

Estrategias en prevención y manejo de trombocitopenia inducida por heparina

Strategies in prevention and prevention of heparine induced trombocytopenia

MARÍA NELLY NIÑO DE ARBOLEDA • BOGOTÁ, D.C.

La trombocitopenia inducida por heparina (TIH) es un efecto adverso importante, una complicación inmune relativamente común, a menudo severa, asociada a una paradoja central: es inducida por la heparina usada como anticoagulante, y causa trombocitopenia cuyo mayor efecto clínico es producir aumento en riesgo de trombosis venosa y arterial.

La TIH es un problema inmune que causa trombocitopenia diferente a la púrpura trombocitopénica secundaria a drogas, en el cual se presenta típicamente una severa trombocitopenia y hemorragia mucocutánea, en cambio en la TIH se encuentra baja de plaquetas y a menudo trombosis fatal o no fatal, secundaria a activación de anticuerpos al complejo factor 4 plaquetario-heparina (F4P-heparina).

El tiempo de aparición de la trombocitopenia después de iniciada la heparina es variable y un promedio de 5 a 10 días es típico en pacientes que no hayan tenido exposición previa o que tengan una historia remota de uso a la heparina (más de 100 días); en pacientes con exposición reciente a heparina con niveles detectables de complejo F4P-heparina la caída en los recuentos puede caer en horas con cuadro de TIH con trombosis a menudo fatales.

La heparina debe ser suspendida inmediatamente ante la sospecha de TIH e iniciarse una alternativa anticoagulante, porque se ha demostrado que en los pacientes con TIH, aun sin trombosis, tienen entre 19 y 52% de riesgo para un nuevo evento trombotico si no se utiliza otro anticoagulante.

Antígenos que inducen trombocitopenia por heparina

Los antígenos en TIH se producen cuando la heparina interactúa con el F4P, una quemoquina que posee diversas actividades biológicas y conduce a la formación de grandes complejos multimoleculares con activación de anticuerpos, cuya presencia llega a cerca de 70% de los pacientes con cirugía cardiaca y uso de heparina, con TIH en 5% de los pacientes que continúan con heparina en el periodo postoperatorio.

Las pruebas corrientes para TIH son muy sensibles; sin embargo, uno de los problemas es su pobre especificidad diagnóstica, debido a la frecuente formación de anticuerpos F4P-heparina sin patogenicidad.

El acF4P-heparina es IgG y puede ser IgM también, produce aumento de los receptores IIa de la plaqueta, promueve agregación y liberación de los gránulos con generación de tromboxanos y estimulación de respuesta procoagulante plaquetaria.

Los pacientes con TIH desarrollan complicaciones tromboticas 30 veces más que la población general y el por qué no está claro; se ha demostrado que los anticuerpos son reactivos contra la superficie endotelial donde los glicosaminoglicanos se unen al F4P predisponiendo a lesión endotelial y trombosis. En algunos pacientes con TIH caen los niveles de proteína C, antitrombina III (AT III) y el cofactor de heparina sugiriendo una activación global del sistema de coagulación.

No se ha encontrado asociación entre TIH y malignidad o deficiencia incidental de AT III, proteína C o proteína S. La cirugía previa a TIH parece estar asociada con tromboembolismo venoso (TEV) y en pacientes con eventos cardiacos tienen significativo riesgo de desarrollar trombosis arterial.

Presentación clínica

El diagnóstico de TIH debe ser hecho por la clínica y resultados de laboratorio, se presenta en pacientes con condiciones médicas complicadas y se debe descartar otra causa de trombocitopenia como infección bacteriana, acción de otros medicamentos, enfermedad de la médula ósea. Las plaquetas se recuperan rápidamente después de suspendida la heparina.

El diagnóstico de TIH en pacientes que han sido sometidos recientemente a cirugía cardiaca es especialmente difícil, la prevalencia de anticuerpos dependientes de heparina es alta, de 25 a 50%, la trombocitopenia es común y reciben otras medicaciones que podrían causar baja de plaquetas. Estudios sugieren que en trombocitopenia inducida por heparina después de cirugía cardiopulmonar se presenta

Dra. María Nelly de Arboleda: Médico Universidad Javeriana. Especialista en Medicina Interna y Hematología. Bogotá, D.C.
Correspondencia: e-mail: mnarboleda@gmail.com – mnarboleda@hotmail.com
Recibido: 26/VII/07 Aceptado: 27/VII/07

un patrón bifásico de recuperación plaquetaria, similar al de otros pacientes quirúrgicos, en el cual la elevación posoperatoria en el recuento plaquetario es seguido por una nueva baja.

En TEV el uso de heparina no fraccionada (HNF) y heparina de bajo peso molecular (HBPM) es la terapia indicada, seguida de anticoagulantes orales para mantenimiento y son pacientes en riesgo de presentar TIH; por lo que debemos estar vigilantes para diagnosticar y reconocer este problema si las plaquetas bajan en 50% del recuento base o si aparece un nuevo episodio de trombosis durante el tratamiento. Begelman y cols en el año 2005 describieron 145 pacientes que desarrollaron TIH como complicación de terapia con HNF para trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar. La HNF produce ocho a diez veces más TIH que la HBPM.

Una presentación rara de TIH incluye lesiones en piel y en los sitios de aplicación o reacción sistémica aguda después del bolo de la heparina.

Factores de riesgo en TIH

En un estudio retrospectivo con 408 pacientes con sospecha clínica o comprobación de laboratorio, Greinacher y col analizaron los factores de riesgo de desarrollar TIH asociada a trombosis. Se observó predominio de trombosis venosa de 2.4 a 1, en 40% con tromboembolismo pulmonar (TEP). En el subgrupo de posoperatorio cardiovascular se encontró predominio de trombosis arterial 1:8.5 [accidente cerebrovascular (ACV), infarto agudo de miocardio (IAM)]. En 59.8% las manifestaciones trombóticas se documentaron en 26.3% de los pacientes que presentaron disminución de plaquetas (50%) y en 33.5% de pacientes antes de la trombocitopenia. El factor más importante en este estudio fue cirugía ortopédica y trauma.

El riesgo de TIH con HBPM, fue de 0.2% comparado con 2.6% para HNF en un metaanálisis publicado en 2005 por Martel N, Wells P en donde concluyen que el riesgo de TIH es considerablemente más común con HNF que con HBPM. Fondaparinux, un pentasacárido relativamente nuevo, tiene aún menos riesgo de TIH. La mayoría de estudios habían sido hechos en pacientes de cirugía ortopédica. En pacientes médicos no fue conclusivo debido al bajo número de estudios elegibles para el metaanálisis; sin embargo, Harenberg y cols, en 1.500 pacientes médicos encontraron que en el grupo de HBPM no hubo ningún caso de disminución de plaquetas $80.000/\text{mm}^3$ y con HNF hubo cuatro casos (0.6%). Samama MM y Leizorovic A, en dos estudios aleatorizados controlados con placebos y HBPM, encontraron trombocitopenia leve en 0.5% de pacientes y ninguno con TIH. En resumen, en pacientes médicos con profilaxis de HBPM o HNF no hay datos de riesgo de TIH, pero éste pareciera ser muy bajo con ambas drogas (Figura 1).

La cirugía cardíaca es un alto riesgo de TIH dado el alto uso de HNF explicando por qué 25 a 50% de los pacientes desarrollan anticuerpos dependientes de heparina durante

los primeros cinco a diez días de posoperatorio (Bauer 1997, Warkentin 2000, Francis y cols en 2003, entre otros). El riesgo de TIH es bajo en pacientes con HBPM, 0.46% comparado con 1.1% con HNF. En la práctica, un patrón bifásico en recuento de plaquetas o menos frecuente, una trombocitopenia que no se recupere en el sexto día posoperatorio, requiere un diagnóstico más específico para TIH con pruebas de ELISA para anticuerpos y reemplazo de heparina por otro antitrombótico.

Diagnóstico de laboratorio

Ante la sospecha de TIH, está indicado el estudio de anticuerpos por la heparina con pruebas serológicas, funcionales o ambas. Las pruebas pueden detectar anticuerpos circulantes IgG, IgM, IgA; son altamente sensibles (97%), su especificidad es (74 a 86%) limitada porque pueden detectar también ac F4P-heparina en pacientes sin TIH. El valor predictivo positivo puede ser bajo entre 10 y 93%, pero el valor predictivo negativo es de 95%. Otros antígenos como NAP-2 (péptido-2 activador de neutrófilo) o IL-8 han sido encontrados en TIH.

La medición de la liberación de serotonina-C de plaqueta activada, una prueba funcional, es altamente sensible, de 88 a 100% y especificidad de 89 a 100%, infortunadamente, su uso aún es limitado.

Una prueba serológica para ac F4P-heparina es recomendada en pacientes con sospecha clínica de TIH intermedia o alta, porque en estos pacientes un resultado negativo tiene un valor predictivo alto y sugiere un diagnóstico alternativo.

Manejo de TIH

El tratamiento es anticoagulación con inhibidores directos de trombina o heparinoides. Actualmente se dispone de tres inhibidores: lepirudina, argatroban y bivalirudina; poseen vida media corta, no requieren de antitrombina y no tienen actividad cruzada con heparina.

Lepirudina es un análogo recombinante de la hirudina, aprobada para manejo de TIH en dosis de 0.4 mg/kg en bolo IV, seguido de 0.15 mg/kg/h en infusión continua; sin embargo, esta dosis se considera alta aún en pacientes con función renal compensada; en UCI se recomienda disminuir a dosis muy bajas de 0.005-0.01 mg/kg/h, si hay compromiso renal y dosis de 0.05-0.1 mg/kg/h si la función renal es normal, omitiendo en ambos casos el bolo inicial, a menos que haya trombosis fulminante. Ha sido evaluada en tres estudios prospectivos observacionales con 403 pacientes y 120 controles históricos, encontrando disminución en mortalidad, amputación y trombosis a los 35 días en los pacientes tratados con lepirudina comparados con los controles de 20.3 a 43%, $P < 0.001$. La hemorragia fue significativamente más elevada con lepirudina y causa de muerte en 1.2% de los pacientes tratados. Se han descrito anticuerpos y ha sido informada anafilaxis fatal en pacientes después de sensibilización a lepirudina por lo cual se recomienda no usar en más de una ocasión.

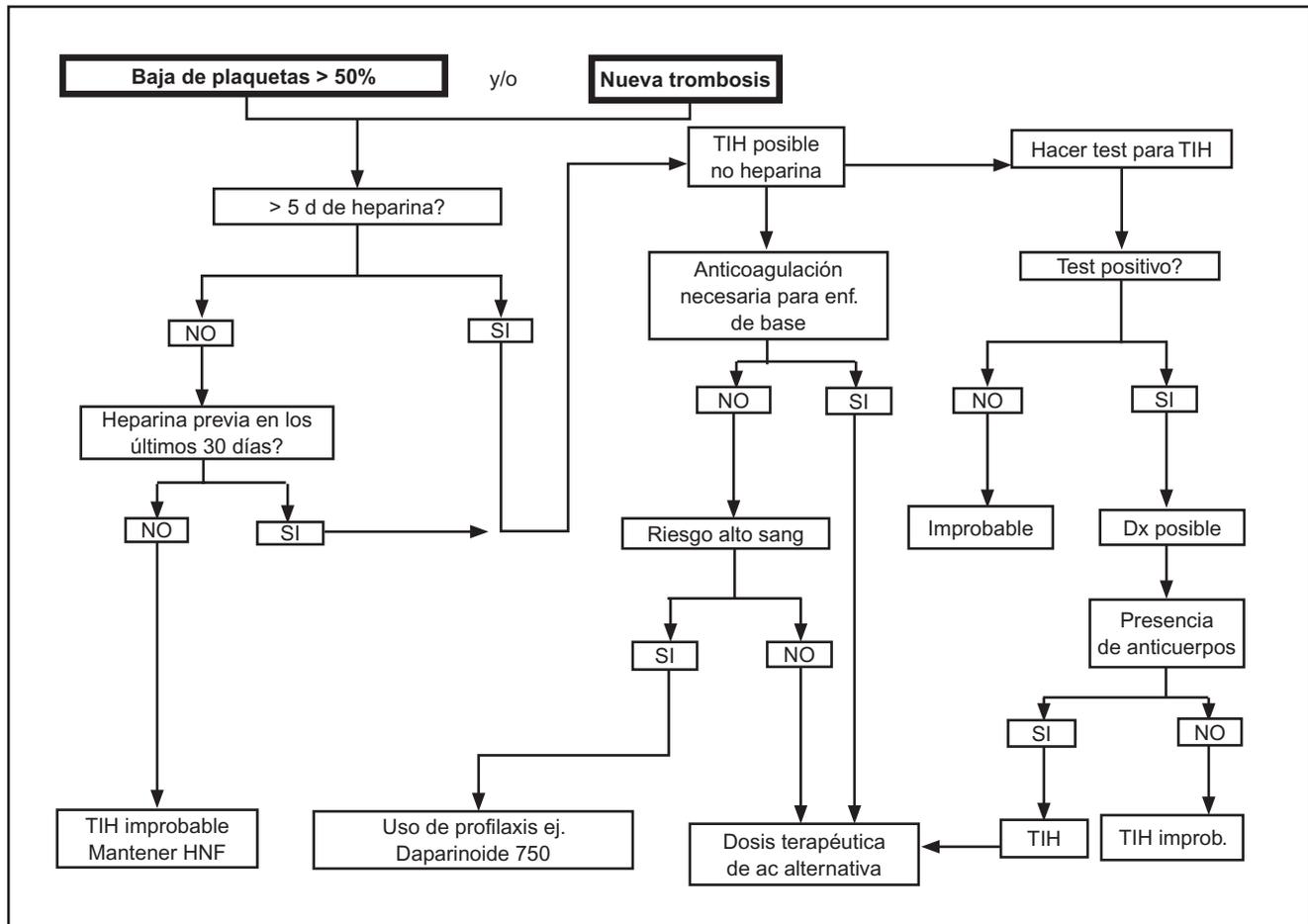


Figura 1. Flujograma para diagnóstico y tratamiento de pacientes con sospecha de trombocitopenia inducida por heparina. (Referencia 1).

El argatroban es un compuesto pequeño, sintético, que se une reversiblemente al sitio catalítico de la trombina, es eliminado por el hígado y se recomienda en dosis de 0.5-1 mcg/kg/min con monitoreo de PTT (1.5-3 inicial). Ha sido investigado en dos estudios multicéntricos prospectivos con 722 pacientes con TIH, siendo más efectivo en reducir muerte, amputación y trombosis en 34% comparado con 43% entre los controles. El beneficio principal parece ser la reducción de las complicaciones trombóticas nuevas.

La bivalirudina es otro inhibidor sintético de la trombina que ha sido aprobado para intervención percutánea coronaria

en pacientes con alto riesgo de TIH y está siendo investigada en cirugía cardíaca. Se elimina por riñón y se usa dosis de 0.03-0.05 mg/kg/h con monitoreo de PTT a dos veces el nivel inicial. La bivalirudina es degradada por la trombina y el riesgo de acumulación es menor que con otras drogas, en pacientes con disfunción multiorgánica.

Ante la sospecha clínica intermedia o alta de TIH se debe suspender toda la administración de heparina, aún las soluciones heparinizadas para mantener líneas intravenosas y se debe iniciar una alternativa anticoagulante. Basados en informes con casos favorables, se podría usar fondaparinux,

Tabla 1. Sistema de puntaje pretest para TIH de las 4 Ts: alto 6-8 puntos, intermedio 4-5 y bajo <3. Warkentin y Heddle.

| 4Ts | 2 puntos | 1 punto | 0 puntos |
|---|--|---|---|
| Trombocitopenia | Disminución > 50% o variación > 20.000x m ³ | Disminución 30-50% o variación de 10-19.000 | Disminución < 30% o variación < 10.000 pl |
| Tiempo de disminución recuento de plaquetas | Entre 5 a 10 días exp | >10 días o <1 día exposición antes 1-3 m | < 4 d sin exposición reciente |
| Trombosis | Nueva, confirmada. Necrosis de piel HNF | Recurrente/progresiva sin lesiones de piel | No |
| Trombocitopenia por otras causas | No aparente | Posible | Definida |

pentasacárido sintético, en dosis profilácticas, ya que no se ha demostrado reactividad cruzada con acF4P-heparina.

Se recomienda advertir claramente la contraindicación del uso de heparina en la historia clínica y un aviso marcado como "TIH- no dar heparina". Es recomendado hacer ultrasonido de miembros inferiores en pacientes de UCI para investigar TVP en todos los pacientes con TIH. No se debe hacer transfusión de plaquetas en pacientes con trombocitopenia sin sangrado, con sospecha clínica de TIH.

Cuando la sospecha clínica es baja, la decisión de suspender la heparina depende de las condiciones del paciente y en probabilidad intermedia (puntaje <6, Tabla 1), se puede usar daparinoides en dosis profilácticas: 750 U s.c. dos o tres veces al día, mientras se aclara el diagnóstico con anticuerpos a F4P-heparina, mientras no exista de nuevo una trombosis aguda. El daparinoide es una mezcla de heparan sulfato y dermatan sulfato, cataliza la trombina mediante inhibición de factor Xa, está aprobado en varios sitios para profilaxis de TIH lo cual reduce riesgos de problemas medicolegales y la hemorragia es comparable al riesgo de HBPM. Se inicia con dosis de 2.250 U en bolo IV seguido de 400 U/h por cuatro horas; 300 U/H por otras cuatro horas con dosis de mantenimiento de 150 a 200 U/h.

La terapia de TIH con inhibidores directos de trombina se debe hacer hasta recuperar el recuento de plaquetas e iniciar anticoagulación oral con warfarina por tres a seis meses después de TIH en dosis bajas. Se debe incluir dentro de la historia clínica la documentación de TIH y se debe evitar en el futuro la exposición a heparina.

Las pruebas de anticuerpos pueden estar positivas sin eventos clínicos. Es interesante que algunos de estos pacientes recibiendo HBPM fueron informados con resultados positivos después de cirugía, sin clínica sugestiva de TIH en diferentes series, siendo consistente el criterio de menor presentación de TIH con HBPM. La seroconversión sola no es diagnóstica de TIH por lo cual en la práctica clínica es crucial la interpretación de los resultados de acuerdo con la magnitud y tiempo de presentación de la trombocitopenia y nueva trombosis.

La cirugía cardíaca es una situación clínica para TIH, pero puede ser responsable también de trombocitopenia transitoria favorecida por hemodilución y/o activación plaquetaria por el circuito extracorpóreo o posttransfusión, con recuentos plaquetarios bajos y sangrado que se recuperan rápidamente; debe tenerse en cuenta la posibilidad de TIH poscirugía cardíaca, con cuadro clínico de trombocitopenia

entre 5-10 días posoperatorio y anticuerpos positivos con alto valor predictivo sin recuperación rápida ni sangrado. Mattson y Smythe informaron que la incidencia de TIH fue de 0.2% en una serie de casos, posiblemente por el corto tiempo de uso de heparina; aproximadamente la mitad de TIH fueron en población de cirugía cardiovascular.

Es importante el tiempo de exposición a la heparina y la incidencia es baja si la exposición a heparina es inferior a cinco días, siendo considerablemente más común con HNF que con uso de heparinas de bajo peso molecular.

Bibliografía

1. Selleng K, Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia in intensive care patients. *Crit Care Med* 2007; **35**: 1165-76.
2. Arepally GM, Ortel TL. Clinical practice. Heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2006; **355**: 809-17.
3. Begelman SM, Hursting MJ, Aghababian RV, McCollum D. Heparin-induced thrombocytopenia from venous thromboembolism treatment. *J Intern Med* 2005; **258**: 563-72.
4. Pouplard C, May MA, Regina S, Marchand M, Fuscuardi J, Gruel Y. Changes in platelet count after cardiac surgery can effectively predict the development of pathogenic heparin-dependent antibodies. *Br J Haematol* 2005; **128**: 837-41.
5. Warkentin TE, Sheppard JA. Testing for heparin-induced thrombocytopenia antibodies. *Transfus Med Rev* 2006; **20**: 259-72.
6. Warkentin TE, Eikelboom JW. Who is (still) getting HIT?. *Chest* 2007; **131**: 1620-2.
7. Nand S, Wong W, Yuen B, Yetter A, Schmulbach E, Gross Fisher S. Heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis: incidence, analysis of risk factors, and clinical outcomes in 108 consecutive patients treated at a single institution. *Am J Hematol* 1997; **56**: 12-6.
8. Greinacher A, Juhl D, Strobel U, Wessel A, Lubenow N, Warkentin TE, et al. Heparin-induced thrombocytopenia: a prospective study on the incidence, platelet-activating capacity and clinical significance of antiplatelet factor 4/heparin antibodies of the IgG, IgM and IgA classes. *J Thromb Haemost* 2007; **5**: 1666-73.
9. Greinacher A, Farner B, Kroll H, Kohlmann T, Warkentin TE, Eichler P. Clinical features of heparin-induced thrombocytopenia including risk factors for thrombosis. A retrospective analysis of 408 patients. *Thromb Haemost* 2005; **94**: 132-5.
10. Smythe MA, Koerber JM, Mattson JC. The incidence of recognized heparin-induced thrombocytopenia in a large, tertiary care teaching hospital. *Chest* 2007; **131**: 1644-9.
11. Martel N, Lee J, Wells PS. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. *Blood* 2005; **106**: 2710-5.
12. Lewis BE, Wallis DE, Hursting MJ, Levine RL, Leya F. Effects of argatroban therapy, demographic variables, and platelet count on thrombotic risks in heparin-induced thrombocytopenia. *Chest* 2006; **129**: 1407-16.
13. Lewis BE, Wallis DE, Leya F, Hursting MJ, Kelton JG, et al. Argatroban anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Arch Intern Med* 2003; **163**: 1849-56.
14. Bartholomew JR, Hursting MJ. Transitioning from argatroban to warfarin in heparin-induced thrombocytopenia: an analysis of outcomes in patients with elevated INR. *J Thromb Thrombolysis* 2005; **19**: 183-8.
15. Bauer KA. New anticoagulants. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006; **1**: 450-6.

¿Heparinas de bajo peso molecular son todas efectivas?

¿Low molecular weight Heparines, are they all effective?

JOSÉ N. MARÚN • BARRANQUILLA

Introducción

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) provienen de la despolimerización de la molécula original de heparina no fraccionada (HNF). Éstas pueden ser por ácido nítrico, bencilación, precipitación con etanol, heparinasa y eliminación beta. Así produce un tipo de heparinas de peso molecular entre 4.000 y 6.500 Daltons con acciones anticoagulantes y antitrombóticas muy heterogéneas.

Esta despolimerización conduce a los siguientes cambios:

1. Cambios en su actividad anticoagulante, con mayor actividad antifactor Xa y menor actividad antitrombótica.
2. Mejoría de la farmacocinética, con disminución de su carga aniónica y la unión a proteínas y células endoteliales, conduciendo a una mejor absorción por vía subcutánea y su vida media más prolongada.
3. Disminución de unión a plaquetas y factor 4 plaquetario, con menor incidencia de trombocitopenia por heparinas.

El grado de acción entre las HBPM es diferente, debido a una disparidad bioquímica. Esta disparidad produce cambios menores o mayores entre ellas, produciendo entidades muy parecidas pero nunca comparativas.

Características de la HBPM

- Fracciones de 2.000 a 5.000 Daltons
- Menos de 18 monosacáridos
- Inhibe a factor Xa
- Más antitrombótico que anticoagulante
- Menos trombocitopenia
- Dosificación en mg/u
- Más acción en el sistema trombotico venoso que arterial

Dada la disparidad bioquímica entre las heparinas de bajo peso molecular, aunque tengan funciones muy parecidas deben considerarse medicamentos farmacológicamente diferentes.

Mecanismo de acción de HBPM (heparinas de bajo peso molecular)

- a. Inhibe antiproteasas de serina, con mayor unión a factor Xa más que el factor II a y IXa, tiene además efecto antitrombótico.

- b. Liberación endotelial del inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI), con acción independiente de antitrombina.
- c. Inhibición del complejo factor VIIa/factor tisular, no dependiente de antitrombina.
- d. Inhibición de efectos procoagulantes de leucocitos dependiente de antitrombina.
- e. Efectos profibrinolíticos, no dependientes de antitrombina.
- f. Interacción con factor II de la heparina no dependiente de antitrombina.
- g. Unión con macromoléculas proteicas del plasma como glicoproteínas ricas en histidina, vitronectina y fibronectina. Efecto independiente de antitrombina.
- h. Interacción con plaquetas independiente de antitrombina.
- i. Interacción con citoquinas y factores del crecimiento, no dependiente de antitrombina.
- j. Efectos antiinflamatorios y antiproliferativos, no dependiente de antitrombina.

Disparidades entre las heparinas de bajo peso molecular

- a. Diferencias estructurales entre las HBPM, producidas por el proceso de purificación conduce a diferencias químicas en la proporción de monosacáridos y disacáridos, acción a la antitrombina carga y sulfatación, que condicionan acciones biológicas diferentes, tales como las mencionadas arriba.
- b. Todas son sales sódicas, excepto la nadroparina que es una sal cálcica
- c. La enoxaparina y nadroparina en algunos estudios han mostrado menor grado de sangrado.
- d. Tienen diferentes acciones anti factor Xa; sin embargo, lo que se documenta *in vitro* no se ha demostrado *in vivo*. Es por eso que los resultados clínicos de una HBPM

Dr. José N. Marún Chagín: Médico Hematólogo Clínica CECAC. Docente Universidad del Norte. Barranquilla
Correspondencia: e-mail: josemarun2001@yahoo.com
Recibido: 18/VII/07 Aceptado: 25/VII/07

no es equiparable a otras y sus resultados son válidos únicamente para el estudio de esa heparina.

Algunas diferencias estructurales y funcionales de las diferentes heparinas se resumen en la Tabla 1.

Estudios comparativos

Debido a las características bioquímicas diferentes, su acción sobre estos enunciados son menor o mayor dependiendo de su estructura. A pesar de esto no se han demostrado diferencias clínicas entre estas HBPM.

En todos los estudios se han comprobado en forma significativa ventajas entre HBPM sobre las HNF; sin embargo, todos los estudios entre las HBPM no han demostrado en forma significativa ventajas de una sobre la otra debido a que los estudios no son completos ni son comparativos con el tipo de pacientes. Las HBPM deben considerarse diferentes entre sí y la función anti Xa y IIa menor o mayor se compensa con otros efectos no dependientes de antitrombina.

En algunos estudios realizados se da cierta ventaja al uso de enoxaparina sobre tinzaparina y otras, como en infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST, sin embargo en esos estudios los pacientes tienen riesgos diferentes.

Es posible que la enoxaparina tome ventajas sobre las otras HBPM debido a que ésta ha formado parte de muchos estudios comparativos y publicaciones.

Otro estudio demostró que el uso de dalteparina o enoxaparina fue superior a HNF en reducción de mortalidad.

En muchos estudios más se demostró que varias HBPM eran igualmente efectivas en eventos tromboticos especialmente venoso, miocárdicos y superiores a HNF. En la Tabla 2 se resumen algunos estudios.

Costo

Esto depende del país de estudio debido a que en algunos sitios se usan heparinas producidas por el propio país y en

otros no, por lo cual el costo es totalmente diferente. En España la enoxaparina es la HBPM menos costosa.

Conclusiones

1. En este momento las HBPM se consideran entidades farmacológicas distintas. Esto quiere decir que las HBPM aunque son similares, sus estructuras no deben considerarse iguales sino distintas unas de otras. A pesar de estas diferencias, los estudios clínicos no han demostrado efectividad superior de una HBPM sobre la otra en forma significativa según la declaración de autoridades como la World Health Organization (WHO) y United States, Food and Drug Administration (US-FDA) en 1993 y el American Collage of Chest Physicians (ACCP).
2. Los diferentes métodos de fraccionamiento sobre la HNF para producir HBPM, produce variaciones físicas y químicas alterando su actividad biológica, antifactor Xa y anti -IIa, alterando su relación, potencia antitrombótica y capacidad de liberar el inhibidor del factor tisular que podría afectar las equivalencias de las HBPM relacionada con su dosis.
3. Los efectos clínicos de las HBPM son diferentes en grado de potencia y eficacia; sin embargo, una diferencia de una propiedad se puede compensar con la eficacia de otra, conduciendo al mismo efecto antitrombótico o anticoagulante.
4. El uso de HBPM cualquiera que sea en un país u otro, más que todo dependerá del precio, disponibilidad y oportunidad. Es de anotar que las HBPM genéricas deben cumplir con las mismas especificaciones de las comerciales para poder ser aprobadas en cualquier país.

Bibliografía

1. Pérez Requejo JL. Las heparinas regulares no fraccionadas y las heparinas de bajo peso molecular. En: Altman R. Trombosis- Fisiología, mecanismos de

Tabla 1. Diferencias en las heparinas de bajo peso molecular.

| Nombre genérico (Nombre comercial) | Características en preparación Despolimerización | Peso molecular (Daltons) | Relación anti Xa/IIa | Vida media plasmática (minutos) |
|--|---|-----------------------------|-------------------------|------------------------------------|
| Dalteparina (Fragmin) | Óxido nitroso | 5.819 Da | 2.1 /1. | 119 |
| Enoxaparina (Clexane) | β eliminación alcalina | 4.371 Da | 2.7/1 | 129 |
| Nadroparina (Fraxiparina) | Óxido nitroso | 4.855 Da | 3.2/1 | 129 |
| Tinzaparina Sódica (Imnotep) | β eliminación por heparinasa | 5.819 Da | 1.9/1 | 120 |
| Ardeparina (Normiflo) | Despolimerización oxidativa | 6.000 Da | 2/1 | 180 |
| Certoparina (Sandoparina) | Deaminación | 4.500 Da | 2/1 | 270 |
| Parnaparina (Fluxun) | Depolimerización oxidativa /H ₂ O | 4.500 Da | 2.25/1 | 134 |

Tabla 2. Algunos estudios clínicos hasta el 2.000 de las HBPM comparadas con HNF.

| Estudio | Número de pacientes | Tipo de HBPM | Tiempo administración | Resultados |
|---|---------------------|--------------|-----------------------|---|
| Reducción del daño miocárdico con el tratamiento prolongado con HBPM en enfermedad coronaria inestable | 1.276 | Dalteparina | 40 Días | El tratamiento a largo plazo con HBPM disminuye el número de IM en pacientes con enfermedad coronaria inestable |
| FRISC II | | Dalteparina | 5-7 Meses | Redujo muerte, reinfarto, revascularización y uso de HNF |
| ESSENCE | 3.171 | Enoxaparina | 14 Días | Enoxaparina fue superior a HNF en la reducción de eventos isquémicos en pacientes con angina inestable o infarto no Q |
| REDUCE | 625 | Reviparina | 28 Días | La administración de reviparina disminuye la reestenosis pos ACTP. |
| FRICS | 1.482 | Dalteparina | 6-45 Días | Las HBPM son al menos tan efectivas como las HNF para reducir nuevos eventos isquémicos en IM |
| TIMI IIA: estudio de complicaciones hemorrágicas entre las HNF y enoxaparina | 3.910 | Enoxaparina | 14 Días | Enoxaparina menos hemorragias que las HNF |
| TIMI IIB: estudio entre HNF y enoxaparina en angina inestable y el infarto no Q | 3.910 | Enoxaparina | 43 Días | Redujo con enoxaparina hasta 205 muertes y eventos isquémicos graves en comparación con HNF |
| ACTP: Angioplastia coronaria transluminal percutánea. | | | | |
| Modificado de Bermúdez A, Bermúdez P, Cano P, Medina R, Núñez P, Restrepo H, et al. Heparinas de bajo peso molecular en la cardiopatía isquémica metabólica. Bases moleculares: experiencia clínica y resultados. AVFT 2000; 19: 82-97. | | | | |

enfermedad y tratamiento. Buenos Aires: Editorial akadia; 2005.p.333-57.

2. **Pavón Fernández A.** Avances y controversias de las heparinas de bajo peso molecular. XLII reunión nacional de la AEHH y XVI congreso de la SETH, Simposios. *Haematologica* 2000; **85**: 97-100.
3. **Brosa Riestra M, Rubio-Torrés C, Nadipell V, Casado Collado A, Martínez Brotons F.** Análisis coste-efectividad de enoxaparina en la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes sometidos a cirugía mayor ortopédica. *Farm hosp (Madrid)* 2003; **27**: 210-8.
4. **Juárez HU.** Síndromes isquémicos coronarios agudos sin elevación del segmento ST: ¿Porque las heparinas de bajo peso molecular? ¿Por qué enoxaparina? *Arch Cardiol Mex* 2004; **74** (Suppl 2): 423-8.
5. **Gómez-Sandoval P, Díez-Gutiérrez F, Carpintero-Mediavilla LA, Gutiérrez A, Carrera-Díaz S, Vaquero-Puerta C, et al.** Heparinas de bajo peso molecular en el tratamiento de la trombosis venosa profunda. *Angiología* 1999; **3**: 125-36.

Medicación oral en la diabetes mellitus tipo 2

Oral medication in type 2 diabetes mellitus

GUSTAVO MÁRQUEZ • COROZAL (SUCRE)

Cada vez están más claras las indicaciones de tratamiento con antidiabéticos orales con diferentes recomendaciones y algoritmos. Estos agentes tienen su lugar solos o en combinaciones racionales, sinérgicas, complementando efectos que apuntan a mayor secreción de insulina y/o aumento de la sensibilidad a la misma. Dichas combinaciones aumentan la efectividad y reducen efectos colaterales adversos por utilizar generalmente dosis inferiores a las manejadas con monoterapia.

También se ha avanzado en el concepto de utilizar cuando se requiera, combinaciones de agentes orales desde un comienzo y algunas veces en combinación con insulina teniendo como puntos de referencia la HbA1c, y el tiempo de

Dr. Gustavo Márquez Salom: Profesor Adjunto de Medicina, División de Lípidos y Diabetes, Universidad Nacional de Colombia. Presidente Federación Diabetológica Colombiana. Corozal, Sucre.
Correspondencia: e-mail: piedegus@yahoo.es
Recibido: 26/VII/07 Aceptado: 26/VII/07

respuesta adecuada para conseguir metas. Sobre estos tópicos hay más tendencia al consenso que a la controversia.

Las últimas controversias o tendencias a cambios se ha suscitado más con base a varios puntos: lentificar el desgaste funcional y de masa de células beta, prevenir eventos cardiovasculares y tener seguridad con las diferentes intervenciones.

La rosiglitazona demostró poder prevenir la diabetes tipo 2 (estudio DREAM) y lentificar la declinación funcional de las células beta en diabetes tipo 2 (estudio ADOPT). Como no se demostró prevención de eventos cardiovasculares o influencia favorable sobre éstos y hubo mayor frecuencia de insuficiencia cardíaca congestiva y edema en los tratados con la rosiglitazona, algunos se preguntan si la seguridad no es la suficiente para justificar sus beneficios.

Ante la posibilidad de que la rosiglitazona pueda aumentar el riesgo de infarto miocárdico, se ha generado controversia sin que haya un estudio contundente que permita confirmar esta aseveración, al punto que la droga cuenta con respaldo

de la FDA y EMEA y su aprobación sigue vigente. La droga puede ser utilizada por médicos que identifiquen bien el perfil de riesgo para efectos colaterales evitándola cuando se encuentren condiciones que favorecen tales efectos.

Existen buenas expectativas sobre la protección de la célula beta con incremento de masa y función con el uso de incretinas y hasta el momento los inhibidores de dipeptidil-peptidasa IV y los análogos del GLP-1 parecen seguros.

Ninguno de los antidiabéticos orales ha logrado demostrar efecto significativo benéfico para reducir complicaciones cardiovasculares, por lo tanto, si bien esta cualidad fuera deseable, su ausencia no resulta limitante para el uso de estos agentes que tienen otras propiedades benéficas.

Hay argumentos importantes para no recomendar sulfonilureas en casos de LADA o de diabetes tipo 2 con tendencia a la cetosis.

Se debe tratar de identificar el perfil clínico de los pacientes con diabetes tipo 2 para la selección de medicamentos orales y sus combinaciones.

¿Cuál es el problema con la osteoporosis y cómo se trata?

¿What is the problem with osteoporosis? How is it treated?

ELÍAS FORERO • BARRANQUILLA

El problema de la osteoporosis es que esta patología ya es un gran problema de salud pública que tiene todas las probabilidades de aumentar, debido al progresivo envejecimiento de la población y como consecuencia de esto las fracturas van a ser cada vez más frecuentes. La osteoporosis se define como una patología esquelética caracterizada por el compromiso de la resistencia del hueso que predispone a una persona a un riesgo creciente de fracturas. La resistencia del hueso se refleja fundamentalmente en la integración de la densidad y la calidad del hueso. La densidad del hueso se expresa como gramos de mineral por área o volumen y en cualquier individuo está determinada por el pico de masa ósea y la cantidad de pérdida ósea. La calidad del hueso se refiere a la arquitectura, recambio óseo, a la acumulación del daño (eg., microfractura) y a la mineralización. El deterioro óseo produce un aumento en el riesgo de fracturas en vértebras, muñeca y cadera que tienen alta morbimortalidad (1).

Las consecuencias clínicas y la carga económica que produce esta enfermedad obligan a que se tomen medidas orientadas a identificar individuos que están en riesgo para hacer una intervención apropiada. Muchos factores de riesgo

se asocian al desarrollo de una fractura osteoporótica, incluyendo la obtención de un bajo pico de masa ósea, factores hormonales, el uso de ciertas drogas (eg., glucocorticoides), el tabaquismo, la actividad física baja, la baja ingesta de calcio y de vitamina D, la raza, la baja estatura y antecedentes familiares personales o de fractura (2, 3). Todos estos factores deben ser considerados al determinar el riesgo de presentar una fractura y cuál será el tratamiento requerido.

Debido a que el riesgo de presentar una fractura por osteoporosis es más alto en mujeres mayores que en hombres mayores, todas las mujeres posmenopáusicas deben ser interrogadas para evaluar el riesgo de desarrollar osteoporosis. La evaluación de la densidad mineral ósea debe ser reservada para las pacientes en el riesgo más alto, incluyendo todas las mujeres mayores de 65 años, mujeres posmenopáusicas más jóvenes con alguno de los factores de riesgo mencionados

Dr. Elías Forero Illera: Médico Internista Reumatólogo. Docente Universidad del Norte. Barranquilla.

Correspondencia: e-mail: eforero@uninorte.edu.co

Recibido 18/VII/07 Aceptado: 25/VII/07

y todas las mujeres posmenopáusicas con una historia de fracturas. La evaluación de marcadores bioquímicos que evalúan el recambio óseo ha sido útil en la investigación clínica. Sin embargo, el factor pronóstico de estas medidas no se define claramente y estos resultados no se deben utilizar como reemplazo de la densitometría (4).

Es así como la evaluación clínica de los factores de riesgo para osteoporosis y las medidas objetivas de densidad mineral ósea pueden ayudar a identificar a los pacientes que se beneficiarán de la intervención terapéutica que potencialmente puede reducir la morbilidad y la mortalidad asociadas a fracturas osteoporóticas encontradas en esta población (5).

Los medicamentos utilizados para el tratamiento de esta patología han sufrido un desarrollo notable en los últimos quince años. En este momento se cuenta con medicamentos que inhiben el proceso de resorción ósea y que estimulan la producción de hueso. Estos medicamentos suministrados en conjunto con calcio y vitamina D por un tiempo adecuado han demostrado, en múltiples estudios, ser efectivos en la reducción del número de fracturas vertebrales y no vertebrales con un buen perfil de tolerabilidad (6). Sin embargo, otro problema se suma a la patología misma; es la falta de adherencia a los tratamientos debido en buena parte a lo prolongado del tratamiento y en nuestro medio al alto costo de la terapia (7).

Es importante desarrollar políticas económicas y sociales tendientes a que en nuestra población se pueda obtener un mejor pico de masa ósea en las edades tempranas de la vida, de esta manera se disminuye el riesgo de presentar osteoporosis. Ahora, para las personas que ya la presentan o que tiene factores de riesgo para fracturas se debe disponer de los recursos terapéuticos necesarios y por el tiempo requerido, lo que permita disminuir el impacto de esta problemática enfermedad.

Referencias

1. **NIH Consensus development panel on osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy.** Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001; **285**: 785-95.
2. **Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, et al.** Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1995; **332**: 767-73.
3. **Woolf AD, Akesson K.** Preventing fractures in elderly people. *BMJ* 2003; **327**: 89-95.
4. **Broussard DL, Magnus JH.** Risk assessment and screening for low bone mineral density in a multi-ethnic population of women and men: does one approach fit all?. *Osteoporos Int* 2004; **15**: 349-60.
5. **Lane NE.** Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. *Am J Obstet Gynecol* 2006; **194** (Suppl 2): S3-11.
6. **Zizic TM.** Pharmacologic prevention of osteoporotic fractures. *Am Fam Physician* 2004; **70**: 1293-300.
7. **Lekkerkerker F, Kanis JA, Alsayed N, Bouvenot G, Burlet N, Cahall D, et al.** Adherence to treatment of osteoporosis: a need for study. *Osteoporos Int* (en línea) 2007 Junio. Disponible en: <http://www.springerlink.com>

Síndrome de *Burnout* y la depresión del médico de hoy

Burnout syndrome and its relation with the Physician's depression

ENRIQUE ARDILA • BOGOTÁ

El término *Burnout* fue propuesto por Freudenberger en 1974 para describir “una sensación de fracaso y una existencia agotada o gastada que resulta de una sobrecarga por exigencias de energías, recursos personales o fuerza espiritual del trabajador”.

Más tarde Pines y Kafry (1978), Dale (1979) y Chermis (1980) enfatizaron el estrés laboral en la aparición de este síndrome, resultado de un desequilibrio entre las exigencias y los recursos personales e individuales, lo cual lleva como consecuencia a ansiedad, fatiga, tensión y agotamiento, todo matizado con cierto grado de depresión.

En 1981 Maaslach y Jackson configuran este síndrome como un trastorno tridimensional caracterizado por agotamiento emocional, despersonalización y reducida

realización personal. Desde la definición planteada por Chermis, el síndrome se ha dividido en varias fases: entusiasmo, estancamiento, frustración, apatía y la última que sería la del quemado, caracterizada por colapso físico e intelectual, y es en esta parte en donde la enfermedad se manifiesta.

Se han descrito diferentes escalas para diagnosticar y evaluar los diferentes grados de este síndrome, las cuales en la mayoría de los casos tienen en cuenta el agotamiento físico, emocional y mental.

Dr. Enrique Ardila: Profesor, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, D.C.
Correspondencia: e-mail: enardila@cable.net.co
Recibido: 18/VII/07 Aceptado: 25/VII/07

El estudio de este síndrome se ha centrado en diferentes profesiones siendo las más importantes trabajadores sociales, profesores, médicos, enfermeras, estudiantes, bibliotecólogos, trabajadores de salud mental, trabajadores que laboran con personas de la tercera edad, trabajadores de las fuerzas armadas y vigilantes penitenciarios.

Existen algunos estudios a nivel internacional que nos muestran las profesiones de la salud como las más expuestas a presentar el *Burnout* y dentro de eso los médicos generales ocupan un lugar destacado como grupo con factores de riesgo para padecerlo, siendo los más importantes falta de tiempo libre, necesidad de estar siempre disponible, falta de sueño, viajes que implican compromisos profesionales y gran preocupación de equivocarse en el diagnóstico.

Con el advenimiento de la ley de seguridad social en salud en Colombia en 1993, la medicina como profesión liberal ha ido desapareciendo. El médico es un empleado de grandes compañías que implican compromisos y exigencias, lo cual ha restado al profesional la posibilidad en la toma de decisiones. El ejercicio profesional ha cambiado tanto en la parte médica propiamente como en la económica, limitándose el tiempo disponible para cada paciente, además tener que estar acogido en la conducta que deberá tomar tanto en la parte diagnóstica como terapéutica a la reglamentación de la empresa, sumado al creciente número de médicos formados

en la última década en el país, lo cual hace el ejercicio cada vez más competitivo.

Todo esto ha llevado a una sensación de depresión y desesperanza de los profesionales, la filosofía del ejercicio de la medicina no es por la que ellos ingresaron a estudiar medicina, profesión que implica además de una importante dedicación en la universidad, características de intensidad horaria muy especial, además de una escolaridad más larga que la mayoría de otras profesiones, unos costos tanto económicos como personales para el individuo, la familia y la sociedad.

El paciente ya no es más un paciente, sino un cliente, y lo peor no es un cliente personal sino de una empresa a la cual ellos deberán defender y comprometerse, pues de lo contrario serán fácilmente despedidos, y para peor de las desgracias existe una gran lista de espera de colegas deseando ser nombrados.

Si retomamos la definición primaria del síndrome de *Burnout*, sensación de fracaso, existencia agotada por una sobrecarga de exigencias, recursos personales o fuerza espiritual del trabajador, no es nada difícil sin ser especialista en el tema, poder inferir que dentro de los médicos colombianos en este momento hay muchos que están “bien quemados” y para peor de males “ni los bomberos ni los extintores han podido apagar ese incendio”.

Avances en VIH/SIDA y complicaciones de la terapia antirretroviral

Advances in HIV AIDS, and complications of the anti-retroviral therapy

NÉSTOR SOSA • PANAMÁ

Introducción

En el año 2007 se cumplen 20 años del inicio de la terapia antirretroviral. Desde la aprobación de la zidovudina en 1987 se han aprobado para su uso 22 drogas contra el VIH. El pronóstico de la infección con VIH ha mejorado dramáticamente gracias a los fármacos antivirales. Pero todavía existen grandes retos para la terapia antirretroviral. La resistencia sigue siendo el mayor, pero la toxicidad, la complejidad de ciertos regímenes y la mejoría de la adherencia siguen siendo retos importantes. Es necesario desarrollar esquemas más convenientes, menos tóxicos y que tengan actividad contra virus resistentes. Igualmente que penetren a los reservorios del virus en el organismo y que actúen sobre nuevos objetivos del ciclo reproductivo de VIH.

Actualmente se cuenta con drogas antirretrovirales que inhiben la transcriptasa inversa de tipo nucleósidos (NRTI), no-nucleosidos (NNRTI) y nucleótidos (NtRTI), sustancias que inhiben la proteasa, inhibidores de la entrada del virus (de tres tipos: inhibidores de la fusión, inhibidores de correceptores, inhibidores de la unión al CD4), inhibidores de la integrasa e inhibidores de la maduración. Estos dos últimos en etapa de investigación.

El tratamiento debe iniciarse en todo paciente sintomático. Entre los pacientes asintomáticos se recomienda iniciar

Dr. Néstor Sosa: Jefe de Servicio Enfermedades Infecciosas, Hospital Caja del Seguro Social. Director Medical and Research Center. Panamá.
Correspondencia: e-mail: nrsosa@cable.net.co
Recibido: 18/VII/07 Aprobado: 25/VII/07

terapia cuando el conteo de linfocitos CD4 está por debajo de 350 células/mm³. Algunos recomiendan tratamiento incluso por encima de este nivel si la carga viral es mayor a 100.000 copias/ml.

Los esquemas de inicio más recomendados se basan en un NNRTI asociado a dos nucleósidos (NRTI) o bien un régimen basado en un inhibidor de proteasa potencializado con ritonavir asociado a dos nucleósidos (NRTI).

Existen diversas guías clínicas de manejo de la terapia antirretroviral que están disponibles en línea y que son actualizadas periódicamente. Pueden consultarse en www.aidsinfo.nih.gov/guidelines.

Nuevos antirretrovirales

Existen varios productos antirretrovirales en diversas etapas de desarrollo e investigación. A continuación resumimos algunos de éstos.

Inhibidores de los receptores de quemoquinas

Para entender el mecanismo de acción de este tipo de antirretroviral es importante entender un poco sobre el tropismo viral por los correceptores. El VIH puede clasificarse según el tipo de correceptor que utiliza para invadir las células en X5, R4 o con tropismo dual. Los virus X5 utilizan el correceptor CCR5, son el tipo viral conocido como no inductores de sincitio (NSI) o M-trópico, y son los más comunes al inicio de la infección, es decir, en las etapas tempranas de la historia natural del VIH. Los R4, o T-trópicos o virus inductores de sincitio (SI), utilizan el correceptor CXCR4, son más frecuentes en fases avanzadas, cuando el CD4 cae rápidamente y ocurre progresión rápida de la enfermedad. Los virus con tropismo dual utilizan ambos tipos de correceptores *in vitro*.

Maraviroc. Es el más avanzado en estudios clínicos. Es activo sólo contra virus X5, pues se une reversiblemente al receptor CCR5. En estudios fase I ha demostrado ser potente, con una disminución de la carga viral de 1.5 log al cabo de 14 días. Su eficacia fue demostrada en estudios fase II/III con pacientes previamente multitratados. También se verificó su seguridad en pacientes con poblaciones virales con tropismo dual (X5/R4), pues no se presentó disminución de los CD4. Está cerca de ser aprobado para su uso clínico.

Vicriviroc. Tiene buena biodisponibilidad por vía oral (89%) una vida media larga (t_{1/2}=27 h), lo que permitirá dosificación una vez al día. Un estudio de vicriviroc fase II en pacientes *naïve* (definidos como aquellos que no han tenido tratamiento antirretroviral), fue detenido prematuramente por demostrarse una incidencia mayor de falla virológica comparada con efavirenz. En el estudio ACTG 5211, en pacientes experimentados, cinco desarrollaron malignidades. Esto llevó a tener cierta cautela con este grupo de medicamentos. Sin embargo, se están planeando otros estudios para reevaluar estos hallazgos.

No nucleósidos nuevos

Etravirine (TMC 125). Es un inhibidor no nucleósido (NNRTI) de la transcriptasa inversa. Es una diaminopirimidina (DAPY) activo contra cepas del virus resistentes a otros no nucleósidos; sin embargo, su eficacia puede ser menor en pacientes que tienen múltiples mutaciones asociadas a NNRTI. Se metaboliza por el citocromo P450, coenzima 3A4; tripanavir/ritonavir disminuye los niveles de etravirina en un 75%, atazanavir aumenta los niveles de etravirine en un 50%, pero no es afectado por el darunavir. Está en fase II/III de investigación.

Rilpivirine (TMC-278). Es otro NNRTI, perteneciente al grupo químico DAPY. Activo contra cepas resistentes a NNRTI, con alta barrera genética, y vida media larga (t_{1/2}=38 hs.) En un estudio fase II en pacientes *naïve*, tres dosis diferentes de rilpivirine demostraron igual eficacia (80% de pacientes con CV<50 copias en 24 semanas) que Efavirenz 600mg.

Inhibidores de la integrasa

Este grupo de productos es quizás el más prometedor por los resultados favorables observados hasta el momento.

Raltegravir (MK-0518). Es un inhibidor de la transferencia de bandas por la integrasa, activo contra VIH multirresistentes, y con sinergismo con otros fármacos antirretrovirales. Ya se han descrito mutaciones en la integrasa asociadas con resistencia. Se metaboliza por glucoronidación y por ende no se anticipan mayores interacciones medicamentosas. Ha demostrado excelente eficacia en estudios fase II con pacientes *naïve*. En pacientes experimentados, se han publicado los resultados a la semana 24. Igualmente los resultados son muy favorables, con niveles de 60% de pacientes con carga viral <50 copias en el brazo de raltegravir. Hasta el momento asociado con pocos eventos adversos.

Elvitegravir (GS-9137). También muy potente *in vitro*. Se han publicado resultados de estudios fase II en pacientes muy experimentados pero los resultados no fueron muy favorables, aunque el diseño ha sido criticado.

Inhibidores de la maduración

Son compuestos que se unen a la poliproteína precursora. Un ejemplo en esta nueva clase es el beviramat. En un estudio fase I demostró una disminución de 1.0 log en la carga viral de los pacientes tratados. Se requiere mucha más información para formarnos un juicio sobre esta nueva familia de fármacos.

Complicaciones de la terapia antirretroviral

Las complicaciones metabólicas de la terapia antirretroviral se han constituido en una de las principales desventajas de esta modalidad de tratamiento. El acúmulo anormal de grasa subcutánea y visceral al igual que la lipotrofia (disminución de grasa en las extremidades y la cara) representan dos complicaciones que se ven con alta frecuencia en los pacientes con VIH que reciben antirretrovirales. Igualmente

te, el aumento de los triglicéridos y el colesterol en estos pacientes, así como el aumento en la resistencia periférica a la insulina y la diabetes mellitus (DM), ha llevado a estudiar el aumento en el riesgo de enfermedad cardiovascular entre los pacientes con terapia antirretroviral. Por esta razón se recomienda realizar perfil lipídico antes de iniciar la terapia, a los tres meses y luego cada año. Los criterios para el diagnóstico de la hiperlipidemia no difieren en forma significativa de lo que se aplica a pacientes VIH negativos. Incluyendo los criterios del NCEP.

En cuanto a la evaluación de riesgo cardiovascular, es importante igualmente evaluar los factores de riesgo tradicionales. Se recomienda calcular dicho riesgo empleando el sistema de puntos de Framingham, disponible en línea en www.aidsstec.org.

La prevalencia de DM en pacientes que reciben inhibidores de proteasa se ha reportado entre 2 y 14%, el riesgo de desarrollar DM es cuatro veces mayor entre los pacientes con VIH que entre los VIH negativos, según el estudio MACS (Multicenter AIDS Cohort). La incidencia de los trastornos asociados al aumento en la resistencia a la insulina son más frecuentes en los pacientes con lipodistrofia. Por ello algunos autores recomiendan además de la determinación de glicemia en ayunas, realizar un prueba de tolerancia a la glucosa en los pacientes VIH en terapia que presenten hallazgos compatibles con lipodistrofia.

Otros desarreglos metabólicos observados en los pacientes con lipodistrofia fueron: aumento de la presión diastólica, aumento de los triglicéridos y colesterol total (no LDL), HDL disminuida, aumento en PAI-1 (inhibidor

del activador del plasminógeno) y en tPA (activador del plasminógeno tisular).

La circunferencia abdominal, en especial la medición de la cintura, y la proporción cintura/cadera sirve como predictor de riesgo cardiovascular en estos pacientes.

Un estudio reciente publicado en el *New England Journal of Medicine* reveló la tasa de infartos al miocardio por año para pacientes que recibían inhibidores de proteasa por más de seis años fue de 1.16 (IC 95% de 1.10-1.23) mientras que la tasa de infartos al miocardio entre los que recibían regímenes basados en no nucleósidos fue de 1.05 (IC 95% = 0.98-1.13). Ajustando para los niveles de lípidos, este efecto fue menor 1.10 (IC 95% 1.04-1.18) para IP y 1.00 (IC 95% 0.93-1.09).

A pesar de estos efectos adversos, el tratamiento antirretroviral sigue representando un adelanto extraordinario que ha salvado miles de vidas, y ha mejorado la calidad de vida de los pacientes infectados con VIH.

Bibliografía

1. **DHHS panel on antiretroviral guidelines for adults and adolescents.** Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. 2006 Octubre. Disponible en: <http://www.aidsinfo.nih.gov>
2. **DAD Study Group, Friis-Moller N, Reiss P, Sabin CA, Weber R, Monforte A, et al.** Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2007; **356**: 1723-35.
3. **Wohl DA, McComsey G, Tebas P, Brown TT, Glesby MJ, Reeds D, et al.** Current concepts in the diagnosis and management of metabolic complications of HIV infection and its therapy. *Clin Infect Dis* 2006; **43**: 645-53.
4. **Gulick RM.** HIV management 2007: The New York course. Antiretroviral therapy pipeline: The next 18 months. Online Slide Lecture Presentation. 2007 Junio. Disponible en: <http://www.medscape.com>

¿Hay nuevos antibióticos?

¿Are there any new antibiotics?

NÉSTOR SOSA • PANAMÁ

Introducción

Si pudiéramos dar una respuesta sencilla a la pregunta que sirve de título a este resumen sería: casi no. Como dijera Joseph Dalovisio MD, presidente de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas en el año 2004 “simplemente no hay suficientes nuevas drogas en el horizonte farmacéutico para mantener el paso con la evolución de las bacterias resistentes”. “De las 506 drogas en desarrollo sólo cinco son antibióticos”, y de las últimas 89 que han surgido, ninguna es un antibiótico”. (Discurso titulado: Bad Bugs, No Drugs: As Antibiotic Discovery Stagnates... A Public Health Crisis Brews”. Washington DC, julio 2004).

Los últimos antibióticos en salir al mercado han sido dirigidos, primordialmente, al tratamiento de infecciones por gérmenes gram positivos resistentes como el *Staphylococcus aureus* meticilinorresistente (MRSA), el *Enterococcus faecalis* o *faecium* vancomicinorresistente (VRE). Igualmente algunos de estos nuevos antibióticos pudieran emplearse para los *Staphylococcus aureus* con susceptibilidad intermedia a vancomicina o vacomicinorresistentes (VISA o VRSA respectivamente).

Dr. Néstor Sosa: Jefe de Servicio Enfermedades Infecciosas, Hospital Caja del Seguro Social. Director Medical and Research Center. Panamá.
Correspondencia: e-mail: nrsosa@cable.net.co
Recibido: 18/VII/07 Aceptado: 25/VII/07

La situación es mucho peor en cuanto a la disponibilidad de nuevos antibióticos contra los gram-negativos multirresistentes.

A continuación mencionamos algunos de los antibióticos nuevos, que se pudieran emplear en infecciones por este tipo de microorganismos con resistencia antibacteriana.

Antibióticos para el tratamiento de microorganismos gram positivos resistentes

Quinupristina/Dalfopristina

Una relativamente nueva familia de antibióticos, que actúan interfiriendo con la síntesis de las proteínas bacterianas a nivel del ribosoma. El primer antibiótico que salió al mercado de esta familia fue Quinupristina/Dalfopristina. Estos dos compuestos actúan sinérgicamente sobre la síntesis proteica. Sin embargo, la Quinupristina/Dalfopristina tiene un limitante importante: requiere una infusión lenta, generalmente a través de un catéter venoso central. Igualmente se reportaron casos de miopatías con su uso. Estas desventajas han influido en su poca popularidad.

Daptomicina

Este es un lipopéptido cíclico. Su mecanismo de acción es a través de la unión a la membrana celular con un mecanismo dependiente del calcio. Tiene actividad concentración dependiente, es bactericida contra gérmenes gram positivos. Inhibe la síntesis proteica y la síntesis del ADN y ARN bacteriano. Es activa contra MRSA, MRSE (*Staph. epidermidis* meticilinoresistente), VRE, PRSP (*Strep. pneumoniae* penicilinoresistente). Fue aprobada por la FDA en 2003, para el tratamiento de infecciones de piel y tejidos blandos. Otras indicaciones como bacteremia y endocarditis están bajo estudio en la actualidad.

Tigeciclina

Este antibiótico pertenece al grupo de las gliciliclinas (similares a las tetraciclinas). Tiene un espectro amplio, es bacteriostático contra gram positivos, gram negativos, anaerobios, gérmenes atípicos (clamidia, micoplasma), y gérmenes multirresistentes como MRSA, VRE, PRSP. Se une a los ribosomas inhibiendo la síntesis proteica. Está aprobada para infecciones complicadas de piel y tejidos blandos, infecciones intraabdominales adquiridas en la comunidad o en el hospital. Por su metabolismo hepático, debe usarse con cautela en pacientes que reciben otros fármacos como warfarina o anticonceptivos orales. Comparte su perfil de efectos adversos con las tetraciclinas.

Linezolid

El Linezolid es una oxazolidinona, con actividad contra organismos gram positivos. Se encuentra disponible en presentación oral y parenteral. Ha sido aprobado para su uso en infecciones de piel y tejido blandos, neumonía por neumococos resistentes y en infecciones de pie diabéti-

co. En algunos estudios ha demostrado ser superior a la vancomicina en el tratamiento de neumonía causada por MRSA; sin embargo, más recientemente se han publicado reportes de falla y resistencia bacteriana. Se ha asociado a mielosupresión (especialmente trombocitopenia) y acidosis láctica. Recientemente la FDA advirtió de los resultados de un estudio del uso de linezolid en infecciones asociadas a catéteres (indicación no aprobada) en el que se observó una mayor mortalidad entre los pacientes que recibían este antibiótico con respecto a los comparadores (vancomicina, oxacilina, dicloxacilina).

Glicopéptidos de segunda generación

Tres nuevos productos: oritavancin, dalbavancin y telavancin están en fase de investigación. Son estructuralmente similares a la vancomicina. Estos compuestos han demostrado actividad contra MRSA, VRSA, VRE, PRSP.

Dalbavancin tiene una vida media larga, lo que puede permitir su dosificación una vez por semana. Ha demostrado eficacia en infecciones por MRSA y en cepas de S.A. resistentes a Teicoplanina.

Oritavancin también tiene una vida media extensa. Se ha estudiado en infecciones de piel y tejidos blandos. Tiene actividad contra VRSA y VRE.

Cuando estos nuevos glicopéptidos se encuentren disponibles, deben reservarse para infecciones por organismos resistentes a los antibióticos que disponemos actualmente.

Pristinamicina

Una nueva estreptogramina para administración por vía oral, pristinamicina, se ha empleado en estudios clínicos en Europa, y en combinación con doxiciclina para tratar infección por estafilococos meticilinoresistentes.

Iclaprim

Este compuesto es un inhibidor selectivo del dihidrofolato. Ha demostrado actividad contra MRSA y está siendo evaluado en estudios fase III.

Ceftobiprole

Este antibiótico es una cefalosporina en investigación. Tiene actividad contra MRSA debido a una mayor afinidad por las proteínas fijadoras de penicilina 2a, a pesar de ser un betalactámico. Se está estudiando en diversas indicaciones como infecciones de piel y tejidos blandos, neumonía nosocomial causada por MRSA, y neumococos resistentes.

Antibióticos contra microorganismos gram negativos resistentes

Pseudomonas aeruginosa y *Acinetobacter baumannii* se han constituido en los dos microorganismos con la mayor resistencia a los antibióticos, especialmente en los pacientes admitidos a las unidades de cuidados intensivos. Cuando estos microorganismos desarrollan resistencia a las cefalosporinas de tercera y cuarta generación y a los

carbapenémicos, existen pocas alternativas terapéuticas a disposición de los clínicos.

Tigeciclina

Mencionada anteriormente, aunque no es activa contra *Pseudomonas aeruginosa*, ha demostrado eficacia *in vitro* contra *Acinetobacter baumannii*. Sin embargo aún no se tiene suficiente experiencia clínica con el uso de tigeciclina en infecciones por *Acinetobacter baumannii*.

Doripenem

Un nuevo carbapenémico en investigación, ha demostrado tener una mayor actividad contra *Pseudomonas* que meropenem e imipenem. Infortunadamente, no es activo contra las cepas de *Acinetobacter* resistentes a carbapenémicos.

Polimixinas [Polimixina B y colistina (Polimixina E)]

Aunque antibióticos que han estado disponibles por muchos años (descubiertas en 1947) se están empleando recientemente en el manejo de las infecciones por *Pseudomonas* y *Acinetobacter*, especialmente contra las denominadas cepas pandrogresistentes, es decir, resistentes a todos los antibióticos disponibles.

Las polimixinas actúan sobre la membrana celular, uniéndose electrostáticamente al lipopolisacárido y afectando la

función de la misma, alterando la permeabilidad y conduciendo a la muerte celular. Se pueden emplear por vía intravenosa, intramuscular, intratecal, inhaladas o en preparaciones tópicas y oftálmicas. Esta familia de antibióticos peptídicos se ha asociado a nefrotoxicidad (necrosis tubular aguda) y neurotoxicidad (mareos, debilidad, parestesias faciales y periféricas, vértigo, confusión, síntomas visuales, ataxia, bloqueo neuromuscular), pero estudios recientes parecen demostrar que estos efectos adversos no son tan frecuentes como se pensaba. Existen pocas diferencias entre la polimixina B y la colistina. Sin embargo, algunos reportes afirman que la polimixina B es más tóxica que la colistina.

En la actualidad existen pocos antibióticos en investigación con actividad demostrada contra las cepas pandrogresistentes de *Acinetobacter* y *Pseudomonas*.

Bibliografía

1. **Drew RH.** Emerging options for treatment of invasive, multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Pharmacotherapy* 2007; **27**: 227-49.
2. **Adebayo S, Johnson L.** Newer antistaphylococcal agents: In-vitro studies and emerging trends in *Staphylococcus aureus* resistance. *Wounds* 2006; **18**: 129-46.
3. **Rice LB.** Challenges in identifying new antimicrobial agents effective for treating infections with *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 2006; **43** (Suppl 2): S100-5.
4. **Falagas ME, Kasiakou SK.** Colistin: The revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis* 2005; **40**: 1333-41.

Avances recientes en el manejo de las dislipidemias

Recent advances in the management of dislipidemia.

ÁLVARO J. RUIZ • BOGOTÁ, D.C.

La enfermedad coronaria, responsable de una muerte cada minuto en América Latina y de un infarto del miocardio en Colombia cada treinta minutos, tiene como principales factores de riesgo prevenibles las dislipidemias, la hipertensión arterial, el tabaquismo, el síndrome metabólico y la diabetes mellitus.

En el diagnóstico y manejo de las dislipidemias, deben considerarse varios aspectos novedosos, no sólo en su enfoque terapéutico sino en el papel que cumplen en la aterosclerosis.

Efectos pleiotrópicos

Se ha demostrado que las estatinas pueden mejorar la función endotelial, que pueden aumentar la biodisponibilidad de óxido nítrico y que tienen propiedades antioxidantes

Dr. Álvaro J. Ruiz Morales: MD, MSc, FACP. Internista, Especialista Clínico en Hipertensión Arterial, Epidemiólogo Clínico, Profesor Titular, Departamento de Medicina Interna y Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá D.C., Colombia
Correspondencia: E-mail: aruiz@javeriana.edu.co
Recibido: 18/VII/07 Aceptado: 25/VII/07

y capacidad para disminuir la respuesta inflamatoria, entre otros factores porque pueden disminuir la producción de metaloproteinasas.

Lo interesante de estas reacciones es que pueden ser producidas por las estatinas sin que haya modificación de las cifras de colesterol, o sin que haya tiempo para que los efectos que se producen se deban a modificación en los niveles de lípidos. En el estudio MIRACL, por ejemplo, la administración de 80 mg de atorvastatina a pacientes con síndrome coronario agudo demostró, en comparación con el grupo que recibió placebo, que había reducciones, en tan poco tiempo como 16 semanas, tanto en isquemia sintomática (26% menos) como en enfermedad vascular cerebral (hasta 50% menos).

El mecanismo de producción de los efectos pleiotrópicos está relacionado con el bloqueo en la producción de isoprenoides (Figura 1), moléculas intermedias en la producción de colesterol que intervienen en la activación (prenilación) de ciertas proteínas señalizadoras (RAS y RHO). Estas proteínas, que se activan con los isoprenoides, tienen un papel activo inflamatorio, protrombótico y proliferativo.

La reducción de los isoprenoides tiene efectos antiinflamatorios, antitrombóticos y de estabilización de placas. Se han demostrado efectos pleiotrópicos para todas las estatinas, aunque parece haber una relación entre la capacidad para reducción del cLDL y la intensidad de los efectos, así como entre los efectos y la dosis de la estatina.

Estos efectos, que aún no demuestran su impacto clínico en reducción de eventos pero que ya han sido claramente estudiados y comprobados, tienen importancia a la hora de seleccionar la terapia para un paciente. Como ejemplo, en aquellos pacientes con síndromes coronarios agudos (infarto del miocardio con y sin elevación del ST y angina inestable) es preferible seleccionar como terapia las estatinas que tengan la mejor capacidad para reducción del cLDL y en las mayores dosis seguras.

Inhibición de la síntesis de escualeno

Las estatinas han demostrado reducción de la frecuencia de eventos cardiovasculares y vasculares cerebrales, principalmente a través de la disminución de los niveles de cLDL, secundariamente a través de modificación de las

otras fracciones lipídicas (triglicéridos, cHDL) y finalmente a través de los efectos pleiotrópicos, producidos, entre otros mecanismos, por la disminución de la producción de isoprenoides.

La acción primaria de las estatinas, inhibición de la reductasa de la HMG-CoA, disminuye la síntesis de colesterol significativamente, puesto que este es un paso limitante de la reacción. Esta disminución de niveles de colesterol lleva a la sobre regulación de receptores para cLDL en el hígado, con el consecuente aumento en la tasa catabólica.

Sin embargo, a pesar de la efectividad de las estatinas, en algunos casos no hay un efecto apropiado y hay una gran variabilidad individual en la respuesta de los lípidos. Algunas personas con bajas tasas de síntesis de colesterol, tal vez relacionadas con altas tasas de absorción de colesterol de la dieta, responden particularmente mal a las estatinas. En estas personas, el aumento de la dosis de la estatina ante una respuesta inapropiada probablemente no signifique ninguna ventaja adicional.

El TAK-475 es un medicamento en fase de experimentación animal, que inhibe selectivamente la sintasa de escualeno, un paso importante en la síntesis de colesterol y que puede ser útil en el tratamiento de aquellos pacientes que no respondan a las estatinas.

El paso en la síntesis del colesterol que inhibe, sin embargo, está más delante de la producción de isoprenoides, de manera que este medicamento potencialmente no tendrá los efectos pleiotrópicos benéficos. Los estudios con esta molécula pueden servir como modelo de estudio para corroborar el impacto clínico de estos efectos, al compararla con las estatinas.

Adicionalmente al efecto en estos pacientes, aún está por evaluarse el efecto de la combinación de esta inhibición con una estatina, así como también está pendiente evaluar su combinación con ezetimibe, que disminuye la absorción de colesterol micelar del intestino pero que aumenta la síntesis hepática de colesterol. Por este último efecto del ezetimibe se lo ha combinado en general con estatinas, logrando una inhibición por dos mecanismos, que se ha conocido como inhibición dual. En el mismo sentido y para contrarrestar ese aumento de síntesis de colesterol, la combinación de ezetimibe con el inhibidor de la sintasa de escualeno podría tener también utilidad.

Inhibición de la CETP

Los niveles elevados de cHDL están relacionados con reducciones significativas en la frecuencia de enfermedad coronaria. Los mecanismos de su efecto tienen que ver con efectos antiinflamatorios, como la inhibición de la oxidación de cLDL, reducción en la activación de macrófagos, en la tasa de conversión a células espumosas y bloqueo de la producción de moléculas de adhesión. Pero el mecanismo más conocido, el transporte reverso del colesterol, permite el paso del colesterol en exceso a las HDL, proveniente de los tejidos y de las LDL.

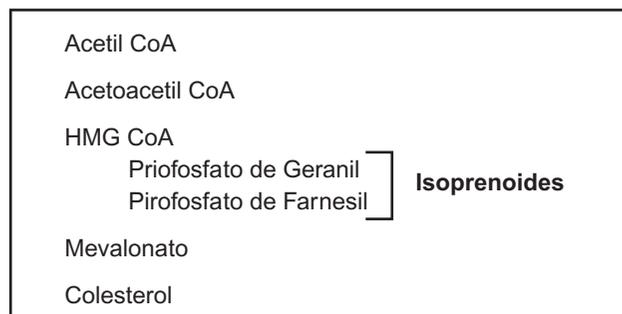


Figura 1. Síntesis de colesterol.

Este paso se hace a través de la acción de la proteína transportadora de ésteres de colesterol, CETP, que aumenta el colesterol en las HDL para que allí se reduzca (pierda su oxidación) mediante el efecto de las apoproteínas (apo AI y apo AII). El hígado tiene mucha más afinidad por el colesterol reducido que por el oxidado, así que es más fácil su captura para la posterior excreción.

La inhibición de la CETP promueve cambios dramáticos en los niveles séricos de cHDL, con aumentos superiores a 50%. Los estudios en animales y las fases clínicas corroboraron su efectividad, superior a cualquier otra medicación para este efecto, y los estudios en combinación con estatinas elevaron aún más los niveles de cHDL, con reducciones simultáneas y muy significativas en cLDL.

La promesa que significaba el medicamento, solo o en combinación con estatinas, se rompió cuando se tuvo que suspender un estudio clínico, con cerca de 15.000 pacientes, por un exceso de mortalidad en el grupo que recibió la combinación de torcetrapib más atorvastatina en comparación con el grupo que recibió solamente la estatina.

Si bien hay varios productos con el mismo mecanismo de acción (inhibición de la CETP) en estudio, no se conocen los mecanismos por los cuales aumentó la mortalidad, y las investigaciones futuras deben explicar las causas para el aumento en la mortalidad. Se pudo comprobar que había aumentos superiores a los esperados en la presión sistólica de los pacientes que recibieron torcetrapib, como una de las posibles explicaciones.

A pesar de que los aumentos en la presión arterial no fueron muy elevados (entre 3 y 4 mmHg), el reciente meta-análisis de Lewington mostró que un aumento de la presión sistólica en esos niveles podría traducirse, en términos poblacionales, en un aumento de hasta 20% en la mortalidad por eventos vasculares cerebrales y de hasta 12% en mortalidad por enfermedad coronaria.

Inhibición del sistema endocanabinoide

Llamado el “guardián del sistema energético”, el sistema endocanabinoide cumple varias funciones, que se resumen en la Tabla 1.

Tiene efectos sobre el apetito, porque por acción mediada por los receptores para endocannabinoides (CB1) en el sistema nervioso central, puede aumentar el apetito por efecto en el hipotálamo y aumentar la motivación para comer por

efecto en el sistema límbico. Adicionalmente, disminuye la saciedad inducida por la colecistoquinina quinasa (CKK), por efecto en receptores periféricos localizados en el tracto gastrointestinal.

Tiene efectos metabólicos por los efectos en receptores periféricos, localizados en hígado, páncreas, musculoesquelético y en adipocitos. Los efectos son la mejoría de la resistencia a la insulina, reducción en los niveles de triglicéridos y cLDL pequeña y densa, así como aumento en niveles de cHDL.

Parte del efecto se debe a la reducción de peso que se logra por el bloqueo selectivo de los receptores CB1, que hacen disminuir el apetito (hipotálamo), disminuir la motivación para comer (sistema límbico) y aumentar la capacidad para producir saciedad (CKK en tracto digestivo). Esta inhibición se ha demostrado con un inhibidor de los receptores, el rimonabant, ya evaluado en fases clínicas y comercializado.

Los estudios que han evaluado el primer inhibidor selectivo de los receptores CB1 del sistema endocanabinoide, llamados estudios RIO (Rimonabant In Obesity) demostraron no sólo una reducción en el peso, consistente y sostenida durante los dos años en los que los pacientes recibieron la medicación, sino una reducción en el perímetro abdominal y también mejoría en los parámetros metabólicos.

Al estudiar estos efectos, se pudo demostrar que casi el 50% de los efectos obtenidos en lípidos, glucosa, hemoglobina glucosilada y presión arterial se podían atribuir a la pérdida concomitante de peso, pero que también cerca del 50% de los efectos eran independientes del cambio en peso corporal, por lo que se demuestra el efecto del bloqueo de los receptores periféricos y en la producción de adipocinas, citoquinas provenientes del adipocito, que genera adiponectina, de gran valor antiaterogénico, y otras que producen los efectos contrarios (leptina, interleuquinas, factor de necrosis tumoral alfa, entre otras).

Uno de los mecanismos más estudiados para la producción de resistencia a la insulina, el aumento de niveles de ácidos grasos, es directamente corregido por el bloqueo selectivo, tanto a través de la pérdida de peso como a través de los efectos metabólicos.

El aumento de ácidos grasos libres, en particular en la grasa visceral, lleva a aumento en la afluencia de estos ácidos grasos al hígado, que aumenta así la generación de apoB y de cVLDL, que lleva a posterior aumento en los triglicéridos, reducción en cHDL y cambio en el patrón de LDL, a la isoforma pequeña y densa, más aterogénica.

Estos ácidos grasos libres son directos competidores de la insulina, ya que si bien ésta promueve la utilización de glucosa y disminuye su producción, aquéllos estimulan su producción y disminuyen su uso periférico, por lo cual antagonizan a la insulina. Como resultado de este antagonismo, el páncreas se ve forzado a aumentar la producción de insulina, y los primeros estados de esta reacción, que se ven en los pacientes con obesidad y acumulación de grasa

Tabla 1. Efectos del sistema endocanabinoide.

| |
|---|
| Sobre la alimentación |
| Aumento del apetito, por efecto en el hipotálamo |
| Aumento de la motivación para comer, por efecto en el sistema límbico |
| Reducción de la saciedad inducida por colecistoquinina quinasa |
| Sobre el metabolismo de glucosa y lípidos |
| Reducción de cLDL, triglicéridos, glucosa y hemoglobina glucosilada |
| Aumento de cHDL |

visceral, son la combinación de obesidad, aumento del perímetro abdominal y glucemia normal. Esta glucemia normal, sin embargo, se obtiene a costa de una producción aumentada de insulina, por lo que se habla en estos casos de “resistencia a la insulina”.

En pasos posteriores, a medida que la célula beta del páncreas se va agotando, los niveles de insulina ya no pueden mantenerse en los niveles altos necesarios para euglucemia, y aparece la diabetes, con hiperglucemia y niveles insuficientes de insulina.

Los estudios RIO se hicieron en diferentes ambientes (RIO Europa y RIO Norteamérica) así como en diferentes perfiles de pacientes con sobrepeso y factores de riesgo o con obesidad (RIO diabetes y RIO lípidos) y demostraron reducción en peso, perímetro abdominal y mejoría metabólica significativas. Está aún por demostrarse su efectividad para la reducción de eventos clínicos.

El bloqueo selectivo de los receptores CB1 ha demostrado en los estudios (RIO y otros adicionales, como SERENADE (en diabetes), STRATUS y CIRBUS (en tabaquismo), con un total de más de 15.000 pacientes, que es bien tolerado y que es seguro. Los principales efectos adversos han sido en el tracto digestivo (náuseas, vómito y diarrea) y en el área psicoafectiva (mareo, ansiedad, insomnio y alteración del ánimo con síntomas depresivos). En los estudios se encontró que había una frecuencia, superior a la encontrada en el grupo placebo, de ideación suicida, sin que esto hubiera llevado en ningún caso a trastornos mayores o suicidio. La seguridad en términos de la frecuencia y facilidad de control de los efectos observados es muy satisfactoria, aunque se evalúan cuidadosamente estos efectos sobre el ánimo y en particular la ideación suicida. Hay varios estudios en curso y no sólo se evalúan estos efectos mediante reanálisis en los pacientes ya expuestos sino prospectivamente y de manera explícita en los pacientes de los estudios en conducción.

Como un resultado de los efectos encontrados por el bloqueo selectivo de los receptores CB1 para endocannabinoides, se ha propuesto un nuevo signo vital, el *perímetro abdominal*, que ha demostrado ser un excelente predictor de la presencia de grasa visceral y por ende de

riesgo cardiovascular. Si bien no hay un valor de punto de corte establecido para América Latina, hay propuestas para los Estados Unidos (PA <102 para hombres y < 88 para mujeres), Europa (<94 y <80), Asia (<90 y <80) y para Japón (<85 para hombres y <90 para mujeres). Para América Latina, y mientras se esperan los resultados de los estudios que se están llevando a cabo, se han propuesto los mismos límites que para Asia, (<90 para hombres y <80 para mujeres).

Bibliografía

1. **Davignon J.** Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation* 2004; **109** (23 Suppl 1): III39-43.
2. **Wierzbicki AS, Mikhailidis DP, Reynolds TR.** Atorvastatin for acute coronary syndromes. *JAMA* 2001; **286**: 532-5.
3. **Menys VC, Durrington PN.** Squalene synthase inhibitors. *Br J Pharmacol* 2003; **139**: 881-2.
4. **Miettinen TA, Gylling H.** Ineffective decrease of serum cholesterol by simvastatin in a subgroup of hypercholesterolemic coronary patients. *Atherosclerosis* 2002; **164**: 147-52.
5. **Naoumova RP, Marais AD, Mountney J, Firth JC, Rendell NB, Taylor GW, et al.** Plasma mevalonic acid, an index of cholesterol synthesis in vivo, and responsiveness to HMG-CoA reductase inhibitors in familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 1996; **119**: 203-13.
6. **Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective studies collaboration.** Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; **360**: 1903-13.
7. **Filozof C, Gonzalez C, Sereday M, Mazza C, Braguinsky J.** Obesity prevalence and trends in Latin- American countries. *Obes Rev* 2001; **2**: 99-106.
8. **James WP, Chunming C, Inoue S.** Appropriate Asian body mass indices?. *Obes Rev* 2002; **3**: 139.
9. **Examination committee of criteria for 'obesity disease' in Japan; Japan society for the study of obesity.** New criteria for 'obesity disease' in Japan. *Circ J* 2002; **66**: 987-92.
10. **Pi-Sunyer X, Després JP, Scheen A, Van Gaal L.** Improvement of metabolic parameters with rimonabant beyond the effect attributable to weight loss alone: pooled one-year data from the RIO (Rimonabant In Obesity and Related Metabolic Disorders) Program. *J Am Coll Cardiol* 2006; **47**(4 Suppl A): 362A.
11. **Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, Devin J, Rosenstock J, RIO-North America Study Group.** Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; **295**: 761-75.
12. **Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rossner S, RIO-Europe Study Group.** Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005; **365**: 1389-97.
13. **Després JP, Golay A, Sjostrom L, Rimonabant in Obesity-Lipids Study Group.** Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med* 2005; **353**: 2121-34.

Efectos no hipolipemiantes ni cardiovasculares de las estatinas

Non hypo-lipimeant or cardiovascular effects of the statins

GREGORIO SÁNCHEZ • ARMENIA

Es indudable el valor de las estatinas (inhibidores de las HMG-CoA reductasa hepática) en la reducción de la hipercolesterolemia que lleva a una disminución en la incidencia de enfermedad arterial coronaria y por consiguiente en la morbimortalidad cardiovascular.

Concomitantemente con estos hallazgos desde hace dos décadas se han encontrado otros efectos benéficos de las estatinas diferentes a los hipolipemiantes que se han llamado efectos pleiotropicos, que inciden en la fisiopatología de los trastornos cardiovasculares y la biología vascular, pero que no se relacionan directamente con el efecto reductor en la síntesis del colesterol (Figura 1, Tabla 1).

A través de la experiencia adquirida con el uso clínico extenso de las estatinas y las investigaciones experimentales se encontró que también existen otros efectos adicionales de estos medicamentos en otros sistemas y en otras situaciones fisiopatológicas diferentes al efecto hipolipemiante por disminución de la síntesis del colesterol y de los efectos pleiotrópicos ya mencionados sobre la biología vascular, estos efectos han demostrado una acción farmacológica en mayor o menor grado en las patologías donde se ha visto su intervención benéfica con un impacto clínico variable (Tabla 2)

Esta revisión hará énfasis en estos efectos no hipolipemiantes de las estatinas dándole a cada resultado clínico su verdadero valor e impacto en las patologías antes mencionadas (Tabla 2).

Enfermedad de Alzheimer y estatinas

Se han propuesto diferentes mecanismos para explicar el efecto benéfico de las estatinas en la enfermedad de Alzheimer. El más importante es el efecto modulador de las estatinas disminuyendo la capacidad del interferón gama de activar los linfocitos T, disminución del efecto de las secretasas sobre las proteínas precursoras de amiloide (APP), inducen las alfa secretasas y previenen la formación de β amiloide.

Se han realizado estudios con simvastatina-atorvastatina con impactos variables sobre observaciones clínicas, también se han invocado otros mecanismos relacionados con aspectos vasculares cerebrales y enfermedad de Alzheimer

sobre los que actuarían benéficamente las estatinas previniendo la aparición de la enfermedad.

Estatinas y cáncer

Existen innumerables estudios sobre el efecto benéfico de las estatinas en diferentes neoplasias a través de sus mecanismos antiinflamatorios, inmunomoduladores, antiangiogénicos, proapoptóticos y antiproliferativos; han sido publicados estudios sobre efectos protectores de las estatinas en el cáncer de páncreas y cáncer de esófago.

Tabla 1. Efectos pleiotrópicos de las estatinas.

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Disfunción endotelial • Aumento biodisponibilidad del óxido nítrico • Efectos antioxidantes • Efectos antiinflamatorios • Efectos antitrombóticos • Estabilización de placa aterosclerótica-regresión (?) • Inhibición hipertrófica ventricular izquierda |
|---|

Tabla 2. Efectos adicionales de las estatinas.

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Demencia • Cáncer (colon, pulmón, páncreas, próstata) • Estenosis aórtica • Psoriasis • Esclerosis múltiple • Rechazo trasplantes • Inmunomodulación • Asma • Neumonía • Osteoporosis • Insuficiencia cardíaca • Inicio diabetes mellitus |
|--|

Dr. Gregorio Sánchez Vallejo: Internista, Jefe Departamento Medicina Interna Universidad del Quindío, Presidente Electo ACMI 2008-2010 Armenia (Quindío).
Correspondencia: Cra 13 No. 1N-35 cons. 505 Armenia (Quindío).
E-mail: sangreg@une.net.co - medicinainterna@uniquindio.edu.co - gresau@telesat.com.co - acmiquindio@telesat.com.co
Recibido: 18/VII/07 Aceptado: 25/VII/07

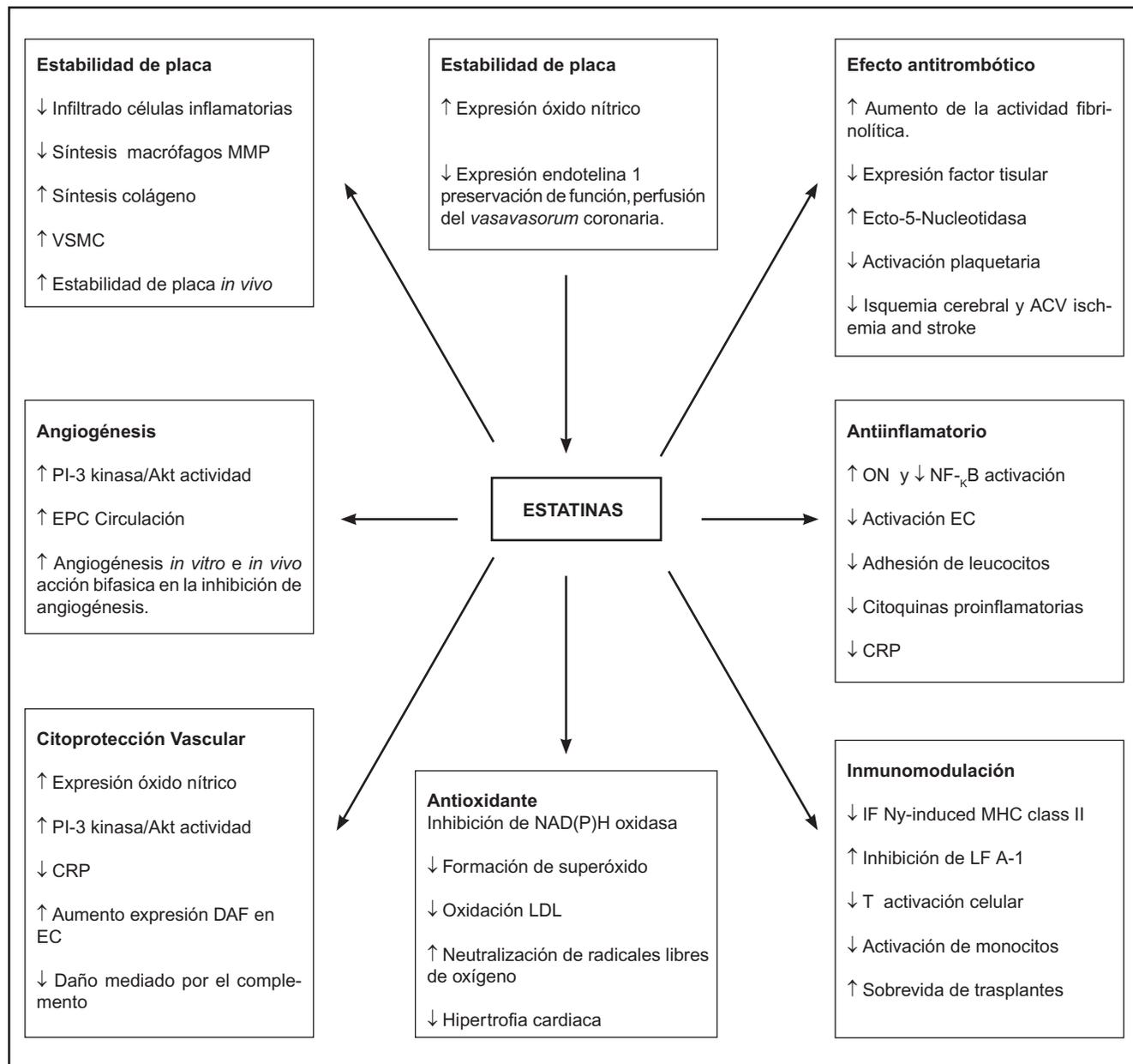


Figura 1. Mecanismos de las estatinas en sus efectos pleiotrópicos. (Tomado de: Mason JC, 2003, *Clin Sci (London)*, vol 105, pp251-266. ©The Biochemical Society).

El cáncer colorrectal también ha sido objeto de estudios sobre su prevención con el uso de estatinas. Se han reportado estudios donde el uso de estatinas disminuye el riesgo de cáncer colorrectal hasta un 47% después de ajustar otros factores de riesgo conocidos.

Un estudio observacional en Shreveport LA reportó que el uso como mínimo de seis meses con estatinas disminuye un 55% el riesgo de cáncer pulmonar ajustando los otros factores de riesgo, estudio criticado por la Sociedad de Oncología Americana por su impacto equivocado en la salud pública. Se requieren mayores estudios para demostrar que esta asociación fr estatinas y cáncer de pulmón en este estudio sea confiable y replicable en la práctica clínica.

Estatinas e inmunomodulación

Debido al bloqueo en la síntesis de mevalonato por las estatinas se ha propuesto un efecto inmunomodulador de ellas pues el mevalonato es el primero de los isoprenoides que actúan sobre los efectos pleiotrópicos de las estatinas.

Las estatinas reprimen la inducción de complejos de histocompatibilidad mayor clase II (MHC-II) por la (IFN δ) y esto explica sus efectos inmunomoduladores e inmunosupresivos en estudios de trasplantes de órganos como el trasplante cardiaco; por estos mecanismos han sido también encontrados beneficios en efectos inmunorreguladores en diabetes tipo 1, esclerosis múltiple y artritis reumatoidea, entre otros.

Estatinas y aparición de diabetes mellitus

Se han encontrado efectos inmunomoduladores de las estatinas en la diabetes mellitus tipo 2.

En la diabetes tipo 3 existen estudios que demuestran hasta un 30% de disminución de la incidencia en pacientes tratados con pravastatina (WOSCOP).

Estatinas y osteoporosis

Las estatinas mejoran la actividad osteoblástica por el incremento de la proteína-2 morfogenética del hueso y la estimulación de la diferenciación osteoblástica, disminución de la actividad osteoclástica por activación de proteínas intracelulares. Esto lleva un incremento en la densidad mineral ósea.

Estos hallazgos han sido reportados en múltiples estudios, Chung et al 2000, Edwards et al 2000 y Watanabe et al 2001. En el análisis de estos estudios el efecto anabólico de las estatinas sobre el hueso es subóptimo en el tratamiento de la osteoporosis, pero es un punto de partida para estudios con moléculas similares que lleven a un resultado terapéutico más efectivo.

Estatinas y efectos en otras patologías

Neumonía en diabéticos

Van de Garde y Hak mostraron en un estudio cómo el uso de las estatinas y sus efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios reducen el riesgo de neumonía en pacientes diabéticos.

Insuficiencia cardíaca

Mozaffarian y Minami demostraron cómo las estatinas (Atorvastatina) reducen los niveles de importantes marcadores inflamatorios (FNT 1-endotelina 1-PCR) en pacientes con insuficiencia cardíaca (ICC) llevando a disminuir la mortalidad en esta patología independiente de los factores de riesgo isquémicos y vasculares.

Fibrilación auricular

Se ha descrito también que el efecto antiinflamatorio y antioxidante de las estatinas puede mejorar la remodelación de la aurícula izquierda en fibrilación auricular.

Estenosis aórtica

Se están realizando estudios sobre el impacto del uso de las estatinas (Simvastatina+ezetimibe) en la disminución y progresión de la estenosis aórtica y así reducir el número de reemplazos valvulares e incidencia de eventos cardiovasculares (estudio SEAS). Se esperan resultados para 2008.

Esclerosis múltiple

En años recientes se han estudiado los efectos de las estatinas en la respuesta inmune celular y humoral en la esclerosis múltiple. Sus efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios han demostrado disminución en el daño

del tejido glial y neural, esto nos lleva a tenerlas en cuenta como tratamiento aditivo para esta enfermedad.

Syed and Bashir (2004) describen diferentes medicamentos aditivos para el tratamiento de las esclerosis múltiple como las estatinas, el micofenolato, anticuerpos monoclonales (Rituximab) que potenciarían los beneficios de los tratamientos de primera línea como los corticoides, metotrexato, azatioprina y ciclofosfamida.

Psoriasis

Debido a sus efectos de inmunomodulación, inmunosupresión y acción antiinflamatoria las estatinas también han sido estudiadas en el tratamiento de la psoriasis demostrando una efectiva acción en la modulación de la MHC clase II y la expresión de los CD40 (Atorvastatina) adicionadas a terapia con AINES y esteroides.

Un reporte reciente (Academia Americana de Alergia, Asma e Inmunología 2007) demostró que los efectos antiinflamatorios de las estatinas (simvastatina) no fueron suficientes ni con impacto clínico en el tratamiento de asma.

Bibliografía

1. Cruz AC, Gruber BL. Statins and osteoporosis: can these lipid-lowering drugs also bolster bones?. *Cleve Clin J Med* 2002; **69**: 277-8, 280-2, 287-8.
2. Menzies D, Nair A, Meldrum KT, Fleming D, Barnes M, Lipworth BJ. Simvastatin does not exhibit therapeutic anti-inflammatory effects in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007; **119**: 328-35.
3. Echeverri D, Buitrago L, Montes FR. Efectos pleiotrópicos de las estatinas: Características farmacológicas útiles en la prevención, tratamiento y regresión de la enfermedad cardiovascular. *Rev Col Cardiol* 2005; **12**: 95-102.
4. Mozaffarian D, Minami D, Letterer RA, Lawler RL, McDonald GB, Levy WC. The effects of atorvastatin (10 mg) on systemic inflammation in heart failure. *Am J Cardiol* 2005; **96**: 1699-704.
5. van de Garde EM, Hak E, Souverein PC, Hoes AW, van de Bosch JM, Leufkens HG. Statin treatment and reduce risk of pneumonia in patients with diabetes. *Thorax* 2006; **61**: 957-61.
6. Mach F. Statins as Immunomodulatory agents. *Circulation* 2004; **109** (21 Suppl 1): II15-7.
7. Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, Neely RD, Cobbe SM, Ford I, et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland coronary prevention study. *Circulation* 2001; **103**: 357-62.
8. Hebert PR, Gaziano JM, Chan KS, Hennekens CH. Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality. An overview of randomized trials. *JAMA* 1997; **278**: 313-21.
9. Izumo N, Fujita T, Nakamura H, Koida M. Lipophilic statins can be osteogenic by promoting osteoblastic calcification in a Cbfa1- and BMP-2-independent manner. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2001; **23**: 389-94.
10. Khurana V, Barkin JS, Caldito G, et al. Statins reduces the risk of pancreatic cancer in humans: half a million US veterans' case control study. *Gastroenterology* 2005; **128**: A-62.
11. Khurana V, Chalasani R, Caldito G, et al. Statins reduce the incidence of esophageal cancer: a study of half a million US veterans. *Gastroenterology* 2005; **128** (Suppl 2): A-93.
12. Khurana V, Bejjanki HR, Caldito G, Owens MW. Statins reduce the risk of lung cancer in humans: a large case-control study of US veterans. *Chest* 2007; **131**: 1282-8.
13. Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, Johnson JA, Yeatman L, Wang XM, et al. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1995; **333**: 621-7.
14. LaRosa JC, Smith GD, Ebrahim S, Clemenson, ND. Statins and risk of coronary heart disease. *JAMA* 2000; **283**: 2935-6.
15. Maron DJ, Fazio S, Linton MF. Current perspectives on statins. *Circulation* 2000; **101**: 207-13.
16. Epstein M, Campese VM. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl

- coenzyme a reductase inhibitors on renal function. *Am J Kidney Dis* 2005; **45**: 2-14.
17. **Neuhaus O, Stuve O, Zambil SS, Hartung HP.** Are statins treatment option for multiple sclerosis?. *Lancet Neurol* 2004; **3**: 369-71.
 18. **Lechleitner M.** Non lipid related effects of statins. *J Clin Basic Cardiol* 2002; **5**: 205-208.
 19. **Kornantzopoulos P, Kountouris E, Kolettis T, Siogas K.** Anti-inflammatory and antioxidant actions of statins may favorably affect atrial remodeling in atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2004; **93**: 1200.
 20. **Poynter JN, Gruber SB, Higgins PD, Almog R, Bonner JD, Rennert HS, et al.** Statins and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2005; **352**: 2184-92.
 21. **Scandinavian Simvastatin survival Study Group.** Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; **344**: 1383-9.
 22. **Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW, et al.** Prevention of coronary disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; **333**: 1301-7.
 23. **Dekosky ST.** Statin therapy in the treatment of Alzheimer disease: what is the rationale?. *Am J Med* 2005; **118** (Suppl 12A): 48-53.
 24. **Maisonneuve P, Lowenfels AB.** Statins and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2005; **353**: 952-4.
 25. **Rizvi SA, Bashir K.** Other therapy options and future strategies for treating patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2004; **63** (Suppl 6): S47-54.
 26. **Wenke K, Meiser B, Thiery J, Nagel D, von Scheidt W, Steinbeck G, et al.** Simvastatin reduces graft vessel and mortality after heart transplantation: a four-year randomized trial. *Circulation* 1997; **96**: 1398-402.
 27. **Wolozin B, Kellman W, Rousseau P, Celesia GG, Siegel G.** Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arch Neurol* 2000; **57**: 1439-43.

Obesidad y la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA)

Su interrelación y estudio

Obesity and non-alcoholic esteatohepatitis

ISRAEL MONTESDEOCA • CARACAS

Ludwig y colaboradores, fueron los primeros autores que describieron la condición como esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), como una nueva entidad. Encontraron en 18 pacientes, que 80% eran obesos, con predominio de mujeres y clínicamente con hepatomegalia y alteraciones de las pruebas hepáticas con elevación de los niveles de aminotransferasas (90%), gammaglutamil transferasas (80%), triglicéridos (67%) e hiperglucemia (50%).

La EHNA en obesos se ubica dentro de las formas primarias de la enfermedad grasa hepática no alcohólica (EGHNA).

La prevalencia de EHNA es mayor proporcionalmente en relación con el grado de obesidad por el cálculo del índice de masa corporal (IMC).

En el estudio de factores de riesgo para la aparición de EHNA, la obesidad constituye el mayor de ellos, ya que esta condición esteatoinflamatoria, ocurre sólo en el 2,5% de la población no obesa.

Con los detalles que se desarrollaron en la conferencia se comentará acerca de cómo el hígado de los obesos tiene un mayor aporte de triglicéridos y ácidos grasos, por aumento de la lipólisis con cambios histológicos de depósito de grasa en forma macrovesicular y esencialmente en la zona 3.

La obesidad, con IMC >30, tiene una prevalencia de 30% a 100% de acuerdo con diferentes estudios, y en estos pacientes la prevalencia de EHNA fue de 57 a 74%. El 52%

de los niños obesos padecen de esteatosis hepática, así como 2/3 de los obesos adultos. Los obesos mórbidos, 90% tienen esteatosis y 50% EHNA.

En los estudios de poblaciones realizados en el año 2000 por lo menos 30 millones de obesos tenían esteatosis y 8,6 millones sufrían de EHNA.

Cuando la diabetes mellitus se asocia a obesidad severa existe un factor de riesgo mayor y así 100% tienen esteatosis y más de 50% padecen de EHNA y 19% evolucionan a cirrosis.

Experimentos en animales obesos genéticamente clasificados, fueron muy sensibles al daño hepático mediado por endotoxinas y con la aparición de la esteatosis, se sensibiliza más al hepatocito a la acción proinflamatoria del TNF- α , hasta llegar a producir disminución del ATP mitocondrial, con el concurso de otras citoquinas como interleuquina 6, prostaglandinas E2 (PGE2), súper óxido y peróxido de hidrógeno.

Los estudios de necropsias sugieren que los obesos tienen hallazgos compatibles con cirrosis en 2%, se determina enfermedad hepática en 12%, siendo la cirrosis seis veces más prevalente en obesos.

Dr. Israel Montes de Oca: Profesor Titular Facultad de Medicina Central de Venezuela. Titular Jubilado Doctor en Ciencias Médicas. Gobernador de American College of Physicians. Caracas.

Correspondencia: e-mail: israelmontes@cantv.net

Recibido: 18/VII/07 Aceptado: 25/VII/07

En la cirugía de puente yeyuno-ileal y su seguimiento se comprueba daño hepático.

Lo importante es continuar con estudios de cohorte, en pacientes con esteatosis en obesos y que tenga más factores de riesgo que proporcionen la progresión de la enfermedad hepática en su historia natural desde esteatohepatitis hasta cirrosis y su complicación más grave como lo es el carcinoma hepatocelular.

Los mecanismos patogénicos de esta condición serán ampliados en la presentación correspondiente, pero podemos decir que el desencadenante más importante es la resistencia a la insulina, que es mayor en pacientes obesos y aquellos con síndrome metabólico, condición esta última que puede asociarse a EHNA.

La insulina es un regulador biológico del adipocito y

esta célula responde a su acción con la liberación de ácidos grasos, secreción de sustancias hormonales y de citoquinas proinflamatorias. Todas ellas son cofactores en la producción de la hepatopatía, agregándose el papel inmunológico de la grasa visceral.

La EHGNA puede formar parte del síndrome metabólico, pero se desconoce su prevalencia.

Desde el punto de vista de tratamiento, el abordaje tiene su base en la producción multifactorial, tanto de la obesidad como de la EHNA y son de carácter controversial; no obstante la reducción de peso es recomendada como medida prioritaria ya que normaliza las aminotransferasas, reduce la grasa hepática. La reducción de peso debe hacerse en forma lenta, modesta y gradual ya que el déficit calórico importante puede promover mayor esteatosis.

¿Qué nos ha dejado la medicina basada en evidencia?

Una visión personal

What has the evidence based medicine left us?

A personal view

DIEGO ANDRÉS ROSSELLI • BOGOTÁ, D.C.

Hace un cuarto de siglo, la medicina basada en evidencia (MBE) hizo su entrada triunfal en el mundo médico. A partir de su cuna en Canadá, fue rápida su adopción tanto por el mundo académico como por los gobiernos de varios países como Inglaterra y el propio Canadá.

El origen y la rápida acogida de la MBE como una herramienta para la toma de decisiones clínicas se pueden explicar como parte del fenómeno de la globalización. Con esta perspectiva, la MBE equivale, en el mundo médico, a la búsqueda de la transparencia en las decisiones, de la misma manera como la sociedad les exige una rendición de cuentas a los políticos y a los legisladores.

Para mal o para bien, la MBE hace parte del mismo fenómeno que la *macdonaldización* de los restaurantes o la uniformidad cada vez mayor de los grandes centros comerciales del mundo. Son casi idénticos los almacenes que se encuentran en el Sambil de Caracas o en un *mall* de Vancouver; en Bangkok o en Helsinki. Igual, de cierta manera, la MBE presume que se deben ir acercando los

métodos diagnósticos y los tratamientos que, para una misma condición médica, debe recibir un paciente en cualquiera de estos lugares del globo.

La MBE, y su principal consecuencia práctica, las guías y protocolos de manejo, fueron bien recibidas, por lo menos en teoría, por los sistemas legales del mundo, en especial en aquellos lugares en donde abundan los litigios entre médicos y abogados. Lo mismo ocurrió con los auditores y controladores del sistema de salud en aquellos lugares –cada vez más comunes– en donde se impone alguna forma de medicina gerenciada. La MBE se convirtió en una herramienta más de control médico.

La libertad que en otra época tenía el médico para escoger exámenes diagnósticos y tratamientos farmacéuticos se ha ido limitando cada vez más. En un símil que se ha usado muchas veces ¿por qué los médicos no siguen los mismos

Dr. Diego Andrés Rosselli Cock: Médico Neurólogo. Bogotá, D.C.
Correspondencia: e-mail: diego.rosselli@gmail.com
Recibido: 18/VII/07 Aprobado: 25/VII/07

procesos sistematizados y rígidos que siguen los pilotos aéreos y que han llevado a que volar sea una de las actividades humanas más seguras?

La estandarización –que sin duda también hace parte de la globalización– y su asociación con la calidad y la seguridad de los procesos han servido como un incentivo más para la MBE. El auge de la acreditación, la necesidad de certificar la calidad y la proliferación de auditores son fenómenos globales, no exclusivos de la salud (ni exclusivos de Colombia, como muchos colegas creen).

La MBE está celebrando, pues, sus bodas de plata. Colombia, particularmente a través de la Unidad de Epidemiología Clínica de la Universidad Javeriana, fue un adoptador temprano de sus enseñanzas. En este breve ensayo pretendo señalar, desde la perspectiva personal que me dan diez años de docencia de la MBE en varias universidades colombianas, los aciertos, los inconvenientes, y las posibles directrices futuras de esta manera de ejercer la medicina.

Los aciertos de la MBE

El primero de los pasos de quien aplica la MBE es hacer preguntas; es cuestionar y, sobre todo, es cuestionarse. Desde esa perspectiva la MBE nos invita a reconocer y a buscar activamente los límites de nuestra propia ignorancia y, en muchos casos, los límites mismos del conocimiento médico. Los médicos formados en el mundo de la MBE están más dispuestos a reconocer que la facultad de medicina no tiene como función sacar productos terminados; para los médicos de las nuevas generaciones la educación continuada es una condición inevitable del ejercicio médico.

Los conocimientos no sólo son relativos sino que son perecederos. De hecho, no hay verdades absolutas. Lo que es verdad hoy quizás deje de serlo en unos días. Ningún examen de laboratorio, ningún medicamento, ningún procedimiento es bueno o es malo; la efectividad (y, como veremos luego, el costo) son términos relativos que dependen del patrón de comparación; la efectividad cambia de acuerdo con cual haya sido el grupo control. Alrededor de todo estimado hay siempre un margen de incertidumbre, que normalmente se refleja en los intervalos de confianza, en la varianza, en el error y la desviación estándar.

Esta incertidumbre, esta relatividad temporal de la verdad, esta duda metódica sobre la sabiduría de los maestros o sobre la validez, ya no impercedera, de los conocimientos impresos en los textos es un “acierto” de la MBE para aquellos que comulgamos con los paradigmas cambiantes de la ciencia. Puede ser, claro, una fuente de ansiedad para los que buscan verdades dogmáticas.

Otro acierto de la MBE, cimentado en la bonanza informática, es la educación de los profesionales en el uso de bases de datos y los sistemas de información. De nada serviría generar en nuestros alumnos y colegas la duda, si no existieran herramientas de búsqueda que les permitieran encontrar respuestas. Y de un déficit permanente de

información médica pasamos en pocos años a una verdadera inundación de publicaciones y de información en internet.

La investigación clínica, y por ende el componente científico del quehacer médico, ha recibido un importante impulso a partir de la MBE. Los estudiantes y los profesionales que cuestionan, que aprenden a buscar la información y que entienden los vericuetos metodológicos que, finalmente, determinan la validez de un estudio, serán sujetos más proclives a la investigación. Ya no es esa investigación romántica de antaño, basada en el esfuerzo solitario de un científico con fobias sociales, sino esa que resulta de un trabajo interdisciplinario, de un reconocimiento pleno de las limitaciones de todo diseño de investigación. Esa que parte de un grupo de investigadores que pueda enfrentar sistemáticamente los múltiples vacíos que siempre seguirá teniendo el conocimiento.

Aunque siguen existiendo campos de la investigación abiertos tan sólo a grupos con recursos millonarios, han aumentado las oportunidades para los grupos menores, ya sea solos o en las alianzas que requieren los estudios multicéntricos. Aunque han sido muchos los progresos en muy diversos campos de la investigación en salud, es indudable que la investigación clínica, sustento básico de la MBE, ha sido una de las más favorecidas.

Durante siglos, el conocimiento científico estuvo concentrado en unos pocos lugares del mundo. Hoy, por lo menos, una de las grandes brechas del saber se ha acortado, la del acceso a la información científica. Un médico en Bolivia o en Burundi puede, a través de la red, tener acceso a información de la misma calidad que el colega bostoniano o londinense.

La MBE ha aportado herramientas cuantitativas para permitirle al médico defender opciones terapéuticas que los administradores del sistema rechazan. De hecho, se ha convertido no sólo en un lenguaje común para expresarse a través de las muchas especialidades médicas con los mismos RR, OR o NNT, sino que ha hecho asequible mucha de la jerga médica a la población general.

Los inconvenientes de la MBE

Las ciencias biológicas, y muy particularmente las ciencias humanas, son ciencias de la diversidad. Cada individuo –y por ende cada enfermedad– son únicos. La MBE parte de estudios clínicos, con muestras “representativas” cuyos resultados se promedian y se procesan estadísticamente para luego ser generalizados al “universo”, a la población a la cual se asume que aplican dichos resultados. Es válido decir que un tratamiento determinado que tenga un alto “grado de recomendación” tiene a su vez una alta probabilidad de ser efectivo en una población de pacientes con la condición del estudio. Mientras más se parezca ese paciente a los sujetos de la muestra, más alta será esa probabilidad. Bien se podría pensar en enfermedades más y enfermedades menos homogéneas. En estas últimas, la diversidad de respuestas va

a ser mucho mayor, y sus resultados menos generalizables. Las enfermedades con más dependencia cultural serán, por definición, más heterogéneas.

Otro inconveniente de la MBE es la concentración del conocimiento en unos pocos temas. Dado el carácter intrínsecamente cuantitativo de la MBE, las enfermedades con mejores niveles de evidencia son aquellas no sólo más comunes (aquellas que alcanzan con más facilidad los “tamaños de muestra” necesarios) sino aquellas con desenlaces más fácilmente cuantificables. La tensión arterial o los niveles de glicemia o de colesterol no sólo son cuantificables y asequibles a los métodos estadísticos, sino que sus consecuencias (infartos, trombosis, hospitalizaciones, muerte) son fáciles de medir y de comparar.

No ocurre lo mismo con las enfermedades infrecuentes, con las enfermedades de los pobres (para las cuales hay menos incentivos) o con las enfermedades cuya consecuencia directa sea la infelicidad, un desenlace cuya medición aún no hemos conseguido.

El mundo contemporáneo ha buscado resaltar las diferencias. La etnicidad, la música autóctona, las religiones, la riqueza y la diversidad culturales, los idiomas, dialectos y acentos que nos identifican han recibido todos un impulso inusitado en el mundo contemporáneo. La búsqueda de un lenguaje común no tuvo mucho arraigo en el mundo del nuevo milenio: no es sino ver el triste destino del esperanto, hoy una lengua olvidada. La MBE, sin embargo, ha ido en contravía con estos preceptos. Hace 30 años, una tercera parte de los artículos indexados en el *Índex Medicus* eran en idiomas diferentes al inglés; hoy el porcentaje de artículos en otras lenguas es inferior al 10%. Ese hecho no sólo demuestra el poder científico, económico y cultural estadounidense, sino que constituye una importante barrera para el acceso a la información por parte de los profesionales de la salud no angloparlantes. En Colombia, el desconocimiento del inglés es quizá la principal barrera de la MBE.

Si uno hace un recorrido por la base de datos de Medline o analiza la biblioteca Cochrane detecta varios patrones recurrentes en la distribución de la información. Las enfermedades de los ricos ocupan mucho más volumen que las de los pobres, las intervenciones farmacéuticas han sido mucho más estudiadas que las de la medicina casera, la salud comunitaria, las hierbas medicinales o las intervenciones sobre los estilos de vida. Ello se explica porque el direccionamiento de la investigación en salud ha estado, en gran medida, en manos del mercado, cuando no en manos políticas. No espere el lector encontrar la evidencia sobre la utilidad de la bufanda para evitar los resfriados, del bastón para evitar las caídas o de la oración para mejorar el pronóstico de las enfermedades crónicas.

Aunque David L. Sackett, quizás el máximo profeta de la MBE, siempre ha hablado de la importancia de incorporar las creencias de los pacientes en la toma de decisiones médicas, en la práctica ello no ha ocurrido. Los estudios clínicos aleatorios y controlados, el máximo pedestal de la

MBE, incorporan mecanismos como el enmascaramiento o cegamiento y el empleo de placebos para evitar que las convicciones del paciente (o del investigador) se confundan con los “verdaderos” efectos de la intervención en estudio.

Pero en el ejercicio real de la medicina, la del día a día, las convicciones realiza un papel primordial. Al excluirlas –por definición– del proceso investigativo estamos haciendo menos reales esos resultados. Es inusual que las guías de manejo basadas en evidencia incorporen las creencias mágicas, místicas y religiosas de los pacientes.

Aunque no es éste el lugar para extenderme en la importancia del pensamiento supersticioso en medicina, sí puedo afirmar que la MBE se ha equivocado al confrontar el pensamiento místico de los pacientes, que para este caso incluye desde la creencia en amuletos y horóscopos, pasando por los cristales y los aromas, hasta la fe en curas milagrosas, en vírgenes y en santos, o en la sanación con la imposición de las manos. En un futuro, estoy seguro se usará esa fuerza mística a favor de la medicina. Las ciencias de hoy no pretenden, como hace un siglo, dominar a la naturaleza sino convivir armónicamente con ella. Y el pensamiento místico hace parte de la naturaleza de nuestros pacientes.

Otra característica criticable de la MBE es la jerarquización que, para la búsqueda de los mejores niveles de evidencia, se establece en las metodologías de investigación. Por encima de la “opinión de experto” está ubicado el caso clínico, luego la serie de casos y, en la escala ascendente, el estudio de corte transversal, el de casos y controles, el de cohortes y, en la cúspide, el experimento clínico controlado.

Dos problemas se derivan de esta escala ascendente. El primero es que hay muchas preguntas de investigación que nunca podrán ser objeto de un experimento clínico, ya sea por razones prácticas o por razones éticas. Ni siquiera un estudio de cohortes. El segundo es que ese orden jerárquico niega la verdad histórica de la medicina, una ciencia que se ha hecho a partir de los casos clínicos individuales. Es así, con el estudio de casos individuales, como se aprende ahora y se ha aprendido siempre la medicina. Mientras la pedagogía moderna enfatiza la enseñanza a partir de casos, la MBE niega su validez y su trascendencia en la adquisición del conocimiento médico. El auge de la publicación de casos clínicos en la revistas internacionales indexadas en Medline, que en un decenio han pasado de 40.000 a 50.000 casos clínicos publicados por año, indica quizás la reacción tácita de la comunidad académica a la supuesta pérdida de valor de los casos clínicos.

Las tendencias

Es probable que el punto culminante de la MBE, por lo menos en los países que la adoptaron tempranamente, ya haya pasado. No, no se trata, creo yo, de que la MBE sea una moda que ya pasó. Se trata de una metodología que –se ha

visto— no es aplicable a todas las circunstancias del ejercicio médico. Como método, como herramienta, irá encontrando, al madurar, su propio nicho.

La libertad clínica, como se entendía en la primera mitad del siglo XX, no regresará. Por el contrario, los procedimientos, las técnicas, los esquemas de manejo serán cada vez no tanto más rígidos como más auditados y vigilados. La información y la retroalimentación irán ocurriendo cada vez más en “tiempo real”. El profesional que hoy propenda por la independencia y que rehúya al seguimiento de indicadores estará luchando contra la corriente; finalmente tendrá que ceder en esa lucha inútil en la que se han empeinado muchos médicos. Es sin duda lo más conveniente para el paciente, que es —a veces se nos olvida— la razón de ser de la medicina.

Son muchas las tendencias universales de la medicina contemporánea. Sus vínculos con la legislación, la administración, la economía y la política serán cada vez más fuertes. La incorporación de los costos de nuestro ejercicio, por ejemplo, serán cada vez un determinante más importante de nuestro ejercicio. La MBE ha abonado el terreno para el ingreso de la farmacoeconomía y los análisis económicos de las intervenciones en salud.

Michael Drummond, uno de los grandes nombres de la economía de la salud, dijo en 1987 que no era necesariamente antiético pensar en los costos en salud. Hoy, 20 años más tarde hay que reformular ese planteamiento. Propongo dos opciones: para los médicos recalcitrantes que se oponen, cada vez con menos argumentos, a la medicina gerenciada, hay que decirles “es necesariamente antiético **no** pensar en costos”, pero también es necesario que los administradores sepan que “es necesariamente antiético pensar **sólo** en costos”.

Los médicos, lo he dicho en varios escenarios, hemos estado defendiendo nuestra profesión con los argumentos equivocados. Hemos resaltado el legado histórico y ético que arranca en Hipócrates y que incluye grandes nombres como Galeno o Paracelso. Hemos invocado el sustento científico de nuestra profesión, o la capacidad que tenemos de modificar la calidad de vida y el bienestar de nuestros pacientes. Hoy debemos entender que nuestra importancia está en que somos los principales ordenadores del gasto en un sector de la economía que consume algo así como el 8% del producto interno bruto. Debemos reconocer (y defender) el impacto económico de nuestras decisiones clínicas. Sólo así lograremos rescatar el verdadero valor de nuestra profesión. Qué más evidencia necesitaremos para ello.

El papel de la experiencia clínica en el trípode de la medicina basada en evidencia

The role of clinical experience in the medicine based evidence tripod

ISRAEL MONTESDEOCA • CARACAS

Se define la medicina basada en evidencia (MBE) como la integración de tres componentes en un modelo orientado a la solución de los problemas de salud de los pacientes. Dichos componentes son iniciados en formas definitivas por la experticia del clínico (1er. componente) quien considera los valores del paciente (2o. componente) y por supuesto por la evidencia de una investigación (3er. componente).

La experticia del clínico con su habilidad puede identificar rápidamente en cada paciente la hipótesis diagnóstica, que puede ser seguida por una o varias preguntas, sin riesgos individuales de los pacientes.

Los valores del paciente tienen un significado especial ya que representan las preferencias, preocupaciones y expectativa que cada paciente posee con su encuentro con el clínico, quien se encarga de integrar esos valores a las decisiones en

beneficio del paciente, que se fortalece cuando se demuestra la mejor evidencia por la investigación y es cambiar o no lo conocido de cualquier componente del diagnóstico, tratamiento o pronóstico por algo nuevo, de esa manera se reúnen los tres elementos del modelo y se forma una alianza que optimiza las consecuencias y resultados clínicos y por consiguiente la calidad de vida.

El clínico puede hablar de “nuestros” pacientes, que no implica propiedad o control sobre ellos, sino que representa la responsabilidad que se toma para su cuidado médico y po-

Dr. Israel Montes de Oca: Profesor Titular Facultad de Medicina Central de Venezuela. Titular Jubilado Doctor en Ciencias Médicas. Gobernador de American College of Physicians. Caracas.

Correspondencia: e-mail: israelmontes@cantv.net

Recibido: 18/VII/07 Aceptado: 25/VII/07

ner en beneficios de ellos el nuevo o viejo conocimiento.

No obstante lo anterior, el mejor de los clínicos posee fortalezas y debilidades que serán analizadas en este resumen del tema.

En beneficio de los pacientes deben analizarse varios elementos por parte del clínico: habilidades clínicas en la entrevista y por la misma razón una historia clínica adecuadamente elaborada incluyendo examen físico, ya que representa el punto de partida de la aplicación del modelo; actualizar los conocimientos, mantener la humildad para corregir y reconocer los errores y sostener un entusiasmo en sus actuaciones para aplicar las nuevas ideas.

La frecuencia del error del experto hace que se desarrolle su interés hacia la MBE y evitar así también la disparidad en el diagnóstico, y por otra parte hacer un mejor juicio clínico y una actualización del tratamiento.

Existen múltiples estrategias para el trabajo del experto clínico como son:

1. Para evaluar la evidencia.
2. Obtener revisiones sistemáticas.
3. Rápida información.
4. Obtener estrategias efectivas de aprendizajes, para mejorar la labor de su práctica médica.

Y para abordarlas debe a su vez:

- a. Hacerse una o varias preguntas no contestadas
- b. Seguir la mejor evidencia que conteste las preguntas
- c. Hacer evaluación crítica de la evidencia
- d. Integrar la evidencia a la solución del problema del paciente.

El aprendizaje del experto le permite mejorar y evitar próximos errores; en muchas ocasiones hay limitaciones como son: falta adecuación a los tiempos, experiencia no sistematizada, desactualización, y tener solo recursos obsoletos o insuficientes.

Debemos considerar que la información proporcionada por la MBE tiene como resultado la toma de decisiones con prácticas de aproximaciones concretas y de aplicación diaria.

Ninguno de los componentes de la trilogía mencionada tiene minusvalía en MBE; pero el ejercicio del clínico se constituye en una verdadera manifestación de ciencia clínica.

Por maestría clínica se entiende también el dominio creciente del conocimiento que el clínico adquiere a través de la experiencia y que tiene su beneficio en el momento de tomar y hacer decisiones, que a veces son simples, como los problemas clínicos simples, pero en otras ocasiones requieren de un conocimiento avanzado. “La experticia se puede perfeccionar a través de la experiencia en conjunto con MBE, la que permite separarla del libro de receta y la pura aplicación de reglas y guías”.

Sin la maestría clínica, la experiencia externa (MBE) puede ser inapropiada y en oportunidades dañinas, y el clínico es el encargado por su análisis y evaluación evitar los aspectos iatrogénicos

La práctica de la MBE requiere conocer los cambios que puedan ocurrir por las intervenciones realizadas por lo clínicos y evitar que la MBE (evidencia externa) pueda contribuir a decisiones dañinas. Esto último constituye una de las mayores fortalezas del clínico en la aplicación del modelo.

La mayoría de las necesidades del clínico están representadas por su capacidad y destreza de adquirir la experiencia, para cubrir las respuestas clínicas a variadas preguntas; pero son también necesidades las informaciones actualizadas para los problemas tanto simples como complejos y demostrar y aumentar la capacidad resolutoria y de rendimiento.

Los beneficios aportados por la MBE no sólo están representados por un aumento de las habilidades clínicas, tanto en ciencias básicas y clínicas, sino que facilita también su aprendizaje para educación de pre y posgrado en caso de ser docente y el tutorado de problemas en investigación clínica. La MBE proporciona el lenguaje adecuado para nuevos conocimientos.

La habilidad clínica es incrementada por la revisión crítica de la evidencia. Un aspecto de sumo interés es el razonamiento clínico, la interiorización sistemática de la experiencia del clínico científico que desarrolla el respeto saludable de sus colegas y algunas de sus experiencias pueden ser transmitidas pero muy raramente aparecen en la literatura.

Otra limitación es el proceso de realizar inferencias del proceso humano alterado. Las predicciones, como se demuestra en forma frecuente, pueden ser desastrosas, lo que hace que la MBE puede evitarlas, pero con la consideración de que los estudios observacionales pueden no ser efectivos para ser aplicados a las decisiones y sobre todo si la evidencia es por otra parte bastante débil, siendo responsabilidad del experto con su sabiduría saberlo aplicar o no al problema individual.

La intuición y la experiencia clínica pueden ser piezas importantes, en los cuales se basa primariamente un diagnóstico diferencial y así evitar toda una serie de exámenes simultáneos a los cuales puede ser sometidos innecesariamente un paciente, al surgir preguntas y recurrir a la MBE, puede comprobar lo que se denominó por el clínico como hipótesis importante o diagnóstico de trabajo y así el experto puede actuar en dos formas: o por evaluación basado en la MBE o sólo autoritariamente resultado del orgullo y el prejuicio.

Se ha demostrado que la MBE cambia por lo menos 25% de los diagnósticos y puede añadir un 23%, y en cuanto aquellos pacientes que reciben tratamiento por conocimientos aportados por la evidencia tienen un mejor resultado comparados con aquellos más cercanos a la experiencia.

Para muchos clínicos que carecen de la habilidad de plantear preguntar sobre determinado problema, les es difícil o hacen grandes esfuerzos para lograrlo en forma académica y lógica y por otra parte también para mantenerse actualizados. Algunos estudios realizados al respecto, no más de 15% de los expertos clínicos intervienen a través del soporte de la

evidencia y de integrarla al cuidado del paciente. Por razones éticas, los clínicos necesitan realmente información.

La MBE por lo tanto, está al servicio en la formación permanente del clínico y es la máxima aproximación para utilización consciente, explícita y juiciosa de la mejor evidencia científica disponible.

Los resultados de la aplicación de la MBE no pueden ser subestimados por ninguno de sus tres elementos que van conjugados para proporcionar soluciones a los pacientes y satisfacciones científicas acompañadas siempre de la ética, el humanismo y la compasión características propias del clínico como científico y médico.

Hipertensión arterial vs. presión arterial alta

Un problema de la educación y práctica médica actual

Arterial hypertension versus high arterial pressure

A problem of education and of the present medical practice

HELÍ HERNÁNDEZ • CARTAGENA

Resumen

A partir del reconocimiento de la hipertensión arterial como la condición patológica más frecuente hoy en día, se describe el problema suscitado por el abuso de este diagnóstico por parte del personal médico, particularmente en los servicios de urgencias y se identifican las falencias en su desempeño, analizándolas a la luz del currículo médico clásico y de las estrategias de enseñanza-aprendizaje.

Introducción

La hipertensión arterial es sin duda alguna la condición patológica más frecuente en todo el mundo y también la más conocida por la población general; es además muy publicitada por los programas de promoción y prevención y su medición está al alcance de cualquier persona: por ello quizá se ha arraigado en la mentalidad de las gentes, como la causa inmediata de cualquier molestia que puedan padecer.

Esto no pasaría de ser una creencia popular, sin mayores repercusiones; sino fuera porque el personal de salud incluidos los médicos, la ha convertido en una “verdad”

Es así como estamos observando con gran inquietud cómo la hipertensión arterial es el diagnóstico más frecuente en todos los servicios de urgencias, con el agravante que consecuentemente se prescriben antihipertensivos, ante cualquier motivo de consulta.

Evidentemente existe una confusión entre la presión arterial como signo vital y la hipertensión arterial como una condición patológica.

Dada la trascendencia de esta confusión, en el desempeño del profesional de la medicina, abordaremos el problema desde la óptica de la formación médica.

El problema

Primer caso

Un hombre de 62 años se encontraba hablando por teléfono cuando súbitamente perdió el habla y la fuerza en el miembro superior derecho; fue auxiliado de inmediato por sus familiares y 10 minutos más tarde se había recuperado por completo. Sin embargo, ellos insistieron en llevarlo a la clínica y durante el camino volvió a presentar el mismo cuadro, pero al llegar a urgencias había vuelto a recuperarse.

Es hipertenso antiguo y toma captopril 50 mg dos veces al día. En urgencias su TA fue de 180/104 mmHg; por lo cual le diagnosticaron “crisis hipertensiva”; le ordenaron captopril sublingual (SL) y le dieron de alta con captopril 50 mg tres veces al día y ASA 100 mg/día

Comentario: el cuadro clínico sugiere una isquemia cerebral transitoria, que ha podido empeorar con la reducción brusca de la presión arterial. Además este paciente ameritaba una consulta urgente con el neurólogo.

Falencias: cognitiva y sicomotora.

Segundo caso

Un hombre de 49 años ingresa a urgencia por hematemesis abundante de media hora de evolución. Se trata de un comerciante, fumador que en los últimos días ha estado padeciendo de “acidez y ansiedad”. El examen muestra a un varón de tez blanca, pálido y sudoroso con TA: 180/110 mmHg y Fc 110 x'. Con el diagnóstico de “crisis hiper-

Dr. Helí Hernández Ayazo: Internista y Educador Médico, Profesor Titular de Medicina, Universidad de Cartagena, Doctor en Ciencias de la Educación. Cartagena
Correspondencia: helihernandez@costa.net.co
Recibido: 18/VII/07 Aceptado: 25/VII/07

tensiva” se le iba a iniciar infusión IV de nitroprusiato de sodio, cuando otro facultativo lo impidió. La hemoglobina era de 6 g/dL.

Comentario: respuesta presora a la pérdida aguda y severa de sangre.

Falencias: cognitiva.

Tercer caso

Una mujer de 63 años consultó a urgencias por sangrado rectal; allí le diagnosticaron hemorroides e hipertensión arterial por lo cual le practicaron un electrocardiograma; le ordenaron verapamilo 120 mg dos veces al día, ASA 100 mg/día; alprazolam 0.25 mg, lovastatina 20 mg y la enviaron a especialista.

Comentario: ¿y del sangrado qué?

Falencias: cognitiva y sicomotora.

Cuarto caso

Mujer de 53 años, remitida a urgencias por hipertensión resistente. Ella había consultado por cefalea hemisférica izquierda y dolor en el hombro ipsilateral.

Allí le encontraron la presión arterial alta por lo que le administraron medicación SL. Esto le ha sucedido en varias ocasiones a pesar de que toma su medicación: captopril 25 mg al día y los médicos se la han venido aumentando a 50 mg tres veces al día.

Ella ha observado que cada vez que sufre un episodio de migraña, la cual padece desde joven, se le sube la presión arterial.

Comentario: ¡la paciente sabe más que el médico!

Falencias: cognitiva y sicomotora.

Quinto caso

Un vendedor de lotería va deambulando en inmediaciones de una clínica, cuando súbitamente cae al suelo y pide ayuda, ya que no puede erguirse. Es auxiliado por transeúntes, a quienes les manifiesta que no puede sostenerse en pie, por lo cual lo llevan cargado a la urgencia de la mencionada clínica.

El paciente es un varón de 62 años, que dice ser una persona sana, hasta ese momento; niega antecedentes patológicos.

El examen reveló una persona delgada, consciente, que no aparentaba enfermedad; con TA 160/108 mmHg, Fr 22x', Fc 88x'. El tórax y abdomen estaban normales.

Con diagnóstico de “crisis hipertensiva” recibió una ampolla de furosemida IV y se remitió a un centro de III nivel, donde después de varios esfuerzos farmacológicos lograron “bajar” la TA a 150/90 mmHg. Fue dado de alta, con instrucciones de ir a consulta externa.

Comentario: el paciente tenía un nivel sensitivomotor alto, que correspondía a un síndrome de compresión medular secundario a metástasis en columna de un carcinoma de próstata. No hubo examen físico

Falencias: cognitiva y sicomotora.

Sexto caso

Varón de 47 años que acude a urgencias por punzadas en el pecho, sudoración y temblor de extremidades. Le diagnostican HTA, con TA 150/90 mmHg; pero antes de recibir antihipertensivo sublingual, otro médico interviene, se hace cargo del paciente y diez minutos más tarde la TA es de 110/80 mmHg. El paciente refiere múltiples dificultades económicas.

Diagnóstico final: ansiedad.

Comentario: al fin un médico conversa con el paciente.

Falencias: ninguna.

Además de las falencias más que evidentes, en los dominios cognitivo y sicomotor, sin duda falla también la esfera afectiva; no se percibe mayor interés por resolver el problema o los problemas del paciente que consulta

Conceptos básicos

La integridad estructural y el funcionamiento del organismo, depende básicamente del aporte adecuado y constante, de oxígeno y nutrientes a los tejidos; –la sangre es el medio transportador– y esto se logra por la función circulatoria, papel del aparato circulatorio.

El corazón es la bomba que impulsa la sangre a través de los vasos sanguíneos, a todos los tejidos y para ello convierte su energía química en mecánica, que es la fuerza impulsora de la sangre, en el interior de los vasos sanguíneos: esta es la presión arterial.

Ahora bien desde el punto de vista físico la noción de fuerza impulsora supone una resistencia natural al flujo sanguíneo que está dada por el vaso en sí mismo –rigidez o elasticidad y diámetro principalmente– que se expresa como $TA = GC \times RP$. Donde la presión arterial (TA) es directamente proporcional a la fuerza del corazón (GC) o volumen de sangre expulsado en un minuto, por la resistencia vascular o RP.

Como se comprende fácilmente, la necesidad de oxígeno y/o nutrientes, constituye la demanda a atender por el aparato circulatorio y ello será el principal factor determinante de la fuerza impulsora de la sangre o presión arterial. Esto implica un estado dinámico, en permanente variación; en otras palabras: la fuerza impulsora de la sangre o presión arterial es una magnitud permanentemente cambiante.

¿Cómo se entera el aparato circulatorio de las necesidades de oxígeno y nutrientes de un tejido u órgano en particular? Y ¿cómo hace para atender esa demanda puntual?

¡Fácilmente! Por medio de varios sistemas complejos e interrelacionados que en aras de la brevedad podemos agrupar en tres categorías:

Una primera, de respuesta o ajuste instantáneo, en los cuales la variación de la presión arterial se sucede en segundos y que está representado por el endotelio vascular y el sistema nervioso

Una segunda, de respuesta en minutos y horas, como por ejemplo la debida al sistema renina-angiotensina (SRA) y otras sustancias vasoactivas

Y una tercera, de acción a largo plazo, como lo es el riñón a través de sus varios mecanismos de control de la volemia.

El aparato circulatorio maneja, entonces, una presión arterial dentro de unos límites relacionados con características del individuo tales como: edad, sexo, peso corporal, raza, entre otras y en consonancia con las variaciones neurohormonales, propias de los ritmos biológicos y de las actividades del individuo.

De manera que la presión arterial del individuo que está caminando, será diferente cuando se siente, cuando lea, corra o duerma, por ejemplo. También será diferente en el individuo enfermo. Cuando esa misma persona presenta una presión arterial que supera esos límites, en respuesta a alguna demanda extrema y no retorna a su valor de base, cuando aquélla cese, estamos ante una presión arterial alta. Este es el signo vital.

Mas si esta elevación se va haciendo permanente en el tiempo, es decir, si el individuo cualquiera que sea el momento, tiene un valor elevado de su presión arterial hablamos de hipertensión arterial y esto supone entonces un estado anormal, debido a algún trastorno de los sistemas reguladores.

El concepto de hipertensión

Ahora bien, los estudios epidemiológicos de las mencionadas características, en la población general, han permitido establecer un límite de normalidad que actualmente y según The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure es de 120/80 mmHg, por encima de este valor y hasta 139/89 mmHg hablamos de prehipertensión y a partir de 140/90 mmHg de hipertensión arterial.

Pero la hipertensión no es sólo cifras, tiene una expresión anatómica, tangible. En la pared vascular hay un engrosamiento y progresivo endurecimiento de la media: arterioesclerosis que corresponde a una respuesta adaptativa ante el incremento de la fuerza de bombeo cardiaco. Con el tiempo estos cambios junto con los del miocardio conformarán lo que hoy conocemos como el remodelado cardiovascular.

Determinar el origen de este problema no es tema de este artículo, por ahora lo importante es saber que la hipertensión es una enfermedad vascular y de carácter progresivo, que termina en una necrosis fibrinoide y una esclerosis de los vasos afectados.

A medida que este deterioro vascular avanza, se compromete la vitalidad y la función de los tejidos por ellos irrigados y por ende la de los órganos que constituyen.

La hipertensión es silenciosa clínicamente hablando; se pone de manifiesto por la determinación de sus valores, a nivel de la arteria humeral, según método y técnica ya

establecido; por ello es tan importante su medición en cualquier consulta.

Acerca de las falencias

¿Qué significan estas falencias?

Veamos en primer lugar lo concerniente al dominio cognitivo: nuestros médicos no saben obtener la información necesaria acerca del problema del paciente; es decir, no saben interrogar. La información que obtienen es poca, fragmentaria y no la saben usar; esto es, no saben analizar, interpretar la información obtenida, aunque ella sea suficiente y apropiada.

Tampoco se evidencia la existencia de un cuerpo de conocimiento científico previo; es decir, no parece existir memoria útil acerca del espectro de patologías más frecuentes. Pareciera que la única patología que aprendieron fue la hipertensión arterial. Tampoco conocen la fisiología normal del individuo.

Las falencias en el campo sicomotor corresponden a las fallas recurrentes en la práctica del examen clínico; nuestros médicos no saben hacer un buen examen físico!

Y evidentemente no manifiestan inquietud o preocupación alguna acerca de la suerte del paciente o de su propio desempeño. Indicios de una débil vocación profesional o de una ausencia de formación ética.

Ya estas falencias habían sido identificadas en el estudio sobre recursos humanos de salud, realizado por el ministerio de Salud, hace seis años.

¿Cómo entender esto?

Desde el punto de vista de la formación médica, es necesario reconocer que el currículo clásico, basado en las patologías menos frecuentes y desarrollado por especialistas en el hospital, ha caducado.

Hoy en día, cuando el concepto de salud abarca bienestar síquico, físico y social, muchas quejas de los pacientes corresponden a la expresión somática de alteración en las otras esferas y su identificación demanda una comunicación efectiva con el paciente y un acercamiento a su cotidianidad; por supuesto estas experiencias de aprendizaje sólo ocurren en el nivel básico de atención, donde las personas acuden ante cualquier problema. Y es precisamente allí donde los estudiantes deben realizar sus rotaciones de medicina clínica.

Esto desde luego significa un giro de 180° en la concepción del currículo para el médico general y supone una apertura del profesorado especializado hacia la participación activa en la docencia de los médicos generales del primer nivel, toda vez que son ellos los mejor posicionados en la pirámide asistencial y –si son idóneos– los más indicados para enseñar la medicina básica o de atención primaria.

Por otra parte, el proceso de enseñanza-aprendizaje debe plantearse con base en experiencias reales y en tiempo real; la atención de consulta en el nivel básico constituye una experiencia de aprendizaje única, amplia y variada dentro de

la problemática más frecuente en el medio, que debidamente programada, con pocos estudiantes y con médicos previamente capacitados le permitirán al estudiante construir su marco epidemiológico y adquirir las destrezas necesarias para interpretar los problemas de los pacientes y plantear de manera lógica sus posibles soluciones.

Permite además poner a prueba su vocación y lo sensibiliza frente a las necesidades de la población más enferma.

Conclusiones

En la práctica

Cuando se examina un paciente, el valor de su presión arterial debe ser analizado en su contexto como signo vital; además debemos tener siempre presente que la elevación de la presión arterial responde a algún otro problema y que ella *per se* no ocasiona síntomas ni signos.

En la formación

Urge un replanteamiento del currículo de las estrategias y de los escenarios si queremos formar médicos capaces de

articular y contextualizar la información, para construir un pensamiento global y complejo.

Bibliografía

1. **Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL.** The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *JAMA* 2003; **289**: 2560-71.
2. **Rozo R.** Sociedad Colombiana de Cardiología. *Cardiología*. 1ª ed. Bogotá, Colombia; 2002.
3. **Society of actuaries.** Blood pressure study and association of Life insurance medical directors; reports: 1925, 1939, and 1940.
4. **Kannel WB, Gordon T.** An epidemiological investigation of cardiovascular diseases. *Framingham Heart Study, NHLBI* (en línea) 1970. Disponible en: <http://www.nhlbi.nih.gov>
5. **Stamler J, Wentworth DN, Neaton JD.** MRFIT. Paper presented at Xth World Congress of cardiology. Washington DC; 1986.
6. **Frohlich ED.** Current clinical pathophysiologic considerations in essential hypertension. *Med Clin North Am* 1997; **81**: 1113-29.
7. **Frohlich E.** Essential Hypertension. *Med Clin North Am* 1997; **81**: 1273-87.
8. **Ruiz F, Ayala U, Moore F, Camacho S, Piña M, Lara E, et al.** Los recursos humanos de salud en Colombia: balance, competencias y prospectiva. Bogotá: Ediciones CEJA; 2001.
9. **Morin E.** La mente bien ordenada. Los tres mundos. 1ª ed. Barcelona: Editorial Seix Barral; 2000.