pública. La leche materna es rica en ácidos grasos saturados de cadena larga que son esenciales en el desarrollo cerebral, por lo que la cantidad de leche materna consumida puede influir positivamente en el mismo.

Conclusiones: Aunque las conclusiones de este estudio deben confirmarse en otros entornos, la promoción y mantenimiento de la lactancia materna parece influir en el desarrollo no sólo de la inteligencia en la infancia y adolescencia, lo que ya habían demostrado estudios previos, sino que influye positivamente en los ingresos económicos de la edad adulta, que a su vez se relaciona con el nivel de inteligencia alcanzado.

Referencia: Victora C, Lessa B, Loret C et al. Association between breastfeeding and intelligence, educational attainment, and income at 30 years of age: a prospective birth cohort study from Brazil. *Lancet Glob Health* 2015; 3: e199–205. Doi: 10.1016/S2214-109X(15)70002-1.

Pregunta: ¿Es útil la tamsulosina o el nifedipino en la expulsión de los cálculos renales?

Respuesta: Ni tamsulosina ni nifedipino disminuyen la necesidad de tratamiento adicional para la expulsión de cálculos ureterales.

Objetivo: Evaluar efectividad de tamsulosina y nifedipino en el tratamiento del cólico renal vs conducta expectante.

Método: ECA pragmático triple ciego, multicéntrico y controlado con placebo, en 1136 pacientes de entre 18 y 65 años con un único cálculo ureteral identificado mediante tomografía en 24 hospitales del Reino Unido. Los participantes fueron asignados aleatoriamente para ser tratados con tamsulosina 400 µg, nifedipino 30 mg o placebo, en una única toma diaria durante un máximo de 4 semanas. Se utilizaron como covariables el centro hospitalario, el tamaño de la litiasis y la ubicación de la misma. Se midió la proporción de participantes que no necesitaron intervención adicional para la expulsión del cálculo dentro de las 4 semanas de tratamiento. Se realizó un análisis por intención de tratar.

Resultado: Se incluyeron 379 pacientes en el grupo placebo, 378 tratados con tamsulosina y 379 con nifedipino. Un 80% del grupo placebo no necesitaron más intervención en comparación con un 81% del grupo de tamsulosina (diferencia de riesgo ajustada 1,3% IC95% -5,7 a 8,3 p=0,73) y un 80% del grupo de nifedipino (diferencia de riesgo ajustada 0,5% con IC95% -5,6 a 6,5 p=0,88). No se observaron diferencias entre placebo y tamsulosina, entre placebo o nifedipino, ni entre tamsulosina y nifedipino ni en la reducción del dolor, ni en el tiempo de expulsión ni en la mejora del estado de salud.

Comentario: Dos revisiones sistemáticas previas de alta calidad (una Cochrane del 2014 y la de Seitz del 2009) habían arrojado resultados favorables al tratamiento con tamsulosina o nifedipino con riesgos relativos de expulsión del cálculo de entre 1,19 y 1,49 frente a placebo, pero ambas revisiones destacaron la incertidumbre en las estimaciones por la baja calidad de los estudios incluidos. De hecho algunas guías hacen recomendación débil de tamsulosina en el tratamiento del cólico renal no complicado y algunos estudios recomiendan el uso de tamsulosina para litiasis menores de 10 mm con el objetivo de favorecer la expulsión del cálculo. En la nota clínica número 3 ya comentamos otro ECA en el que la silodosina sólo fue eficaz en la expulsión de los cálculos ureterales distales.

Conclusión: En el presente ensayo, de alta calidad metodológica y elevada precisión, ni tamsulosina ni nifedipino, a las dosis y durante el tiempo empleados en este estudio, demostraron ningún beneficio clínico para la expulsión de cálculos renales en pacientes con un cólico nefrítico.

Referencia: Pickard R et al. Medical expulsive therapy in adults with ureteric colic: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2015; 386: 341–49.

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.