

Pregunta: ¿Cuándo es más adecuado vacunar a las embarazadas contra la tos ferina?

Respuesta: Las tasas de anticuerpos en el cordón umbilical y la seropositividad en el recién nacido son mayores si se vacuna en el 2º trimestre.

Objetivo: Evaluar la influencia del momento de la inmunización de la vacuna contra la tosferina en mujeres embarazadas sobre la tasas de seropositividad en los neonatos.

Método: Estudio observacional prospectivo para comparar la influencia de la inmunización contra la tosferina en el 2º trimestre (semanas 13-25) vs 3º trimestre (semana ≥ 26) en 335 mujeres embarazadas que dieron a luz a término. El criterio principal de valoración fueron las concentraciones medias de anticuerpos en sangre del cordón umbilical frente a la toxina pertussis (anti-TP) y filamentos de hemaglutinina (anti-FH) y las tasas de seropositividad infantil para conferir inmunidad hasta los 3 meses de edad (anticuerpos antipertusis al nacer >30).

Resultado: Se incluyeron 335 mujeres (edad media=31,0 \pm 5,1 años con una media de edad gestacional=39,3 \pm 1,3 semanas) previamente inmunizadas con la vacuna acelular (Tdap) en el 2º (n=122) o 3º (n=213) trimestre. Los niveles de anti-TP y anti-FH después de la inmunización en el 2º trimestre fueron más altas que en el tercero (anti-PT 57,1 unidades ELISA/ml (UE/ml) IC95% 47,8-68,2 vs 31,1 IC95% 25,7-37,7 p<0,001 y anti-FH 284,4 UE/mL IC95% 241,3-335,2 vs 140,2 IC95% 115,3-170,3 p<0,001). Las tasas de seropositividad infantiles alcanzaron el 80% frente al 55% después de la inmunización en el 2º vs 3º trimestre (OR ajustada 3,7 IC95% 2,1-6,5 p<0,001).

Comentario: A pesar de la vacunación de los niños a partir de los 2 meses la morbi-mortalidad por tos ferina está aumentando en España. La asociación española de Pediatría y el comité asesor de vacunas así como los servicios de salud de la mayoría de los países desarrollados recomiendan la vacunación de las embarazadas a partir de la semana 27 (la Consejería de Sanidad de CLM entre la 28 y 36 semana), aunque algunos países como Suiza recomiendan la vacunación en el 2º o 3º trimestre. Ampliar la ventana de inmunización entre la 13 y la 33 semanas tendría algunas ventajas añadidas: se reducirían las pérdidas de vacunación en algunos entornos, se minimizaría la proporción de mujeres que se vacunan demasiado tarde para transferir suficiente carga de anticuerpos al recién nacido y permitiría la transferencia de anticuerpos también en casos de parto prematuro. El presente trabajo es un estudio observacional pero en lo que sabemos no disponemos de ensayos clínicos controlados sobre esta cuestión.

Conclusiones: Parece razonable ampliar las actuales recomendaciones de vacunación contra la tos ferina al 2º trimestre del embarazo.

Referencia: Eberhardt CS et al. Maternal immunization earlier in pregnancy maximizes antibody transfer and expected infant seropositivity against Pertussis. Clin Infect Dis. 2016 Apr 1; 62(7):829-36

Pregunta: ¿Influye una buena salud dental en el éxito del tratamiento erradicador (TE) del *Helicobacter Pylori* (HP)?

Respuesta: La terapia periodontal (TP) mejora la eficacia del TE y la prevención de las recurrencias.

Objetivo: Evaluar la eficacia de la TP más TE frente al TE por sí solo en la infección por HP. El objetivo secundario es comparar la tasa de no recurrencia a largo plazo en los diferentes grupos de tratamiento.

Método: Revisión sistemática de ECA publicados hasta agosto 2015 que comparaban la TP más TE con el TE por sí solo, sin restricción de idioma. Dos revisores seleccionaron los ensayos que cumplieron los criterios de inclusión y extrajeron los datos de forma independiente. Se calcularon las OR de efectos fijos y de efectos aleatorios con sus IC95% en base a un análisis por intención de tratar.

Resultado: Se incluyeron siete ECA con 691 participantes de entre 17 y 78 años. La TP combinada con TE aumentó la tasa de erradicación de HP en comparación con el TE solo (OR 2,15 IC95% 1,47-3,14 $p < 0,0001$). La TP también obtuvo beneficios en la prevención de recurrencias por HP. Después de la erradicación de HP, la tasa de no recurrencia de la infección aumentó en los tratados con la TP en comparación con los que recibieron TE sólo (OR 3,60 IC95% 2,11-6,15 $p < 0,00001$). De acuerdo con el sistema GRADE, la calidad general de la evidencia fue moderada para la tasa de erradicación de HP y baja para la prevención de recurrencias.

Comentario: HP se considera la principal causa de gastritis y úlcera gástrica, y también se ha relacionado con el cáncer y el linfoma gástrico. A nivel mundial, la bacteria afecta a casi dos tercios de la población. La erradicación de la infección por HP acelera la cicatrización de úlceras y previene su recaída pero también reduce la incidencia de las enfermedades gástricas relacionadas con la bacteria. Muchos estudios han demostrado que la cavidad oral es un reservorio potencial para HP. La presencia en la cavidad oral de HP podría afectar a la eficacia del TE y favorecer las recurrencias. La TP consiste en aquellos procedimientos que mejoran la salud bucodental como instrucciones de higiene bucal, cepillado de dientes, uso de enjuague bucal, y eliminación de la placa dental y el sarro por profesionales. Aunque los datos de esta revisión confirman la eficacia de la TP, dado el limitado número y la calidad de los estudios incluidos, los autores proponen llevar a cabo más ECA bien diseñados, multicéntrico, y a gran escala para determinar los efectos del tratamiento periodontal en la erradicación de HP y la supresión de la recurrencia de esta bacteria en el estómago.

Conclusión: Cuando prescribamos TE de HP debemos dar recomendaciones de salud bucodental.

Referencia: Ren Q, Yan X, Zhou Y, Li WX. Periodontal therapy as adjunctive treatment for gastric *Helicobacter pylori* infection. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 2. Art. No.: CD009477. DOI: 10.1002/14651858.CD009477.pub2.

Pregunta: ¿El déficit de hierro (DH) influye en la capacidad de esfuerzo en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (ICC)?

Respuesta: Sí, la carencia de hierro se asocia con deterioro de la capacidad de ejercicio y limitación funcional sintomática, independientemente de los valores de la hemoglobina.

Objetivo: Evaluar la asociación entre el DH y la anemia en la capacidad de esfuerzo submáxima de pacientes con ICC.

Método: Estudio transversal unicéntrico en 538 pacientes estables con ICC. Se definió DH como ferritina <100 ng/ml o saturación de transferrina <20% si ferritina < 800ng/ml. Se usó la prueba de marcha de 6 minutos (PM6M) para evaluar la capacidad de ejercicio submáxima y los síntomas desencadenados por el esfuerzo.

Resultado: Edad media 71 años, 33% en clase funcional III-IV de la New York Heart Association (NYHA), 61% de la muestra presentaba DH. La distancia media recorrida por los pacientes con DH fue de 281±101m en comparación con 322±113m del otro grupo (p=0.002). Los síntomas durante la prueba fueron más frecuentes en pacientes con DH (35 frente a 27% p=0.028) y el síntoma registrado con mayor frecuencia fue la fatiga. Los análisis de regresión logística multivariable mostraron que el aumento de concentración del receptor de transferrina soluble, que indica un estado anormal del hierro, se asociaba de manera independiente con una clase avanzada de la NYHA (p<0.05). Así mismo los biomarcadores de hierro (receptor de transferrina y ferritina) mostraron una asociación lineal, significativa e independiente con la capacidad de ejercicio submáxima (p=0.03 en ambos casos), en cambio los valores de hemoglobina no mostraron asociación significativa con la distancia recorrida en la PM6M.

Comentario: El hierro desempeña un papel esencial no sólo en la eritropoyesis, sino en el transporte y almacenamiento de oxígeno, enzimas oxidativas y proteínas de la cadena respiratoria que intervienen en el metabolismo energético de los músculos esquelético y cardíaco, afectando directamente a la función de ambos músculos, esquelético y cardíaco. Los pacientes con ICC y DH presentan deterioro de la capacidad de ejercicio submáxima con independencia del valor de la hemoglobina. Esto podría explicar la relación entre deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud y el DH. Aunque éste es un estudio no experimental, existe evidencia de otros estudios de intervención de que los suplementos de hierro en pacientes con ICC y DH, con o sin anemia, mejoran la distancia recorrida en la PM6M, la clase funcional de la NYHA y la calidad de vida global.

Conclusión: La evaluación del DH se debe hacer de manera sistemática en pacientes con ICC.

Referencia: Enjuanes C et al. Estado del hierro en la insuficiencia cardíaca crónica: impacto en síntomas, clase funcional y capacidad de ejercicio submáxima. Rev Esp Cardiol 2016; 69 (3):247-255.

Pregunta: ¿Cuáles son los tratamientos más eficaces para la rosácea?

Respuesta: **Ácido azelaico tópico, ivermectina tópica, brimonidina, doxiciclina e isotretinoína, y con menor calidad de evidencia metronidazol tópico y la tetraciclina oral.**

Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad de los tratamientos para la rosácea.

Método: Revisión sistemática Cochrane de ECA en pacientes con rosácea moderada a grave publicados hasta julio de 2014. La selección de estudios, extracción de datos, evaluación del riesgo de sesgo y los análisis se llevaron a cabo por dos autores de forma independiente.

Resultado: Se incluyeron 106 ECA con 13.631 participantes. Los más frecuentes fueron ECA de tamaño maestro de entre 30 y 100 pacientes y 2 a 3 meses de seguimiento. La mayoría de los pacientes tenía rosácea pápulo-pustulosa, seguida por la rosácea eritemato-telangiectásica. Sólo se pudieron agrupar los resultados para el metronidazol tópico y ácido azelaico tópico, y ambos mostraron ser más eficaces que el placebo en la rosácea pápulo-pustulosa (pruebas de calidad moderada para el metronidazol y alta para el ácido azelaico). Los resultados de tres estudios fueron contradictorios sobre cuál de estos dos tratamientos fue más eficaz. Dos estudios mostraron una mejoría estadísticamente significativa y clínicamente importante a favor de la ivermectina tópica cuando se compara con el placebo (pruebas de alta calidad). Ivermectina tópica parecía ser ligeramente más eficaz que el metronidazol tópico para la rosácea pápulo-pustulosa (basado en un ECA) para mejorar la calidad de vida y resultados evaluados por paciente y médico (evidencia de alta calidad). Brimonidina tópica en dos estudios fue más eficaz que el placebo para la reducción de eritema (evidencia de alta calidad). Dos ECA indicaron que la doxiciclina era significativamente más eficaz que el placebo (evidencia de alta calidad). No hubo diferencia en la efectividad entre 100 mg y 40 mg de doxiciclina, pero había menos efectos adversos con la dosis más baja (pruebas de baja calidad).

Comentario: La rosácea es una enfermedad crónica de la piel de la cara, que se caracteriza por eritema+telangiectasias (rosácea eritemato-telangiectásica), o pápulas+pústulas (rosácea pápulo-pustulosa). Afecta con frecuencia los ojos (rosácea ocular) y en algunas personas puede cursar con engrosamiento de la piel de la nariz (rinoftima). Es frecuente motivo de consulta en atención primaria.

Conclusión: En el tratamiento de la rosácea hay evidencia de alta calidad sobre la efectividad del ácido azelaico tópico (Finacea® o Zelaika®), ivermectina tópica (Soolantra®), brimonidina tópica (Mirvaso®), doxiciclina e isotretinoína y de calidad moderada para el metronidazol tópico (Rozex®) y la tetraciclina oral.

Referencia: van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Carter B, van der Linden MMD, Charland L. Interventions for rosacea. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 4. Art. No.: CD003262. DOI: 10.1002/14651858.CD003262.pub5.

Pregunta: ¿Se podrían utilizar otros líquidos de rehidratación en gastroenteritis agudas (GA) leves en niños en lugar de las soluciones de mantenimiento con electrolitos?

Respuesta: La hidratación inicial con zumo de manzana diluido seguido de sus líquidos preferidos se tradujo en un menor número de fracasos del tratamiento.

Objetivo: Determinar si la hidratación oral con zumo de manzana diluido/líquidos preferidos no es inferior a la solución de mantenimiento de electrolitos en niños con GA leve

Método: ECA de no inferioridad simple ciego llevado a cabo en un servicio de urgencias pediátricas de atención terciaria en niños de 6 a 60 meses con GA y deshidratación mínima. Los participantes se asignaron al azar para recibir zumo de manzana/líquidos preferidos (n=323) o la solución de de electrolitos con sabor a manzana (n=324). Se definió fracaso del tratamiento por cualquiera de las siguientes situaciones dentro de los 7 días del inicio: rehidratación intravenosa, hospitalización, consulta médica posterior no programada, síntomas prolongados y pérdida de peso $\geq 3\%$ o deshidratación significativa. Los resultados secundarios incluyeron la rehidratación intravenosa, hospitalización y la frecuencia de diarrea y vómitos. Si se comprobaba no inferioridad, se probaba la superioridad del zumo de manzana/líquidos preferidos.

Resultado: Edad media=28,3 meses 331 varones (51,1%). Los niños que recibieron tratamiento con zumo de manzana diluido presentaron fracaso de tratamiento con menos frecuencia que los que recibieron solución de mantenimiento de electrolitos (16,7 % vs 25,0% IC97,5% , -∞ a -2.0% p<0,001 para inferioridad y p=0,006 para superioridad). El grupo de zumo de manzana/líquidos preferidos precisó rehidratación intravenosa con menor frecuencia (2,5% vs 9,0% IC99% -11,6 % a -1,8%). La tasa de hospitalización y la frecuencia de diarrea y vómitos no fueron diferentes entre los dos grupos.

Comentario: Una de las quejas más frecuentes de las madres es que los niños rechazan la solución de rehidratación oral con electrolitos por su mal sabor: "sabe a medicina". Aunque han aparecido en el mercado otras soluciones con sabor a fruta, los niños siguen rechazándolas y además son relativamente caras. El uso de otras alternativas más agradables para el niño podría minimizar el rechazo, pues el objetivo último es la ingesta de líquidos aunque no se ajusten de manera exacta a las recomendaciones de la OMS. El mayor contenido en azúcar (que tradicionalmente se ha desaconsejado por la posibilidad de producir diarrea osmótica) no disminuye la eficacia de los zumos.

Conclusión: En los niños con GA leve y deshidratación mínima, la hidratación oral inicial con zumo de manzana diluido seguido de sus líquidos preferidos podría considerarse una opción de tratamiento.

Referencia: Freedman SB, Willan AR, Boutis K, Schuh S. Effect of dilute apple juice and preferred fluids vs electrolyte maintenance solution on treatment failure among children with mild gastroenteritis. A randomized clinical trial. JAMA. 2016; 315(18):1966-1974. doi:10.1001/jama.2016.5352.

Pregunta: ¿La asociación de anticoagulantes y terapia hormonal (TH) aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) o sangrado uterino anormal (SUA)?

Respuesta: La asociación no aumenta el riesgo de TEV ni SUA.

Objetivo: Comparar la incidencia de TEV recurrente y SUA en mujeres en tratamiento con rivaroxaban o enoxaparina/antagonistas de la vitamina K (AVK) con o sin TH concomitante.

Método: Estudio de cohortes basado en el ensayo EINSTEIN DVT y PE que evaluó la eficacia y seguridad de rivaroxaban frente a enoxaparina seguida de AVK en pacientes con trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar o ambos. La TH incluyó tanto los anticonceptivos sólo con estrógenos, sólo con progesterona o la combinación de ambos por cualquier vía de administración (píldora, parches, anillo vaginal, implantes o DIU). Se calculó la densidad de incidencia en % eventos por año para mujeres con o sin TH. Se calculó el RR mediante un modelo de regresión de Cox de efectos fijos.

Resultado: Se incluyeron 1888 mujeres <60 años (edad media 41,3) de las que 963 recibieron rivaroxaban y 963 enoxaparina/AVK. 475 mujeres utilizaron TH durante el estudio. En mujeres con y sin TH la densidad de incidencia de TEV fue de 3,7% y 4,7% (RR ajustado 0,56 IC95% 0,23-1,39), 3,7% para tratamiento con estrógenos y 3,8% para tratamiento solo con progestágenos. La incidencia de SUA fue de 22,5% y 21,4% al año (RR ajustado 1,02 IC95% 0,66-1,57). El SUA ocurrió con más frecuencia con rivaroxaban que con enoxaparina/AVK (RR 2,13 IC95% 1,57-2,89).

Comentario: Las mujeres que toman AVK (Sintrom®) requieren anticoncepción por el riesgo de malformaciones fetales y hemorragias en el recién nacido. Los médicos somos reticentes a prescribir anticonceptivos hormonales (ACHO) en mujeres que usan AVK por un TEV previo, debido a su conocido aumento del riesgo de TEV. La ficha técnica de los ACHO contraindica su uso en pacientes con TEV previo, pero no hace referencia a su uso concomitante con anticoagulantes. A pesar de que no existe evidencia al respecto, las directrices de la OMS de 2010 han desaconsejado la anticoncepción con estrógenos en mujeres en tratamiento con AVK por el riesgo de TEV. Sin embargo, la Sociedad Internacional de trombosis y hemostasia aconseja continuar el anticonceptivo oral en mujeres que han tenido un TEV hasta finalizar los anticoagulantes, porque el riesgo de menorragia asociado a la suspensión de los ACHO aumenta con los anticoagulantes. Los resultados de este estudio indican que esta segunda opción podría ser igualmente válida y daría más libertad a las mujeres para elegir el método anticonceptivo que prefieran.

Conclusión: Las mujeres que toman anticoagulantes pueden además usar ACHO o terapia de reemplazo hormonal sin mayor riesgo TEV o SUA.

Referencia: Martinelli I et al. Recurrent venous thromboembolism and abnormal uterine bleeding with anticoagulant and hormone therapy use. Blood 2016; 127:1417-25. doi: 10.1182/blood-2015-08-665927

Pregunta: ¿Existe relación entre la frecuencia de eyaculaciones (FE) y el cáncer de próstata (CP)?

Respuesta: Sí, los hombres que refieren mayor FE en la edad adulta tienen menos probabilidades de ser diagnosticados de CP

Objetivo: Evaluar la asociación entre FE y CP controlando por cribado, enfermedades clínicamente relevantes y el impacto de la mortalidad por otras causas.

Método: Estudio de cohortes prospectivo que incluyó a profesionales de la salud de edad entre 40 y 75 años en 1986 que fueron seguidos hasta 2010. En 1992 se les preguntó por la FE mensual en tres épocas: entre los 20-29 años, 40-49 y el año previo a la distribución del cuestionario. Se calculó la incidencia de CP y se estimó el RR mediante regresión de Cox.

Resultado: Durante 480.831 personas-año 3.839 hombres fueron diagnosticados de CP. En el análisis multivariable el RR de CP para una FE mensual >21 en relación a 4-7 eyaculaciones al mes fue de 0,81 entre los 20-29 años (IC95% 0,72-0,92 p para tendencias<0,0001) y 0,78 entre los 40-49 años (IC95% 0,69-0,89 p para tendencias<0,0001).

Comentario: La mayoría de los factores de riesgo identificados en el CP no son modificables (edad, raza, antecedentes familiares). El mecanismo invocado por los autores para explicar la relación entre FE y CP es que las eyaculaciones frecuentes evitarían la acumulación de secreciones potencialmente cancerígenas (hipótesis de estancamiento prostático). Sin embargo, hemos de recordar que se trata de un estudio de cohortes del que no se pueden extraer relaciones causales y los propios autores reconocen potenciales factores de confusión como factores de riesgo desconocidos o la inclusión de pocos hombres no caucásicos (hombres de raza negra tienen más del doble de probabilidades de fallecer por CP que los de raza blanca). Por otra parte, la exposición al factor de exposición puede tener un sesgo de información (sesgo de recuerdo). Los hombres con mayor FE tenían peores hábitos (> ingesta calórica, > consumo de alcohol y tabaco, > frecuencia de ETS) lo que podría hacer pensar en un sesgo de supervivencia (se mueren por otras causas y no se diagnostica el cáncer de próstata) que los autores refieren haber controlado. A pesar de todas estas limitaciones no nos hemos resistido a comentar este artículo, aunque sólo sea por ayudar a combatir la idea que tantas veces nos repiten en la consulta: "Doctor es que usted me prohíbe todo lo bueno".

Conclusiones: Aunque este estudio sugiere un papel beneficioso en el CP de una mayor FE, establecer la eyaculación como un medio para prevenir el CP sería una conclusión prematura.

Referencia: Rider JR, Wilson KM, Sinnott JA, Kelly RS, Mucci LA, Giovannucci EL. Ejaculation frequency and risk of prostate cancer: updated results with an additional decade of follow-up. Eur Urol. 2016 Mar 28. pii: S0302-2838(16)00377-8. doi: 10.1016/j.eururo.2016.03.027.

Pregunta: ¿Cual es el papel de los inhibidores de la renina frente a los IECA en la insuficiencia cardíaca crónica (ICC)?

Respuesta: El aliskiren no es una alternativa válida en el tratamiento de pacientes con ICC, ni en terapia aislada ni asociado a un IECA.

Objetivo: En pacientes con ICC y fracción de eyección disminuida comparar un IECA (enalapril) con:
1) un inhibidor de la renina (aliskiren) (para poner a prueba la superioridad o al menos no inferioridad)
2) la combinación de los dos tratamientos (para poner a prueba la superioridad)

Método: Ensayo clínico doble ciego en pacientes con insuficiencia cardíaca que se asignaron a uno de los siguientes tres grupos: 2336 pacientes fueron asignados para recibir enalapril a dosis de 5 o 10 mg dos veces al día, 2340 para recibir aliskiren a dosis de 300 mg una vez al día, y 2340 para recibir ambos tratamientos (terapia combinada). La variable resultado principal fue muerte de causa cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca.

Resultado: Después de una media de seguimiento de 36,6 meses, la variable resultado principal ocurrió en 770 pacientes (32,9%) en el grupo de tratamiento combinado y en 808 (34,6%) en el grupo de enalapril (OR 0,93 IC95% 0,85-1,03). El resultado primario ocurrió en 791 pacientes (33,8%) en el grupo de aliskiren (OR vs enalapril 0,99 IC95% 0,90-1,10). No se cumplieron los criterios previamente especificados para la no inferioridad. Hubo mayor riesgo de hipotensión en el grupo de terapia combinada que en el grupo de enalapril (13,8% vs 11,0% p=0,005), así como un mayor riesgo de aumento de creatinina (4,1% vs 2,7% p=0,009) y de potasio (17,1% vs 12,5% p<0,001).

Comentario: Es de sobra conocido que los IECA disminuyen el riesgo de muerte y hospitalización en pacientes con ICC, y por ello son la piedra angular del tratamiento. Dado que el aliskiren suprime el sistema renina-angiotensina-aldosterona por una vía diferente a los IECA, la hipótesis inicial de este estudio era que la adición de aliskiren a enalapril podría obtener beneficios suplementarios. Sin embargo, los datos obtenidos sugieren que hay un techo terapéutico para el bloqueo del sistema renina-angiotensina más allá del cual hay poca o ninguna eficacia adicional y sólo más efectos adversos. En abril de 2012 la FDA ya había contraindicado la asociación de aliskiren con IECA o ARA II en pacientes con diabetes o problemas renales.

Conclusión: El aliskiren no ofrece ventajas frente a enalapril en pacientes con ICC, y la adición de aliskiren a enalapril aumenta los efectos secundarios sin conseguir beneficios añadidos.

Referencia: McMurray JJ et al. Aliskiren, Enalapril, or Aliskiren and Enalapril in Heart Failure. N Engl J Med. 2016 Apr 21; 374(16):1521-32.

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.