



Clínica-UNR.org

Publicación digital de la 1ª Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica
Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario
Rosario - Santa Fe - República Argentina



Suplemento mensual - Año 1 - N° 12 - Junio 2010

Literatura Científica Seleccionada en Medicina Interna

www.clinica-unr.org

Indice:



Puesta al día

- Investigando una nueva opción terapéutica para la diabetes mellitus tipo 2: "glucosúricos"
- Tromboembolismo pulmonar: debemos tenerlo cada vez más presente y claro
- Cuando evaluamos al paciente con tos y disnea ¿pensamos en el pericardio?



Revista de Revistas

- Uso de anticonvulsivos inductores enzimáticos y su correlación con la evolución del glioblastoma
- Efectos de la combinación de terapia hipolipemiente en diabetes mellitus tipo 2



Artículos *on line* Recomendados por el Prof. Dr. Alfredo Rovere

- Terapia dietaria en la hipertensión
- Efectos indeseables de estatinas en hombres y mujeres de Inglaterra y Gales: estudio poblacional usando la base de datos QResearch



Análisis racional

- ¿Tiene este paciente una trombosis venosa profunda?



Puesta al día

Coordinación: Dr. Javier Montero

Investigando una nueva opción terapéutica para la diabetes mellitus tipo 2: “glucosúricos”

The Lancet – Volumen 375; 26 Junio de 2010.

Comentario: Dr. Javier Montero. Servicio de Medicina Interna. Hospital Povisa, Vigo, España.

En condiciones normales, una vez que la glucosa atraviesa el filtro glomerular y pasa al túbulo proximal se reabsorbe completamente gracias a unos cotransportadores de sodio/glucosa ubicados en la membrana apical, conocidos por sus siglas como SGLT (*sodium-glucose transporter*) 1y 2, para después atravesar la membrana basolateral por difusión facilitada. Estudios en pacientes con glucosuria familiar por ausencia genética de dichos cotransportadores han demostrado que dicha glucosuria, que puede alcanzar los 100 gramos diarios o más, es asintomática y no se asocia con trastornos electrolíticos o aumento del riesgo de infecciones urogenitales.

A partir de estos hallazgos, a principios de esta década se abrió la investigación sobre una nueva estrategia terapéutica para la DM2: los inhibidores de los SGLT. Estos fármacos, al disminuir la reabsorción de glucosa a nivel renal produciendo glucosuria, reducen la hiperglucemia por un mecanismo independiente de insulina. En la revista Lancet del 26 de junio del corriente año se presentó el primer gran ensayo clínico que investiga la eficacia de Dapagliflozin, un inhibidor selectivo de la SGLT2, en pacientes con DM2.

- El ensayo de Bailey y colaboradores es un estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego, control-placebo que incluyó 534 pacientes con DM2 que no lograban el control de la hiperglucemia a pesar de recibir 1500 mg de metformina por día, a recibir una de tres dosis de **dapagliflozin** (2,5, 5 y 10 mg) o placebo, una vez al día. El objetivo primario fue reducción de HbA1c a las 24 semanas.
- Los resultados demostraron una clara reducción de la HbA1c en forma dosis dependiente de dapagliflozin comparada con placebo: grupo placebo reducción de 0.30%; grupo dapagliflozin 2,5 mg 0,67%; grupo dapagliflozin 5 mg 0,70%; y grupo dapagliflozin 10 mg 0,84% ($p=0.0002$, <0.0001 y <0.0001 respectivamente). Como datos añadidos, en el grupo tratado con dapagliflozin se detectó una reducción de peso corporal y de la tensión arterial (si bien estos resultados no eran objetivos primarios). En cuanto a los efectos adversos, no hubo diferencia en la aparición de hipoglucemia entre los grupos y se detectó un aumento del riesgo de infecciones genitales en el grupo que recibió tratamiento.

Este estudio fue diseñado para valorar eficacia y seguridad a corto y mediano plazo de dapagliflozin en este contexto y, debemos decir, ha logrado su objetivo.

A su vez, dejó entrever que este fármaco puede tener cierto efecto beneficioso sobre el control de la presión arterial y del peso corporal.

La combinación de eficacia, ausencia de hipoglucemia y posibles efectos beneficiosos sobre la hipertensión arterial y obesidad abre la ilusión terapéutica de este novedoso mecanismo de acción que deberá certificarse en ensayos a largo plazo y comparativos con otros hipoglucemiantes orales disponibles actualmente. Por el momento, solo debemos decir “*el dapagliflozin es eficaz y seguro a corto y mediano plazo*”.

Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, Bastien A, List JF. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2010; 375: 2223–33.

Tromboembolismo pulmonar: debemos tenerlo cada vez más presente y claro

New England Journal of Medicine – 30 de Junio, 2010 (DOI: 10.1056/NEJMra0907731)

Comentario: Dr. Javier Montero. Servicio de Medicina Interna. Hospital Povisa, Vigo, España.

El tromboembolismo pulmonar (TEP) es una entidad común aunque de difícil diagnóstico debido a su polimorfismo clínico. De hecho, se cree que sólo el 35 % de los casos de TEP se diagnostican correctamente. Debido a que en los últimos dos años se han publicado varios artículos que ayudan a comprender aún más la patología y a clarificar el manejo de estos enfermos, la revista NEJM presentó recientemente una revisión del tema. Paso a detallar los conceptos más importantes de esta revisión.

- El TEP debe sospecharse en todo paciente con disnea de inicio reciente, o exacerbación de una previa, dolor torácico o hipotensión sostenida que no se puede explicar por otra causa clara, sobre todo si coexisten factores de riesgo conocidos (cáncer, reposo prolongado reciente, cirugía traumatológica, trombofilia, etc.). Una vez sospechado, los procedimientos diagnósticos a llevar a cabo van a depender de la repercusión hemodinámica del cuadro y de su disponibilidad.
- En pacientes con sospecha de TEP que se encuentran **hemodinámicamente estables** se debe proceder según la “probabilidad clínica” valorada por los ya conocidos escores de Wells o Geneva revisado (2006). Si el paciente tiene *alta probabilidad clínica* debe realizarse una tomografía axial computada multicorte (TACmc) o *multislice*. Cuando la probabilidad clínica se *baja o intermedia*, el

© 2010 Clínica-UNR.org

Publicación digital de la 1ª Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario.

Todos los derechos reservados.

e-mail: info@clinica-unr.com.ar / www.clinica-unr.org

dímero D por técnica de ELISA debe solicitarse para avanzar en el algoritmo diagnóstico: si éste negativo, se descarta el TEP, y si es positivo, debe solicitarse la TACmc. En aquellos casos que no se pueda realizar este último (falta de disponibilidad, alergia al contraste yodado, embarazo o insuficiencia renal), el Centellograma Ventilación/Perfusión (CV/P) es una buena opción ya que un CV/P normal tiene un alto valor predictivo (VP) negativo (97%) lo cual descarta el diagnóstico, y un CV/P que sugiere alta probabilidad tiene un VP positivo del 90%, suficiente para justificar la anticoagulación.

- En pacientes con sospecha de TEP que se encuentran **hemodinámicamente inestables** la TACmc es el primer estudio para realizar por su alto rédito diagnóstico en este caso (97%), aunque se realizará una vez que el paciente esté estabilizado. Si este no puede realizarse por falta de disponibilidad o en casos en que el paciente esté muy inestable (en los cuales el traslado sería riesgoso), el ecocardiograma transtorácico (ETT) puede utilizarse para confirmar la presencia de signos de disfunción ventricular derecha, lo cual avala el inicio de terapia trombolítica.
- Los factores pronósticos más importantes en el TEP son la repercusión hemodinámica del mismo, la edad mayor de 75 años y la presencia de comorbilidades (cáncer, enfermedad cardíaca, respiratoria y neurológica discapacitante), y los denominados "marcadores de disfunción e injuria ventricular" (MDV). Los pacientes con inestabilidad hemodinámica al momento del ingreso tienen peor pronóstico que los que no la presentan (mortalidad precoz de 55% y 15%, respectivamente).
- En los pacientes sin compromiso hemodinámico, los marcadores de disfunción ventricular derecha (DVD) por ecocardiografía o TACmc (hipokinesia y dilatación VD, movimiento septal paradójico, relación VD/VI >1) y de injuria miocárdica (troponina, péptido natriurético auricular tipo B y pro-BNP) son herramientas útiles para predecir pronóstico. Aquellos pacientes que combinen la presencia de signos ecocardiográficos de DVD y aumento de troponina tienen particularmente alto riesgo de presentar una mala evolución.
- Los MDV tienen un alto valor predictivo negativo. Tal es así que los autores proponen que los enfermos que no presenten ninguna de estas características, podrían tener una corta estancia hospitalaria o incluso manejarse de forma ambulatoria.

En cuanto al tratamiento, los autores remarcan que:

- En pacientes con alta probabilidad clínica de TEP se debe iniciar tempranamente la anticoagulación, incluso en espera de los estudios complementarios confirmatorios.
- No hay diferencia en cuanto a eficacia entre heparina no fraccionada y las de bajo peso

molecular. Las últimas son más fáciles de administrar y no requieren controles, aunque no suelen preferirse en pacientes con insuficiencia renal crónica con $Cl_{Cr} < 30$ ml/min. Los pacientes con contraindicaciones para la anticoagulación tienen indicado la colocación del filtro en la vena cava inferior e iniciar posteriormente los antagonistas de la vitamina K (AVK), cuando la contraindicación se haya resuelto (si eso fuese posible).

- Los pacientes con inestabilidad hemodinámica, deben recibir terapia trombolítica. La dosis calculada por peso debe administrarse en 2 horas (mejor que en 24 horas), seguida de heparina. Cuando existan contraindicaciones mayores para los trombolíticos (enfermedad intracraneal, cirugía o trauma en las últimas 3 semanas) la trombectomía percutánea o embolectomía quirúrgica son las opciones restantes.
- Una vez iniciado los AVK la heparina debe mantenerse hasta 24 horas de alcanzado el rango deseado de INR, en general entre 2 y 3. Los AVK pueden iniciarse el primer día de iniciado la terapia con heparina.
- La duración de la anticoagulación depende principalmente del riesgo de recurrencia del evento tromboembólico una vez suspendido los AVK, aunque también deben tenerse en cuenta el riesgo de sangrado y la preferencia del paciente.
 - Los pacientes que presentaron el evento tromboembólico en un contexto particular transitorio (reposo por cirugía o trauma) tiene bajo riesgo de recurrencia y deben recibir 3 meses de AVK.
 - Por el contrario, aquellos con antecedentes de cáncer, TEP de causa no filiada o que repiten un evento tromboembólico tienen un alto riesgo de recurrencia y deben recibir AVK de forma indefinida realizándose controles periódicos (por ejemplo, anuales) donde se reevalúe la relación riesgo/beneficio de recibir los AVK. En estos casos, se sugiere mantener INR entre 2 y 3 por 3 o 6 meses con AVK, para luego reducir la dosis para alcanzar un INR entre 1,5 y 1,9 (anticoagulación subterapéutica crónica).
- Nuevos anticoagulantes, principalmente el Dabigatrán, ha demostrado su eficacia y seguridad comparado con los AVK en trombosis venosa profunda. Los estudios sobre su utilización en TEP aún están en curso.
- Todos los pacientes con TEP deben someterse a un seguimiento para monitorizar el desarrollo de hipertensión pulmonar (incidencia de 1 a 4% a los dos años).

Agnelli G, Becattini C. *Current Concepts Acute Pulmonary Embolism. Published Online First June 30, 2010 (DOI: 10.1056/NEJMra0907731)*

Cuando evaluamos al paciente con tos y disnea ¿pensamos en el pericardio?

Mayo Clinic Proceeding – Volumen 85; Mayo de 2010.
Comentario: Dr. Javier Montero. Servicio de Medicina Interna. Hospital Povisa, Vigo, España.

Cada vez que nos enfrentamos a un paciente con “falta de aire” tenemos que armarnos de paciencia y, una vez convencidos de que estamos frente al síntoma real, la disnea, iniciar la diferenciación entre las posibles causas para dirigir los estudios. Ahora, cuando este síntoma se asocia a tos crónica las opciones diagnósticas se centran en el tórax y comenzamos a pensar en causas respiratorias y cardíacas. La sección *Residents' Clinic* de la revista *Mayo Clinic Proceeding* de mayo propone el caso de una mujer de 68 años con estos dos síntomas de 2 meses de evolución en quien se detecta una ingurgitación yugular anormal, derrame pleural bilateral predominantemente derecho analizado por toracocentesis como transudado y un péptido natriurético cerebral o ventricular sérico muy elevado.

Si bien las características clínicas están claramente relacionadas con la insuficiencia cardíaca, el ecocardiograma transtorácico (ETT) inicial es absolutamente normal. Luego de 3 meses de tratamiento sintomático con diuréticos de asa sin mejoría de la disnea y tos, y posterior desarrollo de edema en miembros inferiores, un nuevo ETT doppler (ETTd), esta vez más detallado, realizó el diagnóstico de la gran simuladora de las enfermedades cardíacas: la pericarditis constrictiva (PC).

Merece la pena comentar algunos pasajes del caso y su discusión.

- El discusor recuerda inicialmente las causas de tos crónica; a saber: asma, reflujo gastroesofágico, bronquitis crónica, insuficiencia cardíaca e infecciones pulmonares. Agregamos que otra causa muy común de tos crónica, aunque no de disnea, es el goteo postnasal, desde hace unos años renombrado como síndrome de tos de vías aéreas superiores.
- Los síntomas más comunes de la PC son disnea, hepatomegalia, ascitis y edema de miembros inferiores. La presión venosa yugular está aumentada y se expresa clínicamente como ingurgitación yugular que, a diferencia de lo que ocurre fisiológicamente, aumenta con la inspiración profunda. Esta situación paradójica es conocido como signo de Kussmaul y suele ser característico de la PC aunque no patognomónico (ocurre, por ejemplo, en el derrame pericárdico con compromiso de cavidades derechas). Si bien se cree que el signo de Kussmaul es común, sólo el 21% de una serie de 135 casos lo presentó.

- En general, la ETTd permite establecer con facilidad el diagnóstico diferencial con otras cardiopatías (valvulopatías, miocardiopatía dilatada, cor pulmonale, etc.) al reflejar las alteraciones en el llenado ventricular características de la rigidez provocada por la coraza pericárdica (muesca protodiastólica en el tabique interventricular en modo M, desaceleración E rápida y onda A pequeña en el flujo mitral, y morfología W en el flujo venoso hepático). Estos hallazgos son los mismos que los encontrados en las miocardiopatías restrictivas (MCR).
- La diferenciación entre PC y MCR es fundamental ya que el abordaje terapéutico es totalmente distinto, quirúrgico en el primer caso (pericardiectomía) y médico en el segundo. Para esto, el ETTd en manos experimentadas es muy útil. El sello distintivo de la PC está en las variaciones hemodinámicas cardíacas detectadas durante la respiración. La rigidez pericárdica aumenta la interdependencia de los ventrículos de forma que en la espiración, al aumentar el llenado izquierdo, el tabique se desplaza hacia el lado derecho aumentando la presión en cavidades derechas y por tanto, disminuyendo el flujo. En la inspiración por el contrario, al aumentar el llenado derecho, el tabique se desplaza al lado izquierdo, aumentando la presión de cavidades izquierdas y contribuyendo a la disminución del flujo. El ETT doppler informará pues la variación respiratoria recíproca de los flujos derecho e izquierdo producidos por la dependencia interventricular. Las variaciones respiratorias de la velocidad del flujo son >25% de aumento espiratorio en la velocidad E mitral y una reducción espiratoria en el flujo diastólico de la vena cava inferior comparados con el flujo de velocidad inspiratoria. Estas variaciones no ocurren en las miocardiopatías restrictivas.
- Las variaciones ventriculares recíprocas pueden no ser tan fáciles de apreciar en la ecocardiografía doppler y menos por ecocardiografistas no avezados; por ello, la tomografía axial computada multicorte y la resonancia magnética pueden ser de ayuda para evaluar las características del pericardio y la presencia de calcio en la serosa (afectado en la PC) y miocardio (alterado en las MCR).
- La pericardiectomía ha demostrado ser eficaz en la PC, aunque los pacientes con PC por irradiación o que presentan una función ventricular izquierda anormal y serias alteraciones de la relajación en el cateterismo prequirúrgico tienen mayor mortalidad.

Como la PC es un cuadro de desarrollo muy lento, incluso en años, es común que esta patología cardíaca se exprese por hepatomegalia, ascitis y distensión abdominal; de aquí que se la llame “la gran simuladora de las patologías cardíacas”. La combinación de los signos y síntomas que presentaba la paciente asociado a BNP elevado hace probable el diagnóstico una patología cardíaca, aunque el ecocardiograma inicial

fuese "normal". Cuando el diagnóstico no termina de encajar deben revisarse siempre los métodos complementarios realizados o repetirlos buscando lo que uno quiere encontrar. Eso sí, nunca debemos engeñarnos.

Crandall MA, Mulvagh SL. 68-Year-Old Woman With Chronic Cough and Recurrent Pleural Effusions. Mayo Clin Proc. May 2010 85(5):479-482.



Revista de revistas

Coordinación: Dr. Bruno Paradiso

Uso de anticonvulsivos inductores enzimáticos y su correlación con la evolución del glioblastoma

Correlation of enzyme-inducing anticonvulsant use with outcome of patients with glioblastoma
Kurt A. Jaeckle, MD, Karla Ballman, PhD, Alfred Furth, MS and Jan C. Buckner, MD
Neurology 2009;73:1207-1213

En este trabajo de la Mayo Clinic fueron estudiados prospectivamente 620 pacientes con reciente diagnóstico de glioblastoma, los cuales fueron divididos en 3 cohortes:

- Quienes recibían anticonvulsivos inductores de las enzimas microsomales hepáticas, tales como fenobarbital, fenitoína, carbamazepina y primidona.
- Quienes recibían anticonvulsivos no inductores enzimáticos.
- Quienes no recibían anticonvulsivos.

Los resultados mostraron que los pacientes que recibieron anticonvulsivos inductores enzimáticos mostraron mayor supervivencia que aquellos que recibieron otros anticonvulsivos o no recibieron ninguno (12.3 vs 10.7 meses, $p = 0.0002$).

La supervivencia libre de progresión también mostró una tendencia a favor del primer grupo (5.6 vs 4.8 meses, $p = 0.003$). Estos hallazgos se corroboraron luego de ajustar variables como presencia de crisis convulsivas, edad, performance status, extensión de la resección y uso de esteroides.

Comentario: Dr. Ramón Ferro – Médico Especialista en Neurología – Merlo, San Luis

Effects of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus
ACCORD Study Group.
N Engl J Med 2010; 362:1563-1574

La asociación de dos fármacos hipolipemiantes puede potenciar el efecto de la monoterapia respecto al objetivo de optimizar los efectos sobre el perfil lipídico. Sin embargo cuando se han evaluado puntos duros como riesgo de eventos cardiovasculares o muerte de ese origen los resultados no han sido siempre favorables. En este caso se presenta los resultados del estudio ACCORD donde se comparó en forma randomizada y a doble ciego el tratamiento con estatinas en monoterapia o combinado con un fibrato o placebo en un grupo de 5518 pacientes diabéticos tipo II, que fueron seguidos durante 4,7 años. Se observó que no hubo diferencia significativa con respecto a las variables estudiadas entre los dos grupos. Se plantea la posibilidad de que un subgrupo de pacientes diabéticos con valores mayores de triglicéridos y bajos de HDL se beneficie de un modo particular, hecho que no se pudo determinar en este trabajo debido posiblemente a un factor de "dilución". En el artículo se plantean las posibles variables que pueden determinar los resultados obtenidos, así como la buena tolerancia que tuvo el grupo sometido al tratamiento combinado en relación a los efectos adversos de estos fármacos.

Comentario: Dr Bruno Paradiso - JTP de Clínica Médica- 1º Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica, FCM, UNR, Tutor de Residentes del Hospital Carrasco, Rosario.

Efectos de la combinación de terapia hipolipemiente en diabetes mellitus tipo 2



Artículos *on line* Recomendados

Coordinación: Prof. Dr. Alfredo Rovere

Dietary Therapy in Hypertension

FM. Sacks, and H Campos. N Engl J Med 2010;362:2102-12.

LINK:

<http://content.nejm.org/cgi/reprint/362/22/2102.pdf>

Este artículo describe el caso de una paciente de 57 años que aumentó 15 kilogramos en los últimos 30

años, pesando actualmente 86 kilogramos; 1.65 m de estatura; índice de masa corporal 31 kg/m²; circunferencia de la cintura 98 centímetros; presión arterial 155/95 mm Hg; triglicéridos en plasma 175 mg/dl; HDL 42 mg/dl; LDL 110 mg/dl y glucosa 85 mg/dl. Su perfil clínico es así consistente con un síndrome metabólico. La paciente no es fumadora; tiene hábito sedentario e ingiere una dieta que es elevada en pan blanco, carnes procesadas, colaciones y bebidas que contienen sal y azúcar y consumo reducido de frutas y otros vegetales. La enferma está interesada en adoptar un estilo de vida más sano.

Analizan el problema clínico, comentando brevemente los probables mecanismos por los que la reducción del consumo de sodio, una dieta saludable y la reducción de la grasa corporal benefician al paciente con hipertensión arterial (HA): efectos a través de la actividad simpática, del sistema renina angiotensina aldosterona, excreción renal de sodio, resistencia vascular periférica, rigidez de los vasos de conducción, etc. - En la figura 1 aparecen algunos de los mecanismos que discuten; en la figura 2 puede apreciarse como la dieta "Dietary Approaches to Stop Hypertension" (DASH) más la reducción del consumo de sodio producen un efecto hipotensor aditivo; en la figura 3 se aprecia que la dieta DASH con bajo contenido de sodio, modifica sustancialmente la pendiente del aumento de presión arterial con la edad. En el "Supplementary Appendix" discuten detalladamente los mecanismos mencionados. Revisan los potenciales efectos adversos de estas medidas.

El propósito de la Tabla 1 es ayudar a los pacientes a seguir una dieta hiposódica saludable, indicándoles los alimentos preferidos y otros detalles.

Al final aparecen las recomendaciones clínicas de los autores.

Destacan, por supuesto, que una dieta alta en sodio se correlaciona fuertemente con el desarrollo de hipertensión arterial (HTA).

Es un artículo sumamente interesante de gran valor práctico; enfatiza la necesidad imperiosa de una alimentación adecuada en pacientes con HTA, noción concordante con la tendencia internacional actual.

La necesidad de reducir la ingestión de sodio en pacientes con HTA, es una medida trascendente; sin embargo cualquiera de nosotros puede apreciar en nuestro medio que esto no es de amplia aplicación en los hipertensos.

En 2007 comentamos en este mismo sitio, el artículo de Adrogué "Sodium and Potassium in the Pathogenesis of Hypertension" que se relaciona con el tema que estamos analizando.

El artículo "Dietary Therapy in Hypertension", de Sacks y Campos incluye un suplemento en el que se discuten con cierto detalle los probables mecanismos por los que alimentos y nutrientes específicos modifican la presión arterial.

<http://content.nejm.org/cgi/data/362/22/2102/DC1/1>

Abarca los siguientes aspectos:

1) Fisiopatología de la HTA y efectos de la terapia dietética (relación entre presión arterial y natriuresis, arterias de conducción y rigidez arterial, vasos de

resistencia y microvasculatura, otros mecanismos renales, cardíacos y neurales).

2) Efectos sobre la presión arterial de alimentos y nutrientes específicos

3) Variación entre grupos e individuos en la sensibilidad de la presión arterial al cambio en el sodio de la dieta

4) Estudios epidemiológicos de los patrones de dieta, componentes nutricionales y presión arterial

5) Enfoques basados en la clínica y la comunidad para implementar dietas saludables

6) Efectos adversos

7) Ensayos controlados del efecto de la reducción de sodio sobre eventos cardiovasculares y mortalidad

La lectura de este suplemento es sumamente útil.

Las propuestas del CDC y de OMS para limitar el consumo de sodio en la población son importantes y conocidas, aunque lamentablemente no implementadas como es deseable:

CDC

MMWR March 27, 2009 / 58(11);281-283

Application of Lower Sodium Intake Recommendations to Adults --- United States, 1999--2006

<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5811a2.htm>

OMS

Reducción del consumo de sal en la población: Informe de un foro y una reunión técnica de la OMS Octubre 2006

http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=1159&Itemid=

El resumen ejecutivo de esa reunión aparece en:

http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&task=view&id=1202&Itemid=259&lang=es

Efectos indeseables de estatinas en hombres y mujeres de Inglaterra y Gales: estudio poblacional usando la base de datos QResearch

Julia Hippisley-Cox (Professor of Clinical Epidemiology and General Practice), Carol Coupland (Associate Professor in Medical Statistics). BMJ 2010; 340:c2197

LINK:

http://www.bmj.com/cgi/reprint/340/may19_4/c2197.pdf

El objetivo principal de este estudio fue cuantificar los efectos no buscados de las estatinas, de acuerdo al tipo, dosis y duración de uso.

Recolectaron los datos aportados al QResearch por 368 clínicas generales de Inglaterra y Gales. Participaron 2.004.692 pacientes de 30 a 84 años, 225.992 de los cuales fueron considerados usuarios nuevos de estatinas. A los usuarios de estatinas se les había prescrito simvastatina en el 70.7 %, atorvastatina en el 22.3 %, pravastatina en el 3,6 %, rosuvastatina en el 1.9 % y fluvastatina en el 1.4 %.

Entre otros aspectos importantes analizaron el número necesario de pacientes a tratar (NNT) para disminuir un caso adverso, y el número necesario de pacientes tratados para que se produzca un caso adicional de daño - harm en inglés- (NNH).

Los principales resultados medidos fueron: primera ocurrencia registrada de enfermedad cardiovascular, eventos miopáticos moderados a severos, disfunción hepática moderada a severa, falla renal aguda, tromboembolismo venoso, enfermedad de Parkinson, demencia, artritis reumatoidea, cataratas, fracturas osteoporóticas, cáncer gástrico, cáncer de esófago, cáncer de colon, cáncer de pulmón, melanoma, cáncer renal y cáncer de mama o de próstata.

Encontraron que el empleo de estatinas redujo el riesgo de cáncer de esófago (enfatan que es el único beneficio no buscado atribuido a las estatinas que pudieron substanciar), pero que aumentó el riesgo de disfunción hepática moderada a severa, de falla renal aguda, de miopatía moderada a severa y de cataratas.

Los efectos adversos fueron similares con las distintas estatinas para cada resultado, excepto para la disfunción hepática, cuyo riesgo fue mayor para fluvastatina.

Hubo una relación dosis respuesta aparente para la falla renal aguda y para la disfunción hepática. Todos los aumentos de riesgo persistieron durante el tratamiento y fueron mayores en el primer año. Después de suspender el tratamiento, el riesgo de catarata retornó a lo normal en 1 año tanto en mujeres como en varones. El riesgo de falla renal aguda retornó a lo normal en 1 a 3 años en varones y en mujeres. El riesgo de disfunción hepática retornó a lo normal en 1 a 3 años en mujeres y desde los tres años en varones.

Basados en un umbral del 20% para el riesgo cardiovascular, el NNT con cualquier estatina, para prevenir un caso de enfermedad cardiovascular en 5 años, fue 37 en mujeres y 33 en varones - ver en Methods de donde obtuvieron estos datos (en el trabajo figuran los intervalos de confianza al 95% para todos los NNT y NNH que suministran). Para prevenir 1 caso de cáncer de esófago en 5 años, el NNT fue 1266 en mujeres y 1082 en varones.

En mujeres, el NNH para que en 5 años se produzca un caso adicional de daño fue: 434 para falla renal aguda, 259 para miopatía moderada a severa, 136 para disfunción hepática moderada a severa y 33 para catarata.

Globalmente los NNHs y NNTs para varones fueron similares a los de mujeres, excepto para la miopatía, cuyo NNH en varones fue 91.

En el abstract del trabajo figuran específicamente las enfermedades para las que no se encontró relación entre el riesgo de padecerlas y el empleo de estatinas.

Conclusión: el único beneficio no buscado que pudieron substanciar para las estatinas fue una reducción del cáncer de esófago. En cambio pudieron confirmar y cuantificar a nivel de población, efectos adversos potenciales. Entienden que se requieren mas estudios para desarrollar aspectos útiles que sirvan para individualizar mejor los riesgos, a fin de que los

pacientes con mayor riesgo puedan ser mejor controlados.

Este trabajo de Hippiusley-Cox y Coupland nos aporta datos muy valiosos sobre la seguridad de las estatinas, atento al gran número de pacientes del mundo real, estudiados en situación de atención primaria, que recibían estos fármacos.

Como para cualquier medicamento, la idea es emplear estatinas solo cuando estén realmente indicadas, considerando los factores de riesgo para padecer los diferentes efectos adversos potenciales, vigilando a los enfermos para minimizar los efectos adversos posibles y compenetrarnos de la noción de que el conocimiento que tenemos de estos fármacos respecto a su utilidad y su seguridad es aún incompleto.

Las mismas investigadoras publicaron otro artículo interesante vinculado con el recién comentado:

Individualising the risks of statins in men and women in England and Wales: population-based cohort study
Julia Hippiusley-Cox and Carol Coupland. Heart 2010
96: 939-947

<http://heart.bmj.com/content/96/12/939.full.pdf>

Las autoras expresan al final del artículo que desarrollaron y validaron cuatro nuevos algoritmos para la predicción de riesgo, diseñados para cuantificar el riesgo absoluto de miopatía moderada a seria, falla renal aguda, catarata y disfunción hepática seria asociada con el uso de estatinas, en una gran población, representativa de la atención primaria. Tres de esos algoritmos pueden ser usados para identificar pacientes en alto riesgo de esos resultados clínicos, de manera que puedan ser mejor controlados. Esos algoritmos también pueden ser consultados para evaluar el balance entre los riesgos y los beneficios al iniciar del tratamiento con estatinas.

Una carta al Editor del BMJ, comenta acerca del potencial efecto adverso renal de las estatinas:

Unintended effects of statins Yellow card reports add to data

Katherine Davidson and colls.

http://www.bmj.com/cgi/content/extract/341/jul13_2/c3697

En el texto aparece una tabla consignando que de 1484 tarjetas amarillas comunicando toxicidad renal por fármacos a "Medicine and Healthcare products regulatory agency" del Reino Unido, durante el periodo 2002-2006, 260 correspondieron a drogas antiinflamatorias, 217 a fármacos que modifican el sistema renina-angiotensina y 141 a fármacos hipolipemiantes. En orden decreciente de comunicaciones sobre nefrotoxicidad siguieron diuréticos del asa, diuréticos ahorradores de potasio y antagonistas de aldosterona.



Análisis racional - De la literatura a la práctica cotidiana

Coordinación: [Dr. Sebastian García Zamora](#)

¿Tiene este paciente una trombosis venosa profunda?

Wells PS, Owen C, Doucette S, Fergusson D, Tran H. Does this patient have deep vein thrombosis?

JAMA. 2006 Jan 11;295(2):199-207.

Anand SS, Wells PS, Hunt D, Brill-Edwards P, Cook D, Ginsberg JS. Does this patient have deep vein thrombosis? JAMA. 1998 Apr 8;279(14):1094-9.

El tromboembolismo venoso es una entidad que puede manifestarse básicamente de dos maneras, a través de una trombosis venosa profunda (TVP) y/o como tromboembolismo de pulmón (TEP). La TVP es una patología frecuente, postulándose que sería la 3ª enfermedad cardiovascular en frecuencia, antecedida solo por los síndromes coronarios agudos y los accidentes cerebrovasculares.

La aproximación a un paciente con sospecha de TVP suele plantear algunas dificultades; la baja especificidad de los síntomas implica que la mayoría de los pacientes sintomáticos no tendrán una TVP, y que el diagnóstico de la misma no puede basarse únicamente en la clínica. Se plantea que entre un 75%-85% de los pacientes que consultan con síntomas compatibles con TVP tendrán finalmente un diagnóstico alternativo. La lista de diagnósticos diferenciales es extensa, pero los más frecuentes son celulitis, quiste de Baker, linfadenopatía obstructiva, trombosis venosa superficial y el síndrome postrombótico -el cual constituye en realidad una complicación de la TVP-. Debe tenerse en cuenta, sin embargo, que todas estas entidades pueden coexistir junto a una TVP, lo cual muchas veces complica la toma de decisiones.

Numerosos trabajos han analizado el valor del examen físico en el diagnóstico de TVP, hallando en general una moderada sensibilidad pero una baja especificidad, lo que significa, en definitiva, que su valor sería escaso o nulo como método aislado.

Por otra parte, la anticoagulación en pacientes en quienes se confirma una TVP tiene claros e importantes beneficios: previene la extensión, embolización y la recurrencia del cuadro, disminuyendo además el riesgo de TEP no fatal y fatal -debe recordarse que este último ocurre entre un 1% y 8% a pesar del tratamiento- pero a costa de aumentar el riesgo de sangrado mayor, junto a otros riesgos, como el de trombocitopenia inducida por heparina. Por ello es fundamental establecer un diagnóstico con el mayor grado de certeza posible ante un paciente con sospecha de TVP.

De los pacientes que presenten una TVP, el 80% tendrán una trombosis proximal, entendiendo por tal aquella que se localiza en la vena poplítea o en una vena más proximal, mientras que un 20% serán distales; esto es de gran importancia debido a que el pronóstico de ambas es distinto. Así, entre los pacientes con TVP proximales se detecta TEP en hasta un 50% de los mismos; con adecuado tratamiento la probabilidad de recurrencia de la TVP se reduce a 5% y la probabilidad de TEP fatal a alrededor de 1%. Por

otro lado las TVP distales raramente causan TEP, a menos que previamente se hayan extendido a algún territorio proximal. La extensión proximal ocurre en hasta un 30% de los pacientes, y suele hacerlo dentro de las primeras 2 semanas de instalado el cuadro.

Existen gran cantidad de factores de riesgo para desarrollar TVP; de todos ellos, la inmovilidad, una cirugía reciente, un trauma de importancia y las enfermedades malignas son considerados factores de riesgo "mayores". Un trabajo demostró que la mitad de los pacientes con TVP tenían al menos un factor de riesgo mayor, siendo frecuente que coexistan varios, tanto mayores como menores.

El "gold standar" para el diagnóstico de TVP sigue siendo la venografía. Sin embargo este procedimiento presenta una serie de desventajas que la hacen poco aplicable como método de rutina: en alrededor del 10% de los pacientes no es posible canalizar una vena, o resulta imposible visualizar las mismas por medio del contraste; además existe el riesgo de reacciones adversas debido al empleo de material de contraste, e incluso este método podría precipitar una TVP en un 3% de los pacientes. Como alternativa se han generalizado dos métodos no invasivos, la ecografía por compresión y por método doppler, quedando menos utilizada la pletismografía por impedancia. Ambos son de gran utilidad para el diagnóstico de TVP proximales, siendo poco sensibles para visualizar trombos distales o próximos a la vena cava.

En el pasado la aproximación diagnóstica a un paciente con sospecha de TVP incluía indefectiblemente la realización de un método de imágenes -habitualmente ecografía-. Debido a que las tres cuartas partes de los pacientes con sospecha de TVP en realidad presentan otra patología, este abordaje resultaba poco eficiente. El desarrollo de escalas pronósticas, como la de Wells, y el empleo del dímero D han simplificado esta cuestión.

El score de Wells consta de 9 ítems, 8 de los cuales representan aspectos de la anamnesis o del examen físico que incrementan el riesgo de TVP, sumando cada uno de ellos 1 punto, mientras que el 9º ítem plantea la posibilidad de un diagnóstico alternativo igual o más probable que el de trombosis y, de ser positivo, resta 2 puntos al total. Posteriormente el mismo autor modificó su score agregando un ítem para el antecedente de TVP previa. En base al puntaje obtenido se clasifica a los pacientes como alta, intermedia o baja probabilidad de TVP; la prevalencia de dicha patología en cada uno de los grupos sería aproximadamente de 53% (IC 95% 44%-61%), 17% (IC 95% 13%-23%) y 5% (IC 95% 4%-8%), respectivamente.

El dímero D es un producto de degradación de la fibrina que se forma cuando ésta es lisada por la plasmina; por tanto detecta trombos sometidos a un proceso de fibrinólisis. Se halla típicamente elevado en pacientes con tromboembolismo venoso agudo. Sin embargo existen otras situaciones en las cuales también se encuentra por encima de su valor normal, como en casos de cirugía mayor, hemorragia, trauma,

embarazo, cáncer o trombosis arterial aguda. Esto lo vuelvo un marcador sensible pero poco específico tanto de TVP como de TEP. En los últimos años se ha puesto gran énfasis en el hecho de que no todas las pruebas para detectar este marcador son igualmente útiles; así como sus valores normales y puntos de corte varían, la sensibilidad del método también lo hace. De este modo actualmente se clasifican a los métodos en altamente sensibles y moderadamente sensibles. Se sugiere, por tanto, que cada médico debería conocer el test del que dispone, para poder tomar decisiones en base a ello.

El empleo del score de Wells previo a la determinación de dímero D ha demostrado incrementar significativamente el valor del mismo. Por otra parte, la especificidad del dímero D disminuiría de modo progresivo y estadísticamente significativo a medida que aumenta la probabilidad pretest de TVP. Sin embargo la sensibilidad y el LR- del método no variarían de modo significativo.

En pacientes con baja probabilidad de TVP de acuerdo al score de Wells, en quienes el dímero D es normal, se puede excluir dicho diagnóstico sin necesidad de realizar algún método de imágenes. Además, según los autores del trabajo analizado, en sujetos con probabilidad intermedia de TVP en quienes sea negativa la determinación de dímero D altamente sensible, también podría descartarse TVP sin necesidad de realizar un método de imágenes. En cambio si el método empleado para la determinación de dímero D fuera de los clasificados como moderadamente sensibles, se requeriría de alguna prueba adicional para descartar adecuadamente esta presunción. De allí el interés por conocer el método del que se dispone para determinación de dímero D. En cambio, en sujetos con alta probabilidad pretest de padecer una TVP, un dímero D negativo, aún con un método altamente sensible, no es suficiente para descartar este diagnóstico, y para hacerlo se requiere siempre de un método de imágenes, que además de elevada sensibilidad posee alta especificidad. Por esto se plantea que el dímero D no tendría utilidad en este subgrupo de pacientes. Tampoco sería útil en aquellos sujetos con alta probabilidad de presentar un resultado falso positivo, como aquellos con insuficiencia cardíaca, renal o hepática, durante el postoperatorio, sujetos con síndrome nefrótico, cáncer o embarazo, entre otras circunstancias, en quienes una prueba más específica sería mandataria.

A su vez, debido a su baja especificidad, siempre que se realice una determinación de dímero D y ésta sea positiva, el diagnóstico deberá confirmarse por medio de otro método.

Si la determinación del dímero D en pacientes con prevalencia pretest baja o intermedia fuera positiva, y el método de imágenes empleado fuera negativo, existen dos estrategias posibles: podría realizarse una venografía como método definitorio, o podría repetirse la ecografía por compresión 5 a 7 días después del primer estudio. Si el resultado fuera nuevamente negativo se descartaría esta sospecha diagnóstica, mientras que si fuera positivo la misma se confirmaría, y debería tratarse el sujeto en consecuencia. La elección entre una u otra estrategia radicaría tanto en la disponibilidad de métodos como en las condiciones del paciente en particular.

Por otra parte en sujetos con alta prevalencia pretest de TVP en quienes una prueba de imágenes sea negativa deberían someterse a una venografía para esclarecer el diagnóstico. Sin embargo, de no disponer de este método o considerarlo inapropiado para el paciente individual, una alternativa aceptable sería realizar una ecografía por compresión 5 a 7 días después.

Conclusiones

- Pacientes ambulatorios con sospecha de TVP deberían ser analizados cuidadosamente, incluyendo para ello algún score validado, de los cuales el de Wells es el que ha logrado mayor aceptación.
- Una vez categorizados los pacientes de acuerdo a su riesgo, el dímero D serviría para diferenciar qué sujetos necesitan, además, un estudio por imágenes.
- Si bien la realización de una ecografía no es mandataria en todo sujeto con sospecha de TVP, la misma puede ser de utilidad, además, para orientar hacia otro diagnóstico en caso de que éste se descarte.
- Todo paciente con prevalencia pretest alta de TVP requerirá de la realización de un método de imágenes, independientemente del resultado de la determinación de dímero D; por ello no se recomendaría realizar dicha prueba en esta subpoblación.
- Tampoco se recomienda realizar un dímero D entre sujetos con altas probabilidades de tener un resultado falso positivo. La realización de un método de imágenes inicialmente sería un abordaje más racional.

Comentario

Debido a la baja sensibilidad y especificidad de la clínica para el diagnóstico de TVP, el empleo de scores validados resulta altamente recomendable (1,2). De los disponibles, el score de Wells es el más ampliamente difundido y estudiado; se estima que una probabilidad baja según este score tendría un LR- de 0.2, mientras que una probabilidad alta tendría un LR+ de 5 (3). Si bien una probabilidad intermedia aportaría muy poco al diagnóstico, queda claro el valor de este sistema.

Pese a esto, el mencionado score ha recibido importantes críticas; un trabajo holandés que incluyó 1295 pacientes postuló que el mismo no era útil en atención primaria, debido a que 12% de los sujetos categorizados como de bajo riesgo presentaron finalmente una TVP (4). Sin embargo, este estudio incluyó 24% de pacientes con TVP previa, mientras el trabajo original de Wells excluyó a los individuos con esta característica (5); paradójicamente, además, dicho trabajo empleó el primer score de Wells, el cual no contemplaba incrementar la probabilidad de TVP frente al antecedente de haber sufrido una previamente.

Por otro lado un meta-análisis advirtió que la exclusión de pacientes con TVP previa o ancianos mejoraba el valor de la escala de Wells (6). Además, expertos han señalado que el score también tendría un valor limitado entre embarazadas, pacientes institucionalizados y anticoagulados (7,8). Si bien estas salvedades son correctas, debe tenerse presente que el trabajo original de Wells se llevó a cabo en **pacientes ambulatorios**, excluyendo aquellos con enfermedad tromboembólica previa, sospecha concomitante de TEP y quienes se encontraban anticoagulados por otra causa. Si bien no constituyó un criterio de exclusión, ninguna mujer

embarazada fue enrolada, y la edad media de los participantes fue de alrededor de 60 años. Por tanto, aplicar este score a grupos de sujetos sustancialmente distintos a los del trabajo original constituye un error metodológico, en tanto el score no haya sido validado en dichas poblaciones.

Pese a todo un meta-análisis y una guía de expertos aseveran que, aún con las limitaciones expuestas, el score de Wells continúa siendo el mejor método de abordaje inicial de pacientes con sospecha de TVP (1,2).

Por otro lado, un apartado muy interesante es cuánto debería estudiarse a pacientes con TVP sin causa aparente, en orden a descartar una neoplasia oculta. Si bien profundizar al respecto excede el propósito del presente, cabe mencionar que es un aspecto en revisión, y hay trabajos que, contrariamente a lo postulado previamente, favorecerían un screening más extenso (9).

En definitiva el abordaje de pacientes con sospecha de TVP constituye un tema apasionante y un desafío cotidiano, donde no contamos con respuestas para todos nuestros interrogantes. Una combinación de la mejor evidencia disponible, el buen juicio clínico y la aplicación de ambas al paciente en particular son indispensables para lograr el mayor beneficio posible,

Anexo:

Score de Predicción Clínica de Wells para Trombosis Venosa Profunda (TVP)

Característica clínica	Puntos
Cáncer activo (tratamiento dentro de los 6 meses, o en tratamiento paliativo)	1
Parálisis, parestia, o inmovilización de miembros inferiores	1
Postración en cama por más de 3 días por una cirugía (dentro de las 4 semanas)	1
Sensibilidad localizada a lo largo de la distribución de las venas profundas	1
Hinchazón completa del miembro	1
Hinchazón unilateral de la pantorrilla mayor de 3 cm (debajo de la tuberosidad tibial)	1
Edema unilateral pitting	1
Venas superficiales colaterales	1
Antecedente de TVP previa	1
Diagnóstico alternativo tan o más probable que TVP	-2
Puntuación total	

Wells PS, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost.*

Referencias

1- Qaseem A, Snow V, Barry P, Hornbake ER, Rodnick JE, Tobolic T, Ireland B, Segal JB, Bass EB, Weiss KB, Green L, Owens DK; Joint American Academy of Family Physicians/American College of Physicians Panel on Deep Venous Thrombosis/Pulmonary Embolism. Current Diagnosis of Venous Thromboembolism in Primary Care: A Clinical Practice Guideline from the American Academy of Family Physicians and the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2007 Mar 20;146(6):454-8.

2- Goodacre S, Sutton AJ, Sampson FC. Meta-Analysis: The Value of Clinical Assessment in the Diagnosis of Deep Venous Thrombosis. *Ann Intern Med.* 2005 Jul 19;143(2):129-39.

3- McGee, S. Evidence-Based Physical Diagnosis. 2º Edición. Editorial Elsevier.

4- Oudega R, Hoes AW, Moons KG. The Wells Rule Does Not Adequately Rule Out Deep Venous Thrombosis in Primary Care Patients. *Ann Intern Med.* 2005 Jul 19;143(2):100-7.

5- Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, Clement C, Robinson KS, Lewandowski B. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet.* 1997 Dec 20-27;350(9094):1795-8.

6- Goodacre S, Sutton AJ, Sampson FC. Meta-Analysis: The Value of Clinical Assessment in the Diagnosis of Deep Venous Thrombosis. *Ann Intern Med.* 2005 Jul 19;143(2):129-39.

7- Brydon JB Grant, MD. Diagnosis of suspected deep vein thrombosis of the lower extremity. *UpToDate* 18.1

8- Stephen A Landaw, MD, PhD. Kenneth A Bauer, MD. Approach to the diagnosis and therapy of deep vein thrombosis. *UpToDate* 18.1

9- Carrier M, Le Gal G, Wells PS, Fergusson D, Ramsay T, Rodger MA. Systematic Review: The Trousseau Syndrome Revisited: Should We Screen Extensively for Cancer in Patients with Venous Thromboembolism? *Ann Intern Med.* 2008 Sep 2;149(5):323-33.

10- Parodi R, García M. Los estados trombofílicos. En: Greca A, Gallo R, Parodi R. *Medicina Ambulatorio.* 1º edición. Corpus, Rosario 2007; 305-312.

11- Pendino JC. Tromboembolismo Pulmonar. En: Battagliotti C, Greca A. *Terapéutica Clínica.* Editorial Corpus. Rosario. 2005

12- Chiganer G. Tromboembolismo de pulmón. En: Parodi R, Chiganer G, Sosa J, Greca A. *Guardia Médica: enfoque práctico de urgencias y emergencias.* Editorial Corpus. Rosario 2008.