

Los mejores artículos médicos publicados en el año 2003

MIGUEL E. CAMPOS,

Se pone a consideración una selección de excelentes artículos que han aparecido en el 2003. Las bases para su elección son las revistas médicas de reconocido prestigio. Se ha escogido otros artículos importantes para nuestra realidad médica, y que se espera sean de utilidad en la atención diaria.

La base original es 'los mejores artículos del año' que han aparecido en el Journal Watch (de los editores del New England Journal of Medicine), el Journal Club del ACP (American College of Physicians) y la revista inglesa Lancet, que en su último número (2003;362: 2101-03), presentó la nominación de los 20 mejores artículos del 2003 en el mundo, y de estos, sus expertos consejeros escogieron 'el mejor artículo del año' ('Avances en Genética', ver más adelante).

El primer mensaje para compartir fue publicado el año pasado por una organización Federal de EE UU, que publicó un artículo acerca del "Mejor cuidado (*Best Care*) que debemos ofrecer a nuestros pacientes"... pero que por diferentes razones, no lo estamos haciendo bien (se le puede bajar del Internet www.ncqa.org). En ese artículo se menciona que en EE UU se podrían ahorrar 41 millones de días de hospitalización innecesarios en los pacientes, y se podrían salvar 57 000 vidas cada año, si es que se brindaran de una manera óptima ciertas terapias, que ya están bien establecidas (basada en evidencias). Entre las enfermedades que necesitan de un "Best Care", se encuentra en primer lugar la terapia que reciben los pacientes con hipertensión arterial (HTA), que es subóptima en la mayoría de ellos, y que es responsable del 50% de todas esas 57 000 muertes innecesarias. Le siguen en orden de importancia dar terapias subóptimas para otras enfermedades cardiovasculares (ECV), para el asma, la depresión y la diabetes mellitus (DM).

Prioridades de la OMS en el 2004

En el periódico quincenal "Internal Medicine News", de los Estados Unidos de Norte América (EE UU), se publicó en el mes de noviembre del 2003, cuales eran las principales preocupaciones, de esta importantísima organización. Estas son:

- VIH-sida.
- Mejorar supervivencia de los niños.
- Erradicación de la poliomielitis viral.
- SARS.
- Guerra al tabaquismo.
- Prevención de la violencia.
- Eliminar los accidentes de tránsito, en las ciudades.

Estos tópicos serán discutidos en su próxima reunión anual, en México, en noviembre 2004.

Las mejores historias médicas del 2003 (Journal Watch, 1/1/2004)

Aquí les presentamos la lista de todos los artículos escogidos por los editores del Journal Watch. Más adelante encontrarán el resumen de los más importantes.

1. La epidemia de SARS.
2. Más del WHI: ¿cuándo es dable recetar una TRH?
3. Medicaciones iniciales para el tratamiento de la HTA-Update.
4. Hay mucho interés en las dietas bajas en carbohidratos... pero pocas evidencias.
5. Test de proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-CRP)... ¿listos para ella?
6. ¿Deberían hacer despistaje para aneurismas de la aorta abdominal?
7. Más malas noticias acerca de los catéteres de arteria pulmonar.
8. Vitaminas: desencantos y esperanzas.
9. Crece el rol de los inhibidores de las aromatasas para el cáncer de mama.
10. Tres buenos estudios sobre Cirugía: Un excelente estudio sobre enfisema. Nuevas terapias para aneurismas intracraneales. Se reajustan la terapia hidroelectrolítica en ancianos.
11. ¿Estamos listos para tener un sistema único de seguros de la Salud?
12. La influencia cada vez mayor de tests con microARN.

FACP



The effective physician: Resoluciones para el 2004

William Golden y Robert H. Hopkins, de la Universidad de Arkansas, publican regularmente en el periódico médico Internal Medicine News muchos consejos prácticos, para que todos podamos practicar mejor la profesión médica. En el último número del año pasado (IM News 29 diciembre 2003), publicaron lo que debemos proponernos en el 2004, para ser mejores médicos. Aquí un resumen de ellas.

1. Desarrollar un cuidado más efectivo para la hepatitis C = Se ha encontrado que la terapia para los serotipos 2 y 3: debe ser por 24 semanas (siempre y cuando hubiera una buena respuesta a la semana 12). La terapia para el serotipo 1 debería ser por 48 semanas.
2. Cuidado con las pruebas de despistaje (*screening*) que son “engañadoras”: α -fetoproteína para despistaje de carcinoma hepatocelular; stress tests[®] cardíaco y CT-scans coronarios, en gente asintomática; rayos X de tórax y examen de citología de esputo para descartar un cáncer de pulmón.
3. Revisar las guías para despistaje de cáncer de colon. Las clásicas: prueba de Thevenon, para detectar sangre oculta en heces, una vez por año, o sigmoidoscopia o radiografía de colon con enema, cada 5 años o colonoscopia cada 10 años. En el futuro, detección de ADN en heces y colonoscopia virtual.
4. Todos deben saber... las complicaciones que suceden con la cirugía bariátrica: un tercio de pacientes desarrollarán cálculos biliares; el 5 a 15% hará estenosis del estoma y tendrán muchas náuseas y vómitos; el 5 a 15% hará úlceras marginales; deficiencias comunes en ellos: de hierro, calcio, folato y vitamina B12; algunas pacientes al mejorar de su obesidad mórbida pueden recobrar su menstruación y fertilidad.
5. Apoyen a sus colegas que pasan por las penas de un divorcio.
6. Piensen mucho en el síndrome metabólico: Muchos pacientes ya lo sufren... y van a hacer complicaciones cardiovasculares (CV). Se caracteriza por: glicemia en ayunas (FBS), mayor de 110 mg/dL; triglicéridos (TGC), > 150 mg/dL; bajos niveles de colesterol-HDL; mucha circunferencia abdominal; presión arterial (PA), > 135/ 85 mmHg.
7. Vuelvan a considerar el diagnóstico de esófago de Barrett...
8. Mantener escepticismo acerca de los muy usados suplementos: terapia de reemplazo hormonal (TRH), de vitaminas C y E, ya que no ayudan para cuidar el corazón. Mucho cuidado con los abundantes suplementos dietéticos que no sirven, o con las medicinas naturistas para la hipertrofia benigna de la próstata (HBP).
9. Tener—cuanto antes—las historias clínicas computarizadas. No esperar hasta el 2010.
10. Todos debemos monitorizar la buena performance de nuestros equipos en los consultorios.

Los 10 mejores estudios 2003 de “Today in Cardiology”

1. Todos los pacientes en alto riesgo... deben recibir estatinas.
2. Un bloqueador de los receptores de angiotensina II (ARB) dio beneficios en la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Estudio CHARM (3 publicaciones): 7601 pacientes... que además de su tratamiento con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o betabloqueadores (BB), recibieron el ARB candesartán (al inicio 4 a 8 mg, y poco a poco hasta 32 mg/d). La mortalidad bajó 12%... y hubo menos hospitalizaciones en esos pacientes (16% menos).
3. El IECA perindopril (6 mg) previno muertes, infarto miocárdico agudo (IMA), en pacientes estables con enfermedad cardíaca coronaria (ECC).
El Estudio EUROPA (por 4 años), según Kim M. Fox, es un progreso en Cardiología. El perindopril redujo los resultados finales primarios en 20%. También disminuyó la mortalidad total en 11%; los IMA, en 24%; la ICC, en 39%.
4. Las estatinas y la endarterectomía de arteria carótida dieron similares resultados. Estudios SAPPHERE.
5. Los resultados de los estudios Women Health Initiative (WHI) y del WELL-HART comprobaron que no existe beneficio CV (pero en estos estudios, las pacientes reclutadas ya estaban viviendo varios años una postmenopausia).
6. Un nuevo estándar: usar la warfarina en bajas dosis.
Estudio Prevent para tromboembolismo venoso (que sucedería en 6 a 9% de pacientes/año).
7. Se debe preferir la terapia basada en diuréticos como el primer paso en el tratamiento de la HTA.
8. Algunos expertos cuestionan puntos del JNC-VII.
9. Se aprobó el primer stent con sirolimus...
10. Todo paciente diabético se beneficiaría tomando estatinas...

Tabla 1. Los diez diagnósticos más mencionados en los consultorios de internistas, EE UU.

• Hipertensión arterial	15,1%
• Diabetes mellitus no complicada	6,4%
• Hiperlipidemia	4,3%
• Examen médico de rutina	2,5%
• Hipercolesterolemia	2,5%
• Hipotiroidismo	1,8%
• Problemas depresivos	1,8%
• Asma	1,7%
• Infección respiratoria alta aguda	1,7%
• Bronquitis	1,6%

(IM News, julio 15,2002)

Efecto de 4 monoterapias antihipertensivas sobre la masa muscular cardíaca y la función del ventrículo izquierdo en pacientes con HTA e HVI

Drago Rakic y col., de la Universidad de Croacia, diseñaron un estudio aleatorio, doble ciego, y con doble-control (RCT) que fue publicado en el JAMA 2002;43:672-679, donde se comparan los efectos de 4 drogas antihipertensivas sobre la masa muscular y la función del ventrículo izquierdo (VI), que incluyó a 80 pacientes con HTA y con hipertrofia del VI (HVI) confirmada (por electro o ecocardiograma). En 64 pacientes (34 mujeres) que completaron el estudio de 6 meses se investigaron los efectos de la indapamida, nicardipino, propranolol y la clortalidona.

Se encontró que no hubo diferencias significativas en los efectos antihipertensivos de las 4 medicaciones (el promedio de disminución en la PA sistólica y diastólica fue 12,8 y 10,4%, respectivamente). Las 4 drogas antihipertensivas causaron una buena reducción en la masa del VI (con valores entre 7,9%, en el grupo propranolol, y 10,1%, en el grupo nicardipino) y no hubo diferencia significativa entre todos los grupos terapéuticos.

No hubo correlación significativa entre los cambios en la masa del VI y otras variables (como presión arterial, y función sistólica y diastólica). En ningún grupo, el tratamiento mejoró la función sistólica con la reversión de la HVI, pero si se notó alguna mejoría en algunos índices de la función diastólica. Tampoco mejoró significativamente la velocidad (tanto la temprana y la tardía) y la tasa de proporción de ambos llenados del VI. No se observaron efectos colaterales clínicos relevantes. La conclusión del estudio fue que las 4 monoterapias antihipertensivas alcanzaron similares controles de la HTA y de la reducción en la HVI.

La combinación de drogas antihipertensivas a bajas dosis es preferible a la monoterapia a dosis usuales

Wald y col., de la Universidad de Londres, publicaron "El valor del tratamiento con bajas dosis de drogas antihipertensivas (DAH): un análisis de 354 estudios aleatorios" (BMJ 2003; 326: 1427-34). Los estudios fueron identificados al buscarlos en el Medline (del 1966 al 2000, y que se extendieron al año 2001 para incluir estudios con empleo de ARB), en la Librería Cochrane, y la Web Science Database, se escanearon todas las bibliografías de los estudios más relevantes, y finalmente, también se contactaron las compañías farmacéuticas.

Solo se incluyó estudios que eran doble-cego, aleatorios, y controlados con placebo, que examinaron los cambios en la PA relacionados a dosis especificadas de cualquier tiazida, BB, IECA, ARB o bloqueadores de los canales del calcio (BCC). Se excluyeron los estudios menores de dos semanas, si la mayoría de los pacientes fue de raza negra, o si los pacientes tenían insuficiencia cardíaca, infarto miocárdico u otro problema CV.

RESULTADOS

Trecientos cincuenta y cuatro estudios si cumplieron con el criterio de selección (duración promedio 4 semanas). Ellos in-

cluyeron 791 grupos de tratamiento (219 fueron estudios de terapia cruzada, y 572 estudios de terapia paralela), que evaluaron diferentes drogas, o diferentes dosis de la misma droga. Se estudiaron 7 tiazidas, 15 BB, 12 IECA, 8 ARB y 11 BCC. En total, 39 879 participantes (edad promedio 53 años) recibieron tratamiento con drogas, y 15 817 con placebo (edad promedio, 53 años). Los datos fueron sintetizados como meta análisis.

Los 5 tipos de drogas dieron reducciones similares de PA. La reducción promedio de la reducción (comparada con placebo) de la PA con dosis estándar de mantenimiento, fue de 9,1 mmHg la PA sistólica (PAS) y 5,5 mmHg la PA diastólica (PAD). Si se usó solo la mitad de las dosis estándar la PAS bajó 7,1 mmHg y la PAD, 4,4 mmHg.

Las diferentes drogas ubicadas dentro de las 5 categorías dieron iguales reducciones de la presión arterial. Por cada 10 mmHg de elevación de la PA (antes de la terapia), la reducción de la PA con una droga a dosis estándar era en promedio 1,0 mmHg para la PAS y 1,1 mmHg para la PAD.

Cincuenta estudios (con 119 comparaciones de tratamiento, placebo-controladas) estudiaron los efectos de drogas de 2 categorías, en forma separada o combinada. El efecto reductor de la PA de las diferentes categorías de drogas fueron aditivos. Dos drogas usadas en combinación dieron una reducción media de PA (reajustada con placebo) de 14,6 mmHg la PAS, y 8,6 mmHg la PAD.

Los efectos adversos de las tiazidas vs. BB y los BCC estuvieron relacionados con las dosis. El efecto adverso más común de los IECA fue tos, y no se modificaba con diferentes dosis. Los ARB no se asociaron con un exceso de efectos adversos.

En 66 estudios clínicos, las monoterapias causaron efectos adversos en 5,2% de pacientes y en 33 estudios de 2 drogas combinadas, causaron efectos adversos en 7,5% (menos que aditivos).

Las conclusiones del estudio fueron que las 5 categorías de DAH dieron similares reducciones de PA. Cuando las drogas se usaron en combinación las reducciones en la PA fueron aditivas, pero la incidencia de efectos adversos, menos que aditivos.

Medicación inicial para el manejo de la HTA. Nuevas evidencias y guías actualizadas (Journal Watch, enero 1, 2004)

En el pasado, las recomendaciones para una elección óptima para el tratamiento inicial de la HTA han sido algo difusas. En diciembre 2002 aparecieron los resultados de un muy esperado y extenso estudio llamado ALLHAT (Antihypertensive and Lipid Lower Preventive Heart Attack Trial) que confirmó que los diuréticos aún permanecían como la terapia apropiada de primera elección (aunque no sea bien aceptada por todos los expertos).

En este magno estudio se aleatorizaron 33 357 adultos con hipertensión y por lo menos un factor de riesgo coronario, en 4 ramas, para recibir tratamiento ya sea con clortalidona, amlol-



dipino, lisinopril o doxazosina (esta última rama fue eliminada prematuramente del estudio, porque los pacientes que se manejaron con este alfa-bloqueador presentaron una alta -e inaceptable- incidencia de falla cardíaca).

Luego de 5 años de seguimiento no se encontró ninguna diferencia significativa entre los otros grupos de tratamiento (en tasas de enfermedad coronaria fatal y no fatal, de IMA o en las tasas de mortalidad -por cualquier causa). Sin embargo, cuando se comparó con clortalidona el grupo amlodipino exhibió una mayor incidencia de falla cardíaca, y el grupo lisinopril mostró una mayor incidencia de falla cardíaca, stroke y angina (JAMA 2002, dic 18; 288, 2981).

En un metaanálisis de otros 42 ensayos clínicos, se encontró que bajas dosis de diuréticos reducen significativamente las tasas de enfermedad cardíaca coronaria, falla cardíaca, stroke y “cualquier mortalidad” (comparado con placebo), y que ninguna otra clase de drogas fue mejor (JAMA, mayo 21; 289, 2534).

Otros dos ensayos clínicos enfocaron también la farmacoterapia de la HTA. Luego de 3 años de seguimiento a 16 000 adultos que fueron aleatorizados a tratamiento con verapamilo de larga acción vs. hidroclorotiazida o atenolol, no se encontró diferencias en la incidencia de las metas-eventos clínicos primarios (infartos cardíacos, stroke, o muerte CV). Se encontró que la incidencia de hemorragias no-stroke y falla cardíaca fueron más comunes en el grupo verapamilo (JAMA, abril 23-30; 289:2073).

En un estudio menor, en el que se evaluó (en forma aleatorizada) el tratamiento con enalapril vs hidroclorotiazida, se encontró que en el grupo enalapril hubo una leve menor incidencia (pero estadísticamente significativa) de eventos CV o muerte por cualquier causa (NEJM, febrero 13; 348:583).

Las limitaciones descritas en estos estudios han impedido hacer mejores aplicaciones que se traduzcan en mejores terapias.

El JNC 7 introdujo la categoría de prehipertensión (pacientes que tenían PAS 120 a 139 mmHg y PAD 80 y 89 mmHg) y recomienda que estos pacientes deben ser manejados en primer lugar, mejorando su estilo de vida. El JNC 7 (basado principalmente en el ALLHAT y los otros metaanálisis presentados aquí) recomienda que debería considerarse a las tiazidas como terapia inicial para hipertensión no complicada, aunque reconoce que muchos pacientes van a requerir dos o más medicaciones concomitantemente (JAMA 21 mayo; 289:2560). Las metas terapéuticas para HTA en pacientes con diabetes o enfermedad renal es bajarla a menos de 130/ 80 mmHg.

Muchos expertos han criticado el JNC-VII porque la categoría de “prehipertensión” va a “enfermatizar” a muchos pacientes. Uno de ellos también mencionó que el uso de diuréticos a larga data, podría desencadenarles más fácilmente una DM (comparado con diuréticos, el riesgo con IECA es 0,70 x, y con BCC, 0,84 x) (Lionel Opie, Lancet, enero 10, 2004)

Guías actualizadas del tratamiento del IMA

La enfermedad coronaria –y el infarto de miocardio agudo (IMA)– son problemas cada vez más graves en los países desarrollados y en los del tercer mundo. Bruce Psaty mencionó, en una Conferencia de Cardiología 2003, que “si tuviéramos que hacer una sola cosa para disminuir la tremenda carga de la ECC... sería evitar que haya una HTA sistólica (en nuestros pacientes)”. Más abajo en la lista de las medidas preventivas de un IMA vienen: buscar tener euglicemia, prevenir aterosclerosis periférica (detectado tomando las PA y obteniendo el índice pierna-brazo), buscar si existe un engrosamiento de las carótidas (y tratarlos), y estudiar la fracción de eyección, en ciertos pacientes. Pero... una vez que sucede un IMA, debemos hacer todos nuestros esfuerzos, para tratarlos bien.

Continuamente se reúnen todos los especialistas en Cardiología en EE UU, para actualizar las terapias más efectivas para el muy común IMA. En Reviews in Cardiovascular Medicine, Vol 4, Nº 3, de octubre 2003, se publicó el “Algoritmo de manejo para IMA, con o sin disfunción ventricular”, que son las Guías del Post MI Consensus Guidelines Committee (Tabla 2).

También han aparecido importantes artículos, sobre la mejor manera de prevenir un segundo IMA (prevención secundaria). Es obligatorio que el 100% de estos pacientes reciban terapia con antiplaquetarios, estatinas, IECA y BB. También debemos cuidar la eliminación de los ya bien conocidos factores de riesgo (fumar, obesidad, sedentarismo) y manejar adecuadamente la frecuente depresión que estos pacientes sufren (Hasnain Dalal y col., BMJ 2004; 328: 693-97).

¿Se debe usar más ampliamente la proteína C reactiva de alta sensibilidad?

Cada vez se acepta más que la aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria crónica y se busca mejores marcadores sanguíneos de la inflamación, como la proteína C reactiva (PCR).

Datos actuales sugieren que la elevación de la PCR predice un mayor riesgo de eventos CV, en gente aparentemente normal (y también en los que tienen el síndrome metabólico); se ha publicado que niveles elevados de PCR se relacionan fuertemente con una isquemia inducida, en pacientes con aterosclerosis coronaria. Por ejemplo, en un estudio de 28 000 mujeres aparentemente saludables, investigadores compararon los niveles de PCR con el LDL-c, como predictores de riesgo CV. Durante un seguimiento promedio de un año el riesgo relativo (RR) para sufrir el primer evento CV (después de ajustar por otros factores de riesgo) fue de 2,3x en los pacientes que tenían la CRP elevada (quinto vs primer quintiles). En cambio, para el LDL-c el RR fue sólo 1,5x. Los subgrupos con PCR y HDL-c bajos, y los que tenían PCR baja y LDL-c alta tuvieron una tasa de supervivencia (sin sufrir ningún evento) que se situaban en el centro entre los pacientes que tuvieron niveles altos y bajos de ambos tests (NEJM 2002 noviembre 14; 347: 1557).

Entre 229 pacientes subestudiados, aquellos con quintiles de niveles de CRP más altos (> 0,38 mg/dL) tuvieron más probabilidad (significativa) de sufrir una isquemia inducible en ecocardiografía de estrés, que los que tuvieron niveles menores de PCR (75% vs 45%, o un tasa de chances, u odds ratio de 4,2x) Lo interesante fue que esa asociación se vio sólo en los pacientes no tratados con BB o estatinas (Circulation, enero 2003, 21; 107: 245).

Aún no se sabe con certeza como es que se va a usar esta prueba en la práctica médica diaria, pero ya se han publicado ciertas guías para su uso (Circulation, enero 28;107:499, AHA).

Nuevo biomarcador de riesgo en pacientes con LDL-c normal

La fosfolipasa A2-asociada a lipoproteína (Lp-PLA-2 de sus siglas en inglés) es un nuevo biomarcador de riesgo de ECC, en la gente que más necesita de estos nuevos estudios: los que tienen un colesterol y un LDL-c normal o bajo. Un nuevo análisis de los datos derivados del estudio ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities- evaluación del riesgo cardiaco en las comunidades) se demostró que una LP-PLA2 elevada (al igual que una CRP-HS alta) se asoció independientemente con un alto riesgo para desarrollar enfermedad cardiaca futura, aun después de reajustarse por factores tradicionales de riesgo. La Lp-PLA2, es conocida también como el factor activador de plaquetas acetilhidrolasa (PAFH) es una enzima que oxida los ácidos grasos cuando las partículas de LDL-c infiltran las paredes arteriales (y forman placas ateroscleróticas). Esto da una conexión putativa entre las li-

poproteínas e inflamación vascular. También está bajo estudio el uso clínico de un inhibidor específico de la Lp-PLA2, como terapia de la aterosclerosis.

Se estudiaron 12 819 pacientes (que fueron saludables al inicio) y en 6,8 años de seguimiento, 609 desarrollaron una nueva ECC. Se les comparó con 741 pacientes ARIC sanos. Entre la mitad de los pacientes con LDL-c debajo de 130 mg/dL y un Lp-PLA2 en el tercer tercil, se asoció en forma independiente con 2,12 x mayor riesgo de hacer ECC (vs pacientes en el primer tercil). Los pacientes que cayeron en el segundo tercil tuvieron un riesgo de 1,81x. Si los pacientes del tercer tercil, también tenían su CRP en el tercer tercil, su riesgo de hacer una nueva ECC se elevó a 3,1x. (Christie M Ballantyne, Baylor Medical College, en el Meeting AHA, 2003)

Valor pronóstico de la mieloperoxidasa en síndromes coronarios agudos

Se menciona que la inflamación tiene un rol importante en la génesis de los síndromes coronarios agudos. La mieloperoxidasa (MPX) es una enzima que genera una especie de oxígeno reactivo liberado de los leucocitos activados. Los niveles plasmáticos de la MPX podrían servir como un marcador más de la inflamación. Se encontró que la MPX plasmática fue predictiva de futuros eventos coronarios en pacientes que tenían dolor de pecho, aun teniendo niveles normales de troponina-T. La MPX plasmática puede ser usada para estratificar el riesgo en quienes se sospecha un síndrome coronario agudo. (NEJM 23 octubre 2003)

Tabla 2.

Infarto miocárdico agudo (IMA): Tratamiento agudo

Con elevación del segmento ST

- Aspirina
- Heparina o heparina de PM bajo (EV)
- Betabloqueadores (EV, oral)
- PCI primaria, o trombolíticos
- IECA (12 a 24 horas)

Sin elevación del segmento ST

- Aspirina y clopidrogel
- Heparina o PM bajo (EV)
- Betabloqueadores (EV, oral)
- Tratamiento invasivo temprano (riesgo _ o alto)
- Inhibidor de receptor GP IIb/IIIa (si hay riesgo alto, o PCI)
- IECA (12 a 24 horas)

Manejo del IMA a mediano o largo plazo (después de medir fracción de eyección)

Con disfunción ventricular

- Aspirina, clopidrogel, o ambos
- Betabloqueador
- IECA
- Estatinas
- Dieta (ácidos grasos omega-3)
- Ejercicios/ Rehabilitación cardiaca
- Dejar de fumar
- Control riguroso de DM, HTA
- Anticoagulantes (en algunos pacientes)

Sin disfunción ventricular, con o sin falla cardiaca

- Aspirina, clopidrogel, o ambos
- Carvedilol
- IECA
- Estatinas
- Eplerenona (si hay DM, o síntomas de ICC)
- Dieta (ácidos grasos omega-3)
- Ejercicios/ rehabilitación cardiaca/ No fumar
- Control riguroso de DM, HTA
- Estratificación de riesgo para muerte súbita.
- Anticoagulantes (en algunos pacientes)

PCI: intervención coronaria percutánea DM: Diabetes mellitus PM peso molecular



El valor de las estatinas en la prevención de la ECV

En los últimos años se ha llegado a la convicción de que las Estatinas son muy importantes en bajar el riesgo de desarrollar un ataque coronario agudo, por aterosclerosis. La evidencia actual sugiere que los efectos pleiotrópicos de las estatinas (modulación de la inflamación y de la PCR, proteger la función del Endotelio, baja la proliferación celular, disminuye la oxidación, baja la agregación plaquetaria, etc.), son componentes importantes de su efecto beneficioso-protector (especialmente en el corto plazo). Sin embargo, el beneficio bien-conocido, de disminuir el LDL-c, también tiene que ser bien reconocido y enfatizado.

Pero, últimamente han aparecido muchos artículos y controversias acerca del valor de las estatinas en la prevención secundaria y primaria de la ECV, ya que hay un buen número de pacientes que no toleran esta terapia, y en otros pacientes estas drogas son solo parcialmente efectivas. Además, se estima que las estatinas reducen el riesgo de hacer un evento cardíaco en sólo 20 a 40% (P.K. Shah, Reviews in C-Vasc Medicine, 2003; 4: 136-141)

Una de las controversias es acerca del dosaje óptimo de estas importantes drogas (que todavía no están bien determinados), y menos aún en los pacientes de edad avanzada. También es controversial su uso rutinario en los pacientes de la tercera edad, ya que ellos toleran menos estas drogas, que además pueden tener efectos colaterales severos que muchas veces no se detectan (Paul Ross New York Medical College, Mayo Clinic Proc, marzo del 2003). Muchos pacientes presentan problemas de dolores musculares (y sin elevación del CPK). Ahora se cree que el uso rutinario de nuevas pruebas para detectar los marcadores de inflamación (tales como la PCR-HS) van a ayudar a determinar el dosaje óptimo de las estatinas.

Ross menciona que las recientes guías publicadas en EE UU han impuesto metas para el LDL-c algo arbitrarias (sin datos clínicos adecuados que justifiquen tal terapia agresiva), y actualmente se está apuntando a bajar el LDL-c a menos de 100 mg/dL.

Uso de estatinas en los pacientes de la tercera edad

Ya no cabe ninguna duda que la terapia con estatinas es uno de los grandes avances terapéuticos de las últimas dos décadas, que ha logrado disminuir la morbimortalidad, de la muy frecuente ECC. Los beneficios de las estatinas se dan no solo por su capacidad de bajar el LDL-c, sino también por los efectos "pleiotrópicos" (ver más arriba). Pero en lo que respecta a la terapia en los ancianos, todavía existen muchas controversias, ya que en los importantes estudios sobre estatinas, la población de la tercera edad ha sido siempre subrepresentada... aunque en ellos se vio grandes beneficios en la prevención secundaria (y en la primaria también).

Edward Havranek (Universidad de Denver, Colorado, EE UU) escribió en el Journal Club del ACP (julio/agosto 2003), que después de los 75 años, el colesterol contribuirá muy poco sobre el riesgo de enfermedad coronaria (comparado con los de 55 a 75 años), pero la mortalidad por enfermedad coronaria es más alta.

Tabla 3. Consideraciones a tener en cuenta siempre para decidir si se trata con estatinas (incluyendo a los ancianos)

- Límites de la terapia entre riesgos y beneficios
- El NNT
- Costo/efectividad
- Proporción de la población que requiere el tratamiento
- Costo total de la terapia (un tratamiento es considerado costo-efectivo si es menor de 40 000 dólares/año de vida salvada)

Comentando el estudio aleatorizado PROSPER (Shepherd J y col., Lancet 2002;360: 1623) que demostró que la terapia con pravastatina disminuía los eventos CV en ancianos (pero que no bajó la tasa de strokes en ellos, quizá debido a que la mayoría de los pacientes tenían una leve HTA sistólica). Havranek comentó que la mayoría de ancianos (y sus cuidadores) a menudo escogerán una terapia que les preserve su actual buen estado funcional, en vez de escoger una terapia que les baje la mortalidad. El concluyó que aquellos ancianos, que funcionan muy bien en su vida diaria, que tienen enfermedad vascular o elevado colesterol más otro factor de riesgo, y que deseen aumentar su expectativa de vida, probablemente aceptaran las estatinas. Aquellos que solo quieren preservar su actual estado de funcionalidad, probablemente rechazarán esa terapia.

En otro estudio se vio que la mortalidad en los pacientes con ICC severa, disminuye en forma muy importante en los pacientes que reciben estatinas (Meeting anual del AHA del 2003; Int Med News, abril 2003). El análisis fue retrospectivo, derivado del estudio PRAISE (mas 1153 pacientes), donde se estudio la eficacia del amlodipino vs placebo.

En pacientes con fracción de eyección del VI de menos del 30% y que pertenecían a una clasificación IIIb ó IV del NYHA, Mozaffarian y col. (Universidad de Washington, Seattle), encontraron que 8% de los pacientes estaban ya recibiendo la estatina al iniciarse el estudio, y en otro 4% la comenzaron después. La droga usada por el 76% de los pacientes era la lovastatina. Durante 1,3 años de seguimiento, 413 murieron, y 88% de las muertes fueron por causas cardíacas. Después de reajustar los grupos por edad, género, DM, fracción de eyección, y grupo de tratamiento, los pacientes que ya estaban en tratamiento con estatinas, antes del inicio del estudio, tuvieron 42% menos riesgo de muerte (vs pacientes sin estatinas). En los pacientes que iniciaron su tratamiento con estatinas con este estudio presentaron un 62% menor riesgo de muerte. Esta reducción en mortalidad se vio, ya sea si la ICC era de origen isquémica o no.

Tan y col. publicaron un subestudio del famoso Estudio del Corazón de Framingham (Arch Int Med, mayo 12, 2003) con 1026 pacientes "sanos" a los que se les midió el perfil lípido, y se les siguió por varios años. Entre el año 1992 y el 2000, 77 pacientes desarrollaron enfermedad de Alzheimer (EA). Ellos encontraron que los niveles de colesterol basal, y el de toda su vida (en promedio) no tuvieron relación con el riesgo de hacer EA.



Asociación entre HDL-c y mortalidad

En el pasado se ha encontrado que los pacientes con edad promedio de 87 años, y niveles altos de colesterol (total y fraccionado) tenían una menor mortalidad causada por enfermedades infecciosas. Últimamente ya se sabe que tener un nivel bajo de HDL-c (pero no un alto LDL-c) es un factor de riesgo para ECC y stroke. Las actuales recomendaciones para bajar este riesgo, apunta a solo bajar el LDL-c (tanto en pacientes jóvenes como los de la tercera edad), pero actualmente, basado en los nuevos estudios realizados, se está argumentando que quizá sea más beneficioso subirles el HDL-c a estos pacientes (que bajarles el LDL-c o el colesterol total) utilizando fibratos, niacina o las nuevas terapias experimentales. Muchos cardiólogos han ya están afirmando que ya se está iniciando la “década del HDL-c”. (Annelis W E Weverling, Univ de Leyden, Arch Int Med 2003;163. 1549-54).

La dieta mediterránea y su asociación con mortalidad (NEJM 26 junio, 2003)

Aquí se presenta un estudio prospectivo realizado en 22 043 adultos en Grecia, en unas localidades que tienen una gran adherencia a cumplir esta dieta (Dimitrios Trichopoulos, de las Universidad de Harvard y Atenas, y col, NEJM 2003; 348: 2599-608). Esta es una dieta que no es baja en grasas totales o en carbohidratos. Es una dieta baja en grasas saturadas, pero rica en grasas monoinsaturadas (aceite de oliva) que protegen contra ECV y algunas enfermedades neoplásicas. También es rica en cereales completos (mínimamente procesados), legumbres, frutas y vegetales. La ingesta de proteínas se basa principalmente en pescado y pollos, y muy poco en carnes rojas. Los productos lácteos también están limitados (basados en yogurt y quesos) y con ingesta moderada de alcohol. A los 44 meses de seguimiento hubo 275 muertes. Evaluando los resultados, los investigadores encontraron que hubo una reducción en la mortalidad por enfermedad coronaria, en 33%, y la muerte por cáncer disminuyó en 24%. Ellos concluyeron que esta dieta debería ser adoptada por los países occidentales, como una medida preventiva muy eficaz para una de las enfermedades más importantes del mundo.

Aparece una nueva súper píldora para la salud

Nick Wald, profesor de Medicina Preventiva del Instituto Wolfson de Londres, publicó en el BMJ de octubre del 2003, que debido a la existencia de una altísima prevalencia de ECV en el mundo (“50% de la población británica hará enfermedad cardiaca severa”) probablemente en el futuro, los mayores de 55 años deberían tomar la *poly-pill* (o súper píldora), que tendrá 6 fármacos ya comprobados de proveer una buena terapia preventiva: aspirina, 81 mg; una estatina (genérica); 3 antihipertensivos (un diurético, un BB y un IECA), y un suplemento de ácido fólico. Wald ha calculado que el uso diario de esa súper píldora va a redundar en la disminución de millones de muertes en todo el mundo.

Robert O. Bonow, presidente de la AHA, comentó que la idea de la súper píldora era muy radical, ya que muchas personas podrían

presentar reacciones adversas a uno de los medicamentos componentes de esa súper píldora... o quizá otros llegaran a necesitar dosis mayores de alguno de esos componentes, según la enfermedad o complicaciones que tengan. El concluyó diciendo que “mi idea de una súper píldora es... hacer más ejercicios y consumir una buena dieta”.

Descontinuar la aspirina, aumenta el riesgo de problemas cardiacos

Ya está bien establecida esta recomendación: “Pacientes con problemas cardiacos no deberían parar su terapia con aspirina, aunque vayan a ser sometidos a tratamientos odontológicos, o procedimientos quirúrgicos menores”. Emile Ferrari profesor de cardiología del Hospital Universitario Pasteur de Niza (Francia) presentó una revisión de pacientes cardiacos tratados entre setiembre 1999 y abril 2002 (Meeting anual del Colegio N.A. de Chest Physicians, en Orlando Florida, el 29 de octubre del 2003).

Los resultados de Ferrari mostraron en 1 236 pacientes admitidos en el hospital por un síndrome coronario agudo (por ejemplo, angina inestable, formación de coágulos en un stent o ataque cardiaco); una gran proporción había dejado recientemente su ingesta de aspirina, en total 500 han estado tomando aspirina bajo cuidado médico por lo menos 3 meses, 51 de estos habían dejado su aspirina menos de una semana antes de su episodio CV. Estos 51 pacientes representaron el 4,1% de todas las hospitalizaciones por eventos coronarios durante este periodo. Aunque la mayoría de pacientes ya había tenido otros eventos coronarios, como ataques cardiacos o angina estable, 15 y 36 pacientes, respectivamente, nunca habían sufrido un problema coronario inestable mientras seguían en tratamiento con aspirina.

Razones por las que se descontinua la aspirina

Cirugía menor, fibroscopias, tratamientos odontológicos, sangrado (para evitar sangrados potenciales), y no aceptación del tratamiento recomendado (en 20 pacientes)

Richard Iwing, jefe de la división de Pulmonary Critical Care del Massachusetts General Hospital y Presidente del CNACHP, comentó que este estudio es potencialmente muy importante pero se debe hacer un estudio aleatorizado más extenso para tomar decisiones más firmes. La aspirina es muy segura, y los pacientes cardiacos deberían continuar tomándola siempre... y no deberían dejar su tratamiento frente a procedimientos quirúrgicos menores. Tienen que preguntarle primero a su médico primario (“Lancet, 8 noviembre de 2003)

Adherencia a los indicadores de calidad del tratamiento en la ICC aguda

En la actualidad, todos los grandes centros médicos del mundo están tratando de uniformizar criterios, para así tratar de brindar la mejor atención a los pacientes (cualquiera sea su nuevo médico) que sufren de enfermedades crónicas severas, que tienen una alta tasa de complicaciones y recaídas.



Acaba de publicarse algunos resultados del estudio ADHERE (Acute Decompensated Heart Failure National Registry) que tiene la misión de tratar de brindar la mejor atención posible a los pacientes que sufren de severa ICC, y transmitir estas enseñanzas al resto de la comunidad médica. Gregg Fonarow mostró en la Sociedad Norteamericana de Insuficiencia Cardíaca (2003) las diferencias que existen entre los diferentes hospitales, en la atención que brindan a sus pacientes con ICC.

Mucho cuidado. Hay gran peligro si no se diagnostica tempranamente una insuficiencia renal

Un alto porcentaje de personas con factores de riesgo para desarrollar una enfermedad renal (ER) no sabe que tenía ese riesgo (y sus médicos tampoco lo sabían!). Brian Pereira y col., en su estudio KEEP (Kidney Early Evaluation Program) publicado en el Am J Kidney Dis 2003; 42 (suppl 4) mencionó que de 11 246 personas (con potencial de hacer daño renal) evaluadas, el 47% tenía por lo menos un factor de riesgo para ER (y menos del 3% si sabía que tenía ese riesgo). El asegura que en la actualidad todos los médicos pueden diagnosticar y tratar más temprano una insuficiencia renal, y así mejorar el futuro de sus pacientes.

De esos 11 246 pacientes, el 24,3% tenía DM; 51,5, HTA; 78,4%, sobrepeso; 44,3% eran (o fueron) fumadores (y son los típicos pacientes que vemos en nuestros consultorios!). En particular, todos y cada uno de los pacientes que tienen una severa HTA, tienen que ser evaluados por una ER oculta.

El diagnóstico de una ER crónica en el estudio KEEP se basó en dos opciones: o se les calculó la tasa de filtración glomerular (si tenían < de 60 mL/min, por 1,73 m²) o tenían > de 60 mL/min pero asociada a microalbuminuria.

La ER crónica es un problema cada vez más grave, en todo el mundo. En EE UU, cerca de 20 millones (10,8% de la población adulta) tienen ER temprana y conforme se envejece, se agrava.

Valor pronóstico del clearance de creatinina calculado y la capacidad funcional en los pacientes ambulatorios con ICC

En los pacientes de la tercera edad, ya no se puede confiar en la creatinina sérica (CS), para calcular la función renal. Mejor es calcular el clearance de la creatinina (CC) con la fórmula de Cockcroft-Gault. Mahon N y col. (J Am Coll Cardiol 2002; 40: 1106-1113) diseñaron un estudio donde se comparó 4 cuartiles del clearance de creatinina calculado (CCC) con la capacidad de funcionamiento físico de los pacientes (con el "6-minute walk test": cantidad de metros que el paciente pueda caminar en 6 minutos). A pesar de que no hubo diferencias en la fracción de eyección en los pacientes de los 4 cuartiles de CCC, si hubo una correlación entre el CC y mortalidad (Tabla 5). Una mayor mortalidad ya empieza con niveles de creatinina en el rango entre 1,2 y 1,3 mg/dL (niveles que muchos siempre consideraban "dentro de límites normales"). La relación directa y continua entre mortalidad y disfunción renal fue independiente de la capacidad fun-

Tabla 4.

	Hospital académico	Hospital no académico	Todos
• Document de función de VI	84%	81%	82%
• Tratamiento con IECA al alta	72	65	68
• Se les dio consejería: Tabaco	29	38	34
• Se les dio claras instrucciones al alta	21	33	28

(Gregg Fonarow, Rev Cardiovasc Med. 2003;4 (suppl 7):S 21- S 30)
(Int Med News, Enero 1, 2004)

cional de los pacientes, medida por el "6-minute walk test". Se concluyó que "en pacientes ambulatorios con ICC crónica, el CCC predice mortalidad (por cualquier causa), independientemente de las ya bien establecidas-variables de pronóstico (clínicas, estructurales y funcionales).

Descontinuar IECA en pacientes con ICC severa es peligroso

En otro trabajo (Meeting anual-2003, de la Sociedad Norteamericana de Insuficiencia Cardíaca), Lynne Warner y col., presentaron un estudio realizado en 216 pacientes con ICC –clase IV-NYHA, que fueron divididos en 2 grupos: A) si toleraban los IECA y mantenían su tratamiento, y el grupo B), pacientes que tuvieron que descontinuar los IECA (debido a severa tos, disgeusia, astenia). Encontraron que los pacientes del grupo B tuvieron episodios de exacerbación de su ICC de más larga duración, y presentaban una menor fracción de eyección del VI. La mortalidad fue más alta en los pacientes que descontinuaron los IECA (55% en grupo B, vs 17% en grupo A).

Interacción entre ASA e IECA en pacientes con ICC

Se evaluaron más de 4 000 pacientes que tuvieron al alta el diagnóstico de ICC (10/1/1990 a 31/12/1999). El análisis final se hizo con 344 pacientes que contaban con una información confiable durante el seguimiento. El grupo 1 de tratamiento (235 pacientes) no recibieron ácido acetilsalicílico (ASA) concomitantemente; en el grupo 2, 45 pacientes recibieron dosis bajas de ASA (< de 160 mg), y en el grupo 3, 64 pacientes (grupo 3) recibieron con dosis altas de ASA (más de 325 mg).

Durante un seguimiento promedio de 37,6 meses, hubo 84 muertes en el grupo 1 (36%), 15 en el grupo 2 (33%) y 35 en el grupo 3 (55%). Empleando el enfoque Kaplan-Meier, la supervivencia fue similar en los grupos 1 y 2, y significativamente peor en el grupo 3 (comparado vs grupos 1 y 2). Después de reajustar por factores potenciales de confusión (otros tratamientos, causas de la enfermedad cardíaca, edad, fumar y DM), un análisis-Cox determinó que la combinación de ASA en altas dosis con los IECA se asoció independientemente con un mayor riesgo de muerte (tasa de riesgo de mortalidad, 1,03x), lo que no sucedió con el tratamiento con dosis bajas de ASA (1,02x).

Tabla 5. Información de pacientes, por cuartiles del CCC

	1°	2°	3°	4°
• Distancia caminada en 6 minutos	272	307	336	359
• Edad	75	68	63	54
• Índice de masa corporal	24	26	29	32
• Fracción de eyección	29	29	30	30
• Creatinina sérica (mg)	1,6	1,3	1,2	1,0
• Reciente hospitalización por ICC (%)	39	36	23	27
• Muerte al final del estudio (%)	37	29	18	21

Quartil (Q) 1: 7,8-47,1 mL/min; Q2: 47,1-63,8; Q3: 63,8-85,8; Q4: 86,0-193,6

Estos resultados refuerzan la posibilidad de que algunos pacientes con ICC que toman un IECA puedan afectar adversamente su supervivencia, al añadir una terapia con ASA en altas dosis. (Marco Guazzi y col., Archives Intern Med 2003;163:1574-79).

Nuevos datos sobre la TRH

A pesar de que en julio del 2002 salió el esperado el reporte WHI (Women Health Initiative) que mostró que la terapia de reemplazo hormonal (TRH) de estrógeno (E) y progestágeno (P) se asociaba con una leve mayor incidencia de problemas cardiovasculares, tromboembolismo y de cáncer de mama.

En el año 2003 aparecieron nuevos reportes sobre este estudio que enfocaron otros puntos finales importantes incluyendo calidad de vida y función cognoscitiva asociadas con esta terapia.

En dos reportes en los cuales los investigadores examinaron los efectos de la TRH sobre el estado cognoscitivo, la terapia diaria con E conjugados 0,625 mg + 2,5 mg de medroxiprogesterona (P) no fue más efectiva que el placebo en prevenir una demencia probable o leve daño cognoscitivo. Pero, un mayor porcentaje de mujeres en TRH tuvo un significativo agravamiento de la función cognoscitiva y un 30% de mayor riesgo de sufrir un stroke isquémico (JAMA 28 mayo 2003; 289: 2651, 2663,2673).

En otro reporte (derivado del WHI) se evaluaron parámetros de la calidad de vida (apreciación de la salud general, vitalidad, salud mental, síntomas depresivos y satisfacción sexual). Después de un año de TRH, hubo pequeños beneficios en calidad del sueño, función física y menos dolores crónicos (estadísticamente significativos, “pero sin mayor importancia clínica”). Ninguno de estos beneficios persistió después de 3 años de TRH.

En mujeres jóvenes (entre 50 y 54 años) esta terapia mejoró los síntomas vasomotores y problemas del sueño por un año, pero no dieron otros beneficios (NEJM mayo 8; 348:1839).

Estos hallazgos, junto con otros publicados, provocan serios cuestionamientos acerca del uso rutinario de la TRH en pacientes postmenopáusicas. Ya está claro que la combinación de E + P no deben usarse para prevenir enfermedad cardiovascular o problemas cognoscitivos en estas pacientes. También las mujeres asintomáticas, no deben usarlas para tratar de mejorar unos “parámetros no muy claros” de lo que es la calidad de vida.

La controversia sobre la TRH se acentuó aún más, al aparecer un subartículo del conocido estudio HERS (publicado en febrero 3, Annals Int Med), donde se siguieron 2 029 pacientes con TRH, por 4,1 años: se encontró que solo 6,3% de los pacientes en TRH desarrollaron DM-2 (vs 9,5% de pacientes en el grupo placebo) lo que equivale a una reducción de riesgo de 35%.

Entonces, ¿cuál es el verdadero rol de la TRH?

Los E siguen siendo la terapia más efectiva para aliviar los síntomas vasomotores y problemas vulvovaginales perimenopáusicos, y el WHI no fue planificado para determinar si la terapia con E era apropiada en esas circunstancias (no se permitió la participación de mujeres con síntomas severos). Además, muy pocas mujeres continúan sintiendo esos síntomas a lo largo de toda su menopausia, y que sólo el E les provee alivio. Como el WHI sólo utilizó una única combinación de E equinos conjugados + P, sus resultados no pueden ser necesariamente generalizados a otras preparaciones hormonales. Pero, el “Estudio del millón de mujeres”, en Inglaterra, indicó que todo los tipos de E y P daban un riesgo aumentado de desarrollar cáncer de mama (Lancet, agosto 9; 362:419). Así es que, aún quedan muchas preguntas sin contestar, y los médicos seguirán con la difícil tarea de explicar a cada paciente que era lo que antes sabíamos, y cuales son los datos de nuevos estudios que acaban de aparecer.

(Reciente publicación: El BMJ del 12-3-2004 informa que el brazo del WHI, de los pacientes con terapia única con E, ha sido parada antes del tiempo planeado, debido a que las pacientes > de 65, tenían un muy leve aumento de riesgo de hacer un ACV, pero, otra vez, se encontró un menor riesgo de sufrir fracturas, y no hubo más casos de cáncer de mama, que el grupo control.)

Mortalidad relacionada al uso de píldoras anticonceptivas y fumar cigarrillos

Ya está bien aceptado por todos, el tremendo daño a la salud, que causa el hábito de fumar, y también se sabe que éste es peor en las mujeres. Entre el 1 de mayo de 1968 y el 31 de julio 31 de 1974 se enrolaron 17 032 mujeres, entre los 25 y 39 años, que estaban usando ya sea píldoras anticonceptivas (PAC), diafragmas o dispositivos intrauterinos. Se evaluó la mortalidad de los datos de seguimiento hasta el 31 de diciembre del año 2000. Se analizaron 889 muertes. Las mujeres que habían usado alguna vez PAC tuvieron una mayor mortalidad por cáncer al cérvix (ratio 7,2x... mujeres/años/observación), y una menor mortalidad de otros cánceres uterinos (0,2x) o de ovario (0,4x).

Las PAC tuvieron un efecto adverso sobre muertes por enfermedad isquémica del corazón en las pacientes que fumaban 15 o más cigarrillos/día. Para todas las causas de mortalidad, en las mujeres en PAC fue 0,89x. En contraste, esta tasa fue 1,24x. en las que fumaban 1 a 14 cigarrillos/día y 2,14x en las que fumaban más de 15 cigarrillos/día (esto es el doble, vs. las no fumadoras). El efecto nocivo del tabaco ya era aparente por la edad de 35 a 44 años. (Martin Vessey, y col. Lancet 2003; 362:185-91)

**Tabla 6.** Causas principales de mortalidad en mujeres (CDC,2002)

• Enfermedad cardíaca	29,9%
• Cáncer	21,8
• ECV	8,4
• Enfermedad pulmonar crónica	5,1
• DM	3,1
• Influenza y neumonía	3,0
• Accidentes	2,8
• Enfermedad renal	1,6
• Septicemia	1,4
• Enfermedad hepática crónica	0,8
• Suicidios	0,5

Cáncer de cérvix uterino

En este año, unas 500 000 mujeres en el mundo desarrollarán cáncer del cérvix uterino, y muy especialmente en los países en vías de desarrollo, en donde es la primera causa de mortalidad por cáncer, y es la primera causa de “años de vida-perdidos” por cáncer. En el mundo, es la segunda causa más común de enfermedades neoplásicas en mujeres (80% de ellas está en el tercer mundo). El diagnóstico se hace, en EE UU, alrededor de los 47 años (50% es diagnosticado antes de los 35 años)... y como era de esperar, la mortalidad es mayor en las mayores de 55 años.

Avances en Genética

Para los editores y expertos convocados por la revista Lancet, el mejor artículo del 2003 fue “Estructura Genética de diversas poblaciones humanas”, publicado por Noah Rosenberg y col. (Science 2002; 298: 2381-85) en la que demuestran que la causa masiva fuente gran mayoría de la variación genética humana es entre individuos y no entre grupos étnicos. No encontraron diferencias genéticas absolutas entre grupos étnicos (y que las diferencias que existen están solo en las frecuencias relativas). Entonces, en la evaluación de riesgos genéticos, los médicos pueden usar diseños de estudios epidemiológicos standard, pero siempre tomando en consideración el antecedente étnico mencionado por cada paciente. Para esa evaluación de riesgo genético uno no debe preocuparse acerca de “las mezclas genéticas”.

Otro interesante artículo sobre este tópico apareció en Scientific American, diciembre 2003 titulado “Existen las razas?... los resultados genéticos podrían sorprenderlos”, escrito por los médicos Michael Bamshad y Steve Olson, donde se añade que “un 90% de las variaciones genéticas humanas ocurre dentro de una población que vive en un continente, mientras que un 10% de las variaciones distingue poblaciones de diferentes continentes”.

La aplicación de estos conocimientos a la práctica médica diaria ha traído controversias. Algunos creen que con la farmacoterapia se debe tratar a todos las razas por igual... pero se ha reportado que algunos pacientes de raza negra con ICC responden mejor a

Tabla 7. Cáncer de cérvix uterino

Países con más alta prevalencia	Países con más baja prevalencia
• Zimbawe, Harare 67,21	• España, Navarra 4,68
• Brasil, Belem 64,78	• EE UU, Hawaii 4,55
• Perú, Trujillo 53,48	• China, Tianjin 4,39
• Uganda, Kiadondo 40,76	• Israel 4,07
• India, Madras 38,91	• EE UU, Los Ángeles 4,05
• Brasil, Golanía 37,13	• Finlandia 3,62
• Colombia, Cali 34,41	• China, Shangai 3,26
• N. Zelandia (Maori) 32,21	• Israel (no-jew) 2,99
• Argentina, Concordia 32,05	• Italia, Macerata 2,77
• Ecuador, Quito 31,66	• China, Qidong 2,64

(tasas por 100 000 mujeres/año)

Causas del cáncer de cérvix uterino

- HPV (> 90% cáncer de células escamosas: HPV-DNA)
- Inicio sexual temprano y más de 4 parejas sexuales
- Fumar (activas y pasivas)
- Verrugas genitales
- Inmunosupresión, infección con VIH/sida

algunos vasodilatadores, pero que los IECA tienen poca eficacia. Neil Risch, de la Universidad Stanford, aseveró que “las distintas razas o grupos étnicos pueden diferenciarse genéticamente unos de otros... y esas diferencias podrían tener importancia médica”. La última palabra aún no está dicha!

Vitaminas. Desencanto y esperanzas

Comer alimentos que son ricos en vitaminas es muy saludable y aconsejable, pero tomar vitaminas como suplementos, todavía es controversial.

En el año 2003 nuevos estudios dieron esperanzas y desencantos, acerca de los suplementos vitamínicos. El betacaroteno se ha dicho que tiene posibles efectos cardioprotectores. En un metaanálisis (que incluyó estudios aleatorizados) de 138 000 mil personas seguidas por 6 años, los investigadores encontraron una leve mayor mortalidad global 7,4% (vs 7,0%) y mortalidad CV (3,4% v/s 3,1%) en los que tomaban betacaroteno. En la misma publicación, en un metaanálisis que incluyó 7 estudios aleatorizados se evaluó a 82 000 pacientes con suplemento de vitamina E (vs placebo). La terapia con suplementos de vitamina E y placebo tuvieron una similar mortalidad, tanto general como CV (Lancet 14 Junio; 361:2017).

La conexión homocisteína y vitamina B también es una fuente de controversia. En una prueba con 593 pacientes ambulatorios consecutivos, con coronariopatía, se encontró que los suplementos de ácido fólico no redujo la tasa de eventos vasculares clínicos, durante un seguimiento de 24 meses (J Am Coll Cardiol, junio 18; 41:2105); sin embargo, debe mencionarse que el estudio no

fue doble-ciego, y se prescribieron bajas dosis de ácido fólico (0,5 mg/día) y los niveles de homocisteína cayeron solo 18%. Resultados de estudios más grandes mostraron más bajo riesgo de ACV en los pacientes con alto ingreso dietético de ácido fólico (Stroke 2002, mayo; 33:1183) y que altas dosis de suplementos de ácido fólico bajaban la tasa de reestenosis postrevascularización (NEJM 2001, noviembre 29; 345:1593).

El consenso todavía está indefinido sobre estos hallazgos. En lo que respecta a resultados negativos o adversos de estudios sobre vitaminas, el UPSTF concluyó en el 2003 que la evidencia que se tiene todavía es insuficiente, para recomendar rutinariamente los suplementos de vitaminas A, C y E, de ácido fólico o combinaciones de antioxidantes para reducir el riesgo CV.

El UPSTF mencionó que el betacaroteno podría incrementar el cáncer de pulmón y una mortalidad global entre los fumadores (Ann Intern Med julio 1:139: 51,56).

El lado esperanzador de los suplementos de vitamina D (10000 UI, por vía oral cada 4 meses) se vio en un estudio aleatorizado (de 5 años) con 2 686 ancianos (65 a 85 años): el grupo tratado sufrió un menor (pero significativo) número de primeras fracturas, que el grupo control (riesgo relativo 0,78x) y no se notó ningún efecto adverso de esta terapia (BMJ marzo 1; 326:469).

Otros resultados interesantes: una prueba aleatorizada por un año en la que se dio píldoras multivitamínicas a 158 pacientes vitaminodeficientes menores de 65 años de edad, los que reportaron menos infecciones que los que recibieron placebo (RR 0,6x). Entre el subgrupo de pacientes diabéticos-deficientes de multivitaminas, ellos tuvieron una mayor disminución de sus tasas de infecciones (RR 0,2x). Estos hallazgos requieren de una comprobación más amplia (Ann Intern Med marzo 4; 138:365).

Otro estudio reciente realizado por investigadores de la Universidad de Johns Hopkins (Arch Neurol 2004; 61: 82-88) donde estudiaron la historia médica anterior de 4 740 personas (> 65 años), de los cuales 304 mostraron signos de enfermedad de Alzheimer (EA). Ellos encontraron que 17% de todas esas personas tomaban ya sea vitamina C, vitamina E o ambas, y 20% usaban multivitaminas (pero con bajas dosis de vitamina C y vitamina E). Los que tomaban las 2 juntas (C y E) tenían 78% menos chances de mostrar signos de EA (vs. los que no tomaban esa combinación). No se encontró ningún beneficio en los que tomaban ninguna de esas vitaminas en forma aislada.

Deficiencia de la vitamina B12... cada día más difícil de detectar

Ralph Green dijo, en el Meeting Anual de la Asociación Americana de Bioquímica Clínica, 2003 (Internal Medicine News-noviembre 15, 2003), que en los EE UU actualmente se fortifican las harinas rutinariamente con ácido fólico, con lo que se ha logrado bajar los niveles séricos de homocisteína en los pacientes (el ácido fólico tiene un rol en el ciclo metabólico de la metionina y de la homocisteína). Por eso, los ancianos que desarrollen

una deficiencia de vitamina B12 podrían presentarse sin anemia megaloblástica, el marcador tradicional del déficit de esa vitamina. Por eso, hay que estar muy alertas para identificar el 25 a 30% de esos pacientes ancianos, que harán malaabsorción de vitamina B12. Muchos médicos van a preferir (también) rutinariamente un suplemento de vitamina B12 a todos sus pacientes ancianos (los suplementos son baratos, y hacer *screenings* de rutina por deficiencias de vitamina B12 es inconveniente y no confiable) vitamina B12 también es un cofactor importante en la reacción que transforma la homocisteína en la metionina, pero el impacto metabólico de una leve deficiencia de vitamina B12 es obliterado, por la administración de mucho ácido fólico (y puede no presentarse una anemia, y más tarde aparecerán secuelas más graves de una deficiencia de vitamina B12).

Los efectos de la deficiencia de vitamina B12 (hiperhomocisteinemia —que se asocia con mayor enfermedad vascular— y anemia perniciosa con daño sobre el sistema nervioso central) no se contrarrestan con la administración de solo ácido fólico, y con el tiempo podrían hacerse no reversibles (aun con terapia de reemplazo con suplementos de vitamina B12).

El requerimiento diario (RDA) de vitamina B12 en la dieta (adulto con buena absorción gástrica) es casi 2 µg. Los ancianos con problemas de absorción deben tomar entre 100 y 500 µg al día.

Otro artículo que comparó las tasas de reestenosis poststents en pacientes coronarios encontró que los que recibieron suplementos multivitamínicos (con ácido fólico, principalmente) tenían menos tasas de reestenosis, por lo que el investigador recomienda su uso rutinario en estos pacientes.

Metformina vs pioglitazona como una terapia coadyuvante en pacientes con DM 2

Este estudio RCT realizado en varios países, con 639 pacientes, enfoca un escenario muy frecuente en nuestra práctica diaria: que hacer cuando una monoterapia (a dosis completas) con sulfonilureas (SU), no da un control glicémico adecuado (y da HbA1c entre 7,5 y 11% (promedio 8%). Al primer grupo de pacientes, se añadió a la SU metformina (M), hasta un máximo de 850 mg TID, y al otro grupo se le añadió pioglitazona (P), hasta un máximo de 45 mg/ día. Al año de tratamiento, la HbA1c cayó en promedio a 7,45% con M, y a 7,61% con P. Con el uso de P hubo más mejoría en el HDL y triglicéridos, y con M mejoró más el LDL. Los efectos colaterales fueron diarrea (el paciente bajó 1 kg de peso) con M, y edema con P (el peso subió 2,8 kg). No se presentó ningún caso de hipoglicemia. (Hanefeld M y col., Diabetes Care 2004; 27: 141-47)

La acarbosa redujo el riesgo de ECV e HTA en pacientes con leve intolerancia a la glucosa

En un estudio aleatorizado doble ciego (de 3,3 años) con 1429 pacientes (edad: 40-70 años), en Canadá, Alemania, Austria, Noruega, Dinamarca, Suiza, Finlandia, Israel y España: 51% fue



mujer, tuvo un índice de masa corporal de 25 a 40 kg/m² (promedio 30,9), intolerancia a la glucosa (IG) leve, glucosa en ayunas entre 5,5 y 7,8 mmol/l (promedio 6,2 mmol/l) y no había tenido eventos CV en los últimos 6 meses; 96% de todos los pacientes completaron el estudio. Se maneja a los pacientes ya sea con acarbosa, 100 mg, TID (con comidas), o con placebo, y se estudiaron las metas finales combinadas de eventos CV mayores, muerte CV, ICC, eventos cerebrovasculares y enfermedad vascular periférica. Las metas secundarias fueron hipertensión incidental o tasas de cada tipo de evento CV.

Los resultados principales mostraron que la acarbosa redujo el riesgo de eventos CV mayores (2,2% vs 4,7% placebo – con un NNT de 44); En lo que respecta a Infarto miocárdico: con acarbosa 0,15%, con placebo 1,7% (NNT 65). La incidencia de nueva HTA fue 11% con acarbosa y 17% con placebo (NNT 19).

La conclusión del estudio realizado por Chiasson y col. (JAMA 2003; 290:486-94), fue que en los pacientes con IG, la acarbosa redujo el riesgo de ECV e HTA.

Otras perlas terapéuticas en geriatría

En marzo 2003, en el Meeting Anual del ACP (Colegio Americano de Internistas) se discutió importantes tópicos de terapéutica y clínica geriátricas, recientemente publicadas. Aquí les ofrecemos algunos de los más importantes, junto con el de otras recientes publicaciones:

1. Todos deben recordar que la edad avanzada no es una enfermedad... pero estos pacientes tienen una marcada disminución de su reserva fisiológica (que es vital para adaptarse al desgaste funcional y orgánico, que les impone una enfermedad), por lo que hacen más (y más severas) complicaciones.
Ahora se considera cada vez más como “síndromes geriátricos” a la enfermedad cardíaca (especialmente en ancianas), cáncer, ACV y neumonía. En ellos es muy común encontrar la polifarmacia (y a veces, el subuso de medicamentos) y la llamada “cascada iatrogénica” en los hospitalizados.
2. “Como envejecer exitosamente” es también un tema de continuo interés en la comunidad médica. Anne B. Newman y col., publicaron (Arch Int Med 2003; 163: 2315-22) “El efecto de una ECV subclínica sobre el envejecimiento exitoso”, y concluyeron que hay una relación-escalonada entre la extensión de una ECV subclínica (medida de una manera no invasiva) y la probabilidad de mantener una salud y funcionamiento intactos. Ellos concluyen que si se posterga la carga de una ECV, lo más posible a la cuarta edad, es que el decline relacionado a la edad se verá atenuado por varios años. El actual tratamiento para riesgos CV (no fumar, normalizar los lípidos, tratar bien la HTA, evitar la obesidad con dieta y ejercicios) están muy subutilizadas por los médicos.
3. Como evitar las reacciones adversas a medicamentos (RAM), en pacientes de la tercera y cuarta edades:

- Debe estar seguro que el paciente (o su cuidador) entendió sus órdenes... y que las cumplirán
- Siempre revise su lista de medicamentos, y reajústela
- No todas los medicamentos que necesita el paciente tienen la misma importancia o urgencia de tomarse simultáneamente (los medicamentos caen en categorías A, B o C)
- Si va a comenzar una nueva droga, compare riesgos vs. beneficios
- Comience bajo, suba la dosis poco a poco... y no exceda los límites terapéuticos de la droga
- Siempre piense que su paciente puede estar desarrollando –la común- hipotensión ortostática
- Evite drogas para dormir (en especial las benzodiazepinas)
- Recuerde... los medicamentos que actúan sobre el SNC (ejemplo: los anticolinérgicos) dan daño cognoscitivo
- Monitorizar todas las drogas con bajo índice terapéutico (clínicamente y por laboratorio)
- Siempre esté alerta por la alta ocurrencia en ellos- de interacciones medicamentosas.

4. Drogas anticolinérgicas mejoran la función motora y la discapacidad en pacientes con enfermedad de Parkinson. Esta revisión Cochrane fue publicada por R. Karsenschlager y col. (Cochrane Database System Review 2003; (2): CDOO3735). Las drogas anticolinérgicas (que se compararon cruzadamente con placebo) fueron bornaprina (3RCT), benzegsol (2RCT), orfenadrina (1RCT), bengtropina (1RCT), benaprizina (1RCT) y metixina (1RCT). Rober Halloway, de la Universidad de Rochester, Nueva York, comentó que la mayoría de pacientes con EP puede ser manejado sin usar los agentes anticolinérgicos, pero sí podrían ser utilizados para tratar un incapacitante tremor parkinsoniano, ya sea como tratamiento inicial, o combinado con dopaminérgicos, si el tremor persiste siendo molesto. Estas drogas se deben usar con precaución, en dosis bajas para evitar las RAM, y mejor en pacientes jóvenes, con EP temprana (sin comorbilidad importante).
5. Los pacientes que necesitan cirugía ortopédica (p.e. fractura de cadera) y que estaban usando antidepresivos serotoninérgicos tienen mayor riesgo de hacer sangrados y necesitar transfusiones de sangre. El mayor sangrado se puede atribuir a una inhibición de la activación plaquetaria mediada por la serotonina (Kris Movig y col., Arch Int Med 2003; 163: 2354-58).
6. Dar a un anciano solo suplementos de ácido fólico podría enmascarar la muy común deficiencia (y manifestaciones clínicas) de la vitamina B12.
7. La dieta mediterránea (rica en vegetales, frutas fibras, pescado y aceites vegetales) no solo disminuye la incidencia de una enfermedad coronaria: también ayuda a prevenir (o aminorar) una artritis reumatoidea (ACP Observer, mayo 12 /03).
8. Tener un buen nivel sérico del HDL-c podría tener un rol en retardar el envejecimiento. Nir Barzilai, de la Universidad Albert Einstein, NY, publicó los resultados encontrados por

- su grupo de trabajo, de diferentes estudios realizados en pacientes centenarios y en su descendencia. El hecho de tener un genoma que les daba tener HDL y LDL de partículas más grandes, se asociaba con mayor longevidad. El genoma descubierto sería mucho más importante que el genotipo APOE. Al parecer, la próxima década va a estar dedicada al HDL-c, y su rol en la ECC.
- Para la EA, la FDA acaba de aprobar la droga memantina, que tendría más importancia que las drogas anticolinesterasas (que solo dan 10% de transitoria mejoría en la EA leve-a-moderada). La memantina es un antagonista de los receptores del N-metil D-aspartato (rNMDA). Cuando los rNMDA son excitados (o hiperexcitados), permiten un excesivo flujo de calcio (y otras sustancias) dentro de las neuronas, produciendo un daño irreversible. Inclusive la combinación de una D anticolinesterasa con la memantina, dan mejores resultados (aditivos) para el paciente (NEJM 2003; 348: 1333 y JAMA 2004; 291: 317-24)
 - La imipramina, en dosis bajas, sigue siendo una excelente elección en el tratamiento de la incontinencia urinaria, causada por una vejiga hiperactiva, y en la enuresis nocturna. Otros tratamientos para la incontinencia son potencialmente peligrosos en ancianas, por su potente acción anticolinérgica (puede causar delirio, o agravar un daño cognoscitivo).
 - Se reportó un paciente que sufría de mieloma múltiple, que recibió tratamiento con talidomida, y desarrolló una severa demencia, que fue reversible al retirar la droga (esto se comprobó al hacer un segundo desafío con la droga, con iguales resultados). Entonces, un nuevo daño cognoscitivo, puede ser causado por una nueva droga prescrita.
 - Interacciones entre drogas (IED, *drug interactions*), fáciles de prevenir: asociar gliburida con trimetoprima/sulfametoxazol causa 7 veces más hipoglicemias; digoxina + claritromicina aumenta la posibilidad de toxicidad (13x) de la digoxina; IECA + diuréticos ahorradores de potasio causan más hiperkalemias (20x); tomar ciprofloxacina con jugo de naranja baja la biodisponibilidad de la droga en 23% y si el jugo de naranja está enriquecido con calcio, en 41%. (J Clin Pharm IV/03); Cafergot + macrólidos puede dar vasoespasmo arterial grave (y amputaciones!). David N. Tuurlink, y col. JAMA 2003; 289 (13):1652-58.
 - B. Gersh (Mayo Clinics Proc. mayo/03) asegura que en un anciano fuerte y saludable, si se puede efectuar una cirugía de revascularización coronaria, con bastante seguridad.
 - En la tercera edad, un IMA puede debutar solo como delirio (sin precordialgia!) y una sepsis severa, sin fiebre.
 - Los ancianos tienen más riesgos de caídas en caso de: depresión, tomar medicamentos neuroactivos y psicoactivos (benzodiazepínicos, 1,51x; antidepresivos, 1,54x; SSRI, 3,45x; anticonvulsivos, 2,56x) (JAGS 2002; 50:1629-37)
 - Asociación de niveles séricos de digoxina y mortalidad. S. Rathore y col. mencionan (JAMA 2003; 289: 871-78) que ya se sabía que, en pacientes con ICC con pobre función del VI, la digoxina no disminuía la mortalidad (aunque si disminuye un poquito la tasa de rehospitalizaciones). Ellos encontraron que en 5 281 pacientes hombres (> 63 años) que tenían niveles séricos de digoxina entre 0,5 y 0,8 ng/mL, tenían una tasa 6,3% menor de mortalidad global, 3,7% menos tasas de mortalidad CV y 4,7% menor de mortalidad por ICC. Si los niveles séricos subían entre 0,9 y 1,1 ng, encontraron las 3 tasas de mortalidad similares al anterior (y al placebo), pero si los niveles eran > 1,2 ng/ml, la mortalidad global era 11,8% mayor, y la mortalidad por causas CV era 15% mayor.
 - Durante su tratamiento por osteoporosis, muchos ancianos (que tienen una pobre ingesta de fósforo) pueden desarrollar deficiencias de fósforo, cuando son tratados con suplementos de altas dosis de carbonato de calcio (que bloquea la absorción del fósforo). R.P. Heaney (Mayo Clinics Proceedings 2004; 79: 91-97) escribe que el mejor suplemento para esos pacientes sería el fosfato tricálcico + vitamina D.

RAM prolonga estadía en las UCI

Estudio prospectivo de cohorte (mayo/97-diciembre 99) en pacientes que estuvieron en unidades de cuidados intensivos (UCI) quirúrgicos. Se evaluó datos de RAM sospechados y se comparó con otras variables diferentes para relacionarlos con el número de días dentro de la UCI. Se estudiaron 401 pacientes en la UCI; 37 pacientes (9,2%) presentaron diversas RAM, siendo los medicamentos más frecuentemente detectados: morfina (13), meperidina (9) y metamizol (7); 5 RAM fueron severas, y la medicación sospechosa fue discontinuada en 14 casos, y en 28 se administró nuevas drogas para aliviar las RAM. Tener RAM se relacionó con un aumento de 3,39 días en la UCI (o 2,31 días, después de corregirse con otras variables). Se concluyó que las RAM crean problemas clínico y económico significativos en las UCI quirúrgicas. (Vargas y col., Critical Care Medicine 2003;31: 694-8)

Tabla 9. Fármacos que en ancianos tienen acción colinérgica

- Analgésicos. Codeína, oxicodona.
- Antialérgicos. Difenhidramina, loratadina, fexofenadina, hidroxizina.
- Antidepresivos. Amitriptilina, doxepina.
- Antihipertensivos. Captopril, furosemida, nifedipino.
- Antiparkinsonianos. Benztropina, trihexifenidil
- Antipsicóticos. Haloperidol, tioridazina, trifluoperazina (y menos la buspirona)
- Antiespasmódicos. Diclomina, hioscina, atropina, oxybutinina
- Antivertiginosos. Meclizina
- Broncodilatadores. Teofilina anhidra
- Bloqueadores de receptores H2. Ranitidina
- Corticosteroides. Prednisolona
- Otras drogas cardiovasculares. Digoxina, dipiridamol, isorbide, warfarina.

(V.R. Yagala. Geriatrics, julio 2003)



Recientes avances en el manejo del ACV (stroke)

En el año 2003 también aparecieron diversas publicaciones acerca de este importantísimo tópico. Lo más importante que se repitió en cada publicación, es que las principales causas de estos ACV son muy fáciles de mejorar: se debe tratar mejor la común HTA (solo 20% a 25% de nuestros pacientes están bien tratados) y se debe combatir el tabaquismo.

El *Internal Medicine News* (noviembre 15, 2003) entrevistó a Walter Koroshetz, Director de los Servicios de Stroke Agudo del prestigioso Massachusetts General Hospital de Boston. Últimamente ha aparecido una alternativa al intento de disolver el coágulo que causa un stroke embólico (con trombolíticos endovenosos, que tienen que administrarse dentro de las 3 horas de iniciado el ACV, algo muy difícil de ejecutarse). Ahora se está utilizando un nuevo tratamiento, con la inserción de un delgado catéter intraarterial, que va desde la ingle hasta el sitio de la arteria intracerebral donde se alojó el coágulo (y se puede hacer dentro de una ventana de tiempo de 8 horas, después del inicio del ACV), con la ayuda de la imagenología intervencionista. Una vez que la punta del catéter (llamado Merci, por su inventor, Pierre Gobin, del Hospital Presbiteriano de Nueva York) atraviesa el coágulo, se abre una especie de microparaguas (“tirabuzón”), y se extrae el coágulo, en tan solo unos minutos. Koroshetz menciona que en una serie de 28 pacientes elegibles para el tratamiento, en 46% de ellos se encontraron resultados espectaculares (como por ejemplo, no tener ningún residuo de daño neurológico, al tercer día).

Ticlopidina no fue mejor que el ASA en la prevención del ACV recurrente en pacientes de raza negra con ACV isquémico no cardioembólico

Estudio aleatorizado doble ciego, de 2 años de duración (Gore Lick y col.; *JAMA* 2003; 289:2947-57), llamado AASTS (African American Antiplaquetarios Stroke Prevention Study), realizado en 62 hospitales académicos y comunitarios en los EE UU. Se estudiaron 1 809 pacientes de raza negra, de 29 a 85 años de edad (promedio 61 años) y 53% fueron mujeres, que tuvieron stroke isquémico no cardioembólico (de más de 7 días, pero menos de 90 días). La TAC y RM de cerebro fueron consistentes a un infarto cerebral; al inicio se midió déficit neurológico que correlacionó con infarto cerebral y se estudió la posibilidad que los pacientes fueran seguidos en la consulta externa.

Los pacientes se clasificaron por lugares y se les dio ticlopidina 150 mg con placebo, aspirina BID con comidas o sólo aspirina 325 mg con ticlopidina placebo BID con comidas en 907 pacientes en el anterior fue 902 pacientes.

Se estudiaron el stroke recurrente, infarto miocárdico o muerte vascular y los hallazgos secundarios incluyeron incidencia de stroke recurrente o muerte, stroke fatal o no fatal, stroke recurrente o infarto o muerte por cualquier causa.

Los análisis se hicieron por intención de tratarse: ambas la ticlopidina y la aspirina no tuvieron diferencias en el resultado com-

binado de stroke recurrente, infarto o muerte vascular. Con ticlopidina se vio 15%, con aspirina 12%. El NNT para evitar daños no fue significativo. Conclusión: en pacientes de raza negra con stroke isquémico no cardioembólico, ticlopidina no fue mejor que la aspirina en prevenir stroke recurrente.

Claiborne Johnson de la Universidad de California, San Francisco, menciona que actualmente el clopidrogel ya ha reemplazado a la ticlopidina como el agente no aspirínico de elección para la prevención de stroke y eventos cardiovasculares porque se asociaba a menos eventos adversos mayores que la ticlopidina. Aunque el clopidrogel es un paciente de elección en pacientes que no pueden tolerar la aspirina el estudio anterior no da apoyo para su uso preferencial en pacientes de raza negra.

Avances en la etiopatogenia de la EA

Evidencia: el betaamiloide se produce en las células del cuerpo, circula en la sangre, pero se desconocía con esta proteína tóxica llegaba al cerebro. Ahora se sabe que se transporta a través de la barrera hematoencefálica (BHE) al cerebro, ayudados por la molécula (más grande y atóxica) RAGE. Aunque el RAGE se produce en pequeñas cantidades por las células que forman la barrera hematoencefálica, se encontró que los ratones diseñados genéticamente para desarrollar EA tienen grandes cantidades (8x) de RAGE. Cuando se inactivan las moléculas de RAGE, el transporte de betaamiloide a través de la BHE se detiene. Además, se encontró que una molécula de apariencia similar al RAGE (RAGE soluble) también bloquea el flujo del betaamiloide al cerebro. Los investigadores también encontraron que a medida que el RAGE transportaba mayores cantidades de betaamiloide al cerebro, el flujo sanguíneo cerebral caía a la mitad. Después de administrar RAGE para bloquear el proceso, el flujo sanguíneo volvía a ser normal. Esto sugiere que en los ratones con EA se reduce mucho el flujo sanguíneo al cerebro, lo que podría explicar la confusión y demencia que se presenta en los pacientes con EA.

Slovakovic comentó que “por más de una década sabíamos que el betaamiloide causaba un profundo daño en los cerebros de los pacientes con EA, pero no sabíamos como llegaba o como prevenirlo. Este estudio contesta esas dos preguntas básicas, y abre una avenida totalmente nueva para el tratamiento de la EA. (Berislav Slovakovic y col.; *Nature Medicine*, 1 de julio de 2003)

Carga viral se asocia a decline cognoscitivo en ancianos con ECV

Según investigadores finlandeses, tener una historia de infecciones con ciertos virus herpes (como el HSV-1, y HSV-2) o citomegalovirus (CMV), se asocia con daño cognoscitivo en pacientes ECV. Timo E. Strandberg (*Stroke: J Am Heart Ass*, agosto 14, 2003) dijo que antes ya se había asociado la demencia con inflamación y que entonces, las infecciones virales podrían ser un factor disparador de la inflamación. Ellos creen que si esos virus neurotrópicos se activan en el cerebro, podría conducir a una mayor pérdida de neuronas. Si se comprueba esta teoría, se podrían



buscar nuevas terapias preventivas, ya que existen buenas vacunas y drogas antivirales. Estos médicos estudiaron 383 pacientes > de 80 años con aterosclerosis, se les buscó anticuerpos (AC) en sangre contra virus neurotrópicos y otros gérmenes. Solo 12,5% de ellos tenían un AC (o ninguno) contra los HSV-1 y 2, o CMV; 59,8% tuvieron AC positivos contra dos virus y 27,7% tuvieron títulos positivos de AC contra esos tres virus.

Se hizo el MMSE (para detectar demencia) al inicio del estudio y después de un año (a los 348 sobrevivientes). Al inicio, los pacientes expuestos a los tres virus, tuvieron 2,5x más chances de tener daño cognoscitivo, que los expuestos a dos o menos virus. Los scores del MMSE fueron más bajos en los pacientes con mayor carga viral. Cuando se les evaluó un año después, los pacientes con AC a dos de esos virus tuvieron un riesgo aumentado en 80%, de tener demencia (vs pacientes sin AC, o con AC positivos contra un solo virus). Los pacientes infectados con los 3 virus tuvieron un 2,3x mayor riesgo de demencia.

No se encontró ninguna asociación entre infecciones bacterianas anteriores (o carga bacteriana actual) y daño cognoscitivo (con *Chlamydia pneumoniae* o *Mycoplasma pneumoniae*).

Una estenosis de la carótida izquierda, también se asocia con daño cognoscitivo

Antes solo nos preocupaba que una estenosis de la carótida (EC) izquierda podría aumentar el riesgo de stroke. Ahora, otros investigadores han publicado su preocupación de que una hipoperfusión cerebral, podría llevar a un daño cognoscitivo (DC). SC Johnston y col. (Ann Int Med 2004; 140: 237-47) enrolaron 4 006 pacientes diestros (no zurdos) mayores de 65 años edad, sin antecedentes neurológicos. A cada paciente se le hizo un test MMSE-modificado, cada año, por 5 años. Al inicio, 32 pacientes que tenían una EC izquierda de alto grado (> de 75%) tuvieron una mayor probabilidad (significancia) de tener DC (vs los 1497 pacientes sin EC izquierda, 34% vs 7%). Estas diferencias no se encontraron con pacientes con EC derecha.

Durante los años de seguimiento, más pacientes con EC izquierda severa, presentaron (sgnf) un mayor DC (odds ratio de 2,6x) (hallazgos controlados con características demográficas, factores de riesgo CV, y EC contralateral. Tener EC derecha, no se asoció con un mayor riesgo de DC. Sin embargo, si se encontró una asociación entre este riesgo y la presencia de un infarto cerebral (stroke) en la RM. En los pacientes con un stroke, y una EC izquierda, sus chances de tener un DC era mayor todavía (3,7x, vs el riesgo en los pacientes con EC derecha, de 1,4x).

¿El virus Epstein Barr asociado a la esclerosis múltiple?

Los anticuerpos contra el virus Epstein Barr (VEB) están aumentados en individuos que sufren de esclerosis múltiple (EM). Para determinar si es que estos anticuerpos ya estaban elevados antes del inicio de esta enfermedad, Levine y col. hicieron un estudio caso-control, de personal del ejército de EE UU con muestras de sangre que se coleccionaron entre 1988 y el año 2000.

Los títulos basales de anticuerpos contra el VEB fueron consistentemente mayores, entre los individuos que más tarde desarrollaron EM (vs los controles). Todos los casos de EM fueron seropositivos al momento de la primera colección de sangre (4 años antes -en promedio- del inicio de la EEM). Fue publicado en el JAMA del 26 marzo de 2003.

Cerrar una foramen oval patente podría curar la migraña

Últimamente ha habido reportes de una mayor incidencia de crisis migrañosas severas en pacientes que tienen un foramen oval patente (FOP) sin siquiera saberlo. Existe la posibilidad que microémbolos venosos puedan pasar al árbol arterial cerebral y dar hipoperfusión (y quizá lesiones), y disparar una migraña. Estudios usando un Doppler transcraneal encontraron que el 50% de pacientes con migraña con aura tenía un FOP.

En otro estudio retrospectivo, se hizo un cuestionario muy específico sobre migraña (usando el "Ha impact test"), a 215 adultos-jovenes, que habían tenido FOP + stroke, y cuyo FOP fue cerrado por vía percutánea. Se encontró que en el año precirugía, 17% de los pacientes habían sufrido de migraña con aura (vs. 3-4% controles). En el año postcierre del FOP, el 80% de los pacientes migrañosos presentó una gran disminución en la frecuencia de sus migrañas (bajó en 56%, tanto en los que tenían migraña con o los pacientes con migraña sin aura). También, el 25% de pacientes que tuvieron migraña en el año anterior, ya no tuvo ninguna migraña en el año postratamiento del FOP.

Subestudio 2: Se hizo estudios de ecocardiografía con contraste y MRI craneal en 57 pacientes migrañosos (vs 56 controles sanos). Tuviron FOP, 25 de 57 pacientes con migraña (44%), vs 9 de 56 controles (16%). Pacientes con migraña y FOP tuvieron un promedio de 0,81 lesiones isquémicas (LIC) en cerebro por RM (vs. 0,48, en pacientes M, pero sin FOP). Y los pacientes control con FOP tuvieron 0,22 LIC y los control sin FOP, 0,11 LIC.

Luego de controlarse por edad e HTA, la presencia de FOP se asoció con 4x más probabilidad de tener migraña con aura. (Stephan Windecker, Universidad de Berna, Suiza; Congreso Anual 2003-Sociedad Europea de Cardiología)

La epidemia SARS

Luego de que amainaron los temores de ataques de bioterrorismo, el año pasado apareció otra catástrofe, pero ahora era una enfermedad infecciosa natural. Desde el 1 de noviembre del 2002 al 31 julio, 2003 la OMS se reportó 8 098 personas afectadas por el SARS, de la cuales murieron 774 (JAMA 22-29/oct/2003).

Este síndrome apareció en la provincia de Wan Dong del sur de China al final del 2002, y se diseminó a 29 países. Clínicamente la presentación del SARS (síndrome respiratorio agudo grave) fue similar a la más graves infecciones pulmonares atípicas, manifestadas con fiebre, malestar, tos no productiva y disnea.

El periodo de incubación es en promedio entre 5 y 6 días. El exa-



men de tórax a menudo revelaba matidez a la percusión y rales en las bases pulmonares. Los exámenes de laboratorio mostraron sólo leucopenia, trombocitopenia. Las radiografías mostraban típicamente consolidación de ambos lóbulos inferiores de los pulmones.

Los clínicos identificaron que el SARS tenía un comportamiento trifásico: en la primera semana había mejoría, pero con persistentes “síntomas de influenza”; en la segunda semana se presentaba un deterioro y en la tercera (días 10-15) un mayor empeoramiento (y ya aparecían los anticuerpos contra el virus).

En promedio, la tasa de fatalidad fue 9,6% (OMS), siendo muy baja en los niños y muy elevadas en los adultos mayores de 65 (una mortalidad mayor del 45%). Se reportó que el tratamiento con corticosteroides y ribavirina u ozeltamivir han dado mejoría en algunos pacientes (en reportes no bien controlados).

El nuevo coronavirus responsable para el SARS, se identificó muy rápidamente (en pocos meses) y su genoma ya fue secuenciado completamente. Al comparar los genomas aislados de diferentes pacientes se encontró que existían muy pocas diferencias, lo que podría sugerir que era improbable que la ocurrencia de una mutación natural pueda bajar la patogenicidad del virus del SARS mientras circulan en la especie humana.

La extrema contagiosidad del SARS a través de tos o estornudos (aerosoles), puso a los trabajadores de salud en un riesgo mayor y desproporcionado, de ser infectados. En un hospital de 500 camas en Hong Kong 40 empleados (médicos y enfermeras) desarrollaron el SARS. Aunque todos ellos manifestaron haber usado máscaras, obedecer lavarse las manos, usar mandiles, guantes y protección de los ojos, se encontró que ellos no habían seguido estas medidas en forma muy estrictas (mas bien, fueron muy esporádicas). En hospitales donde estas medidas se reforzaron estrictamente ningún trabajador tuvo SARS.

Actualmente, nos preocupa que el SARS podría retornar en los años venideros (tal como ha sucedido con otras infecciones virales) y que va a ser muy difícil de controlar, a no ser que se desarrolle una vacuna y se implementen los laboratorios con rápidas pruebas de diagnóstico.

Aparece otro nuevo virus respiratorio

Hace dos años se identificó otro virus respiratorio llamado metapneumovirus humano (MPVH), que está muy relacionado (viroológica y clínicamente) con el virus respiratorio sincicial (VRS). El MPVH causa infección respiratoria severa en niños, y algunos “resfríos” en adultos. En el año 2001, médicos de los Países Bajos identificaron con mucho trabajo este virus (que no crecía bien en los cultivos de células). Médicos de la Universidad de Vanderbilt, EE UU, estudiaron la presencia del virus en muestras de hisopos nasales congelados, que se obtuvieron en 2 009 infantes y niños, entre 1976 y 2001 (cultivaron los virus, o detectaban su ARN con PCR): se aisló el MPVH en 12% de niños con infecciones respiratorias bajas (y se aisló el RSV en 49%). El 80% de in-

fecciones por el MPVH ocurrieron en la “estación de la gripe” (entre diciembre y abril, en EE UU). Los niños quejaban de tos (90%), fiebre (52%), sibilancias (22%), faringitis (39%) y presentaron tímpanos anormales en 51%. Se cree que este virus se ha vuelto un patógeno humano por los últimos 50 años. (JV Williams y col., NEJM 2004, enero 29; 350: 443-50).

En Quebec se cultivó a 450 niños con influenza, y se aisló el MPVH en 5% (vs 50% RSV). En Israel se reportó que al año de edad, el 33% de niños ya tenía anticuerpos contra el MPVH y a los 2 años de edad tenía anticuerpos el 50% de ellos. Niños coinfectados con RSV y el MPVH desarrollaban más severas bronquiolitis.

El 10% de ancianos hospitalizados por influenza es positivo para MPVH, y en un reporte, el 50% de pacientes con SARS también fue positivo para MPVH (aún no se sabe la importancia de este hallazgo) (JAMA octubre 29-2003).

En la revista Emerging Infectious Diseases (CDC) de marzo del 2004, Paul KS Chan y col., reportan un paciente de 40 años de edad que adquirió en la China, un típico cuadro de SARS, que fue fatal a los 8 días de su inicio y en la autopsia no se encontró ningún tejido infectado con el virus del SARS, pero si fue positivo para el MPVH (usando PCR para estudiar las secuencias conocidas de nucleótidos). También, se encontró que el suero tomado al inicio de la enfermedad tuvo un título de anticuerpos contra el MPVH de 1:80.

Modos de transmisión del virus de la hepatitis C

Maurizio Montella y col. (de la Universidad de Nápoles, Italia) publicaron (Arch Int Med diciembre 22/28, 2003) que hay 3 modos de transmisión del virus de la hepatitis C (VHC):

1. Iatrogénica, por usar jeringas no esterilizadas, y que se ve en países pobres, en Japón, Grecia y en el sur de Italia (la prevalencia de VHC es > 10% de la población!)
2. Uso de drogas IV (y en menor frecuencia, por la reciente costumbre de hacerse tatuajes en la piel, que se ve mucho en gente joven, con una alta prevalencia en EE UU, Australia, y el norte de Italia (con una prevalencia < de 5%). También en este grupo están los presos en cárceles hacinadas.
3. Debido a hemodiálisis (y se ve en pacientes de cualquier edad), y se ve en aquellos países que han mostrado una mejora en la efectividad de sus cuidados de salud (prevalencia entre 5 a 10%)

No debemos olvidar que la diseminación del VHC, se subestimó en el pasado, y la enfermedad por VHC es un gran problema de salud pública, debido a que la mayoría de las personas infectadas con VHC son asintomáticos por muchos años, y que es un fenómeno muy raro sufrir una hepatitis C aguda sintomática. La lentitud de la inducción neoplásica del VHC, que en el futuro causará cirrosis o cáncer hepático, pueden estar latentes por muchos años, y aún no se conoce quienes harán estas complicaciones.

Enfoque integral basado en evidencias de la fiebre de origen desconocido

La fiebre de origen desconocido (FOD) se define como el tener fiebre con una temperatura mayor de 38,3°C en varias ocasiones, y con un diagnóstico aún incierto luego de una semana de buenos estudios. Se investigó la base de datos de Medline (de enero 1966 a diciembre 2000) para identificar artículos relacionados a FOD. Se incluyeron artículos si la población de los pacientes cumplían los criterios de FOD, y si enfocaban la historia natural pronóstica y espectro de las enfermedades o si evaluaron tests diagnósticos para FOD. Se reportó que la prevalencia de FOD en pacientes hospitalizados fue 2,9%; 11 estudios indicaron que el espectro de la enfermedad incluye: “no diagnóstico” (19%), “infecciones” (28%), enfermedades inflamatorias (21%) y neoplasias (17%). También fueron consideraciones importantes la trombosis venosa profunda venosa (3%) y arteritis temporal en el anciano (16 a 17%). Se encontró 4 buenos estudios de historia natural, que indicaron que la mayoría de pacientes con FOD no diagnosticada, se recuperaron espontáneamente (51 a 100%). Un estudio aceptable sugirió una alta especificidad para el diagnóstico de endocarditis en FOD, si se aplican los criterios de Duke. Otro estudio aceptable mostró que el CAT scan del abdomen tuvo una tasa diagnóstica de 19%. Diez (10) estudios de medicina nuclear demostró que el tecnecio fue el radioisotopo más promisorio, ya que mostró una alta especificidad (94%), aunque una baja sensibilidad (40 a 75%) (2 estudios también aceptables).

Otros dos estudios aceptables mostraron que la biopsia hepática tuvo un buen aporte diagnóstico (14 a 17%) pero con riesgo de daño (0,009 a 0,12% muertes). Cultivos empíricos de médula ósea (2 estudios) tuvieron un bajo aporte diagnóstico (0 a 2%). (Mourad y col., Toronto-Ontario, Arch Int Med 2003; 163:545-551).

Aparecen marcadores serológicos para diferenciar la infección bacteriana de la viral

Las infecciones del tracto respiratorio inferior (ITRI) representan el 10% de la carga mundial de morbilidad y mortalidad. Más del 75% de los antibióticos recetados para ITRI es incorrecto porque la etiología era viral, y esto es una causa importante de generar (y esparcir) bacterias resistentes a los antibióticos. Mirjam Christ-Crain y col., de la Universidad de Basilea, Suiza, publicaron un estudio aleatorizado, mono-ciego (Lancet 2004; 363:600-07) sobre el “Resultados clínicos de seleccionar el uso de antibióticos en infecciones respiratorias bajas, guiados por la determinación de procalcitonina”. Ya se sabía que los precursores de la calcitonina solo se elevan en la presencia de infecciones bacterianas, y no virales). Ellos decidieron basar su terapia antiinfecciosa en el dosaje de calcitonina y procalcitonina (en plasma o suero), en 124 pacientes (vs. 119 del grupo control manejados de manera usual). Los diagnósticos finales fueron neumonía (87 pacientes, 36%), exacerbación aguda de una COPD (60; 25%), bronquitis aguda (59; 24%), asma (13; 5%), y otras infecciones respiratorias (24; 10%).

Se registró evidencia serológica de infección viral en 141 de los 175 pacientes evaluados (81%). Cultivos bacterianos fueron positivos en esputo en 51 (21%) y en sangre en 16 (7%). En el grupo procalcitonina el riesgo relativo (reajustado) de dar un antibiótico fue de solo 0,49 (vs, grupo C). El uso de antibiótico se redujo significativamente en todos los subgrupos de diagnóstico. Los resultados finales (clínicos y de laboratorio) fueron similares en ambos grupos, y fueron favorables en 235 de los pacientes (97%).

Antibioticoterapia de 8 vs 15 días en adultos en ventilación mecánica que desarrollan neumonía

La duración óptima de la terapia antimicrobiana para neumonía asociada a ventilador (NAV) aún no se conoce. Tratar de acortar la cantidad y los días de tratamiento podría ayudar a prevenir la emergencia de bacterias multirresistente en las UCI.

Se realizó un estudio prospectivo aleatorizado doble ciego en 51 centros médicos de Francia entre mayo de 1999 y junio de 2002 (Gean Chastie y col, JAMA 2003; 290:2588-2598). Un total de 401 pacientes fueron diagnosticados con NAV según cultivos cuantitativos luego de broncoscopia, que ya habían recibido terapia apropiada inicial empírica; 197 pacientes se aleatorizaron para recibir tratamiento de 8 días y 204 para recibirla por 15 días, con un régimen antibiótico seleccionado por su médico tratante. Los pacientes de ambos grupos, no tuvieron mayor exceso de mortalidad (18,8% los de 15 días, vs 17,2% los de 8 días de tratamiento). No hubo mayores infecciones recurrentes ni diferencias en el número de días sin ventilación mecánica y el número de días con fallas orgánicas, la cantidad de días en UCI y las tasas de mortalidad al 60° día. En los pacientes con NAV causados por bacilos gramnegativos no fermentadores (incluyendo *P. aeruginosa*) no se vio mejoría entre 8 y 15 días de tratamiento. En cambio, el grupo de tratamiento por 8 días si tuvo menos infecciones recurrentes con bacterias multirresistentes que el grupo 15 días).

Uso excesivo de las fluoroquinolonas aumenta el riesgo de infecciones por estafilococos dorados MRSA en pacientes hospitalizados

Se buscó determinar si el uso de fluoroquinolonas (FQ) aumenta el riesgo de infección por estafilococos dorados, y si este efecto es diferente para los MSSA o MRSA. Se estudiaron dos grupos de pacientes, el primero incluyó 222 con infección nosocomial por MRSA y el segundo, 163 que adquirieron MSSA dentro del hospital; 346 pacientes admitidos sirvieron como controles. Los hallazgos finales fueron las tasas de aislamiento del MRSA y MSSA, luego de la exposición a las FQ. La exposición a levofloxacina (L) y a ciprofloxacina (C) se asociaron con mayor aislamiento del MRSA, pero no de MSSA (tasa de riesgo 5,4x para L, y 2,2x para C). Aun después de reajustar para múltiples variables, ambas drogas permanecieron como factores de riesgo para aislar el MRSA, pero no para MSSA. Se concluye que la exposición a levofloxacina y ciprofloxacina es un riesgo significativo para aislar en los pacientes el MRSA (pero no el MSSA). (Weber y col., Universidad de Harvard; Emerg Infect Dis, noviembre 2003).