

Apuntes de la literatura biomédica

Trandolapril en disfunción ventricular postinfarto

Los efectos de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (inhibidores ECA) en pacientes que han sufrido infarto agudo del miocardio han merecido múltiples estudios; unos de comienzo precoz y a corto plazo, han mostrado beneficios moderados, otros de inicio tardío y a largo término en pacientes con disfunción ventricular o signos clínicos de falla cardíaca, han exhibido mejores resultados. Dadas estas diferencias en los beneficios, las preguntas a responder en este momento son la oportunidad, la duración y la selección de los pacientes. El presente estudio doble ciego, aleatorizado, con placebo y controlado, se realizó en 27 centros de Dinamarca. Comprendió 6.676 pacientes con 7.001 infartos, diagnosticados por dolor precordial, ECG con cambios sugestivos de infarto o isquemia y enzimas cardíacas que, como mínimo, duplicaran el valor normal establecido para este laboratorio. De ellos ingresaron al estudio 1.749 que presentaban disfunción ventricular izquierda definida como una fracción de eyección igual o inferior a 35%. Al azar se asignaron 876 pacientes para el trandolapril y 873 para el placebo; la intervención se efectuó entre el tercero y el séptimo día postinfarto, suministrando 1 mg del medicamento o el placebo al día, dosis que fue doblada dos días más tarde y a la cuarta semana, llegando a una dosis máxima de cuatro mg/día; en caso de intolerancia se persistió con la dosis anterior. Los controles clínicos se efectuaron al mes, a los tres meses y después trimestralmente; los con-

troles ecocardiográficos se practicaron a los tres, seis y doce meses; la supervisión planeada inicialmente para doce meses se prolongó a 24 al conocerse el resultado de otro estudio.

Durante el tiempo de estudio de 304 pacientes (34,7%) del grupo del trandolapril fallecieron, contra 369 (42,3%) del grupo placebo ($P=0.0001$), lo que significa un riesgo relativo de 0,78. El trandolapril también redujo el riesgo de muerte por causas cardiovasculares y la muerte súbita y además la progresión a falla cardíaca fue inferior ($P=0.003$). Sin embargo, la recurrencia del infarto, fatal o no, persistió sin cambios importantes.

- Kober I - Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bager H, Eliassen P, Lyngborg K, Videbaek J, Cole D, Auclert L, Pauly N, Aliot E, Persson S, Camm J. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 333: 1670-1676.

Medicamentos y riesgo de Stevens Johnson

La necrosis epidérmica produce erosiones de las mucosas, pérdida extensa de epidermis y síntomas constitucionales severos a través de un mecanismo fisiopatológico no establecido. Cuando la pérdida cutánea es extensa y el pronóstico sombrío (mortalidad de 30 a 40%) se conoce como necrosis epidérmica tóxica y las formas moderadas como síndrome de Stevens-Johnson; la primera casi siempre se relaciona con medicamentos, la segunda con infección, medicamentos o su asociación. La incidencia de la necrosis epidérmica tóxica se estima en 0,4 a 1,2 casos por millón de personas por año y la del Stevens-Johnson en

uno a seis casos. Si bien se habla de la relación de estas patologías y los medicamentos, nunca se ha establecido el riesgo relativo del empleo de medicamentos específicos. El presente estudio de casos y controles trata de establecer ese riesgo. Es un estudio cooperativo entre Francia, Alemania, Italia y Portugal que analiza la relación entre medicamentos usados antes de la enfermedad en 245 casos de hospitalización por las entidades antes nombradas y los comparan con 1.147 pacientes ingresados por otras causas. El riesgo relativo mayor lo tienen el trimetoprim-sulfa y otras sulfamidas, seguidos por la cloromezanona, las aminopenicilinas, las quinolonas y las cefalosporinas en cuanto a medicamentos de períodos cortos de utilización. Merece referencia específica el acetaminofen, pues su riesgo relativo fue mucho más bajo en Francia que en los otros países. En lo atinente a medicamentos de uso crónico el incremento del riesgo está confinado casi exclusivamente a los dos primeros meses de tratamiento, el orden de mayor a menor en este caso fue: carbamazepina, fenobarbital, fenitoínas, ácido valproico, AINES, allopurinol y glucocorticoides. Para otros medicamentos muy utilizados como las tiazidas y los hipoglicemiantes orales se puede decir que no hay riesgo. En definitiva se puede afirmar que si bien es cierto que existe un mayor riesgo de necrosis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson con el uso de sulfamidas, anticonvulsivantes, AINES, allopurinol, cloromezanona y corticoides, en ninguna de ellas este riesgo excede cinco casos por millón de usuarios por semana.

- Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, Rzany B, Stern R, Anderson R, Auquier A, Bastuji-Garin S, Correia O, Locati F, Mockenhaupt M, Paoletti C, Shapiro S, Shear W, Schopf E, Kaufman D. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1600-1607.

Tuberculosis multirresistente

La tuberculosis (TBC) multirresistente se considera una verdadera emergencia y como tal ha sido estudiada en Nueva York y en otros estados. Casi todos estos estudios involucran pacientes VIH positivos y en general muestran bajos porcentajes de respuesta terapéutica y alta mortalidad. El presente trabajo se realizó con pacientes VIH negativos, teniendo en cuenta que un informe anterior daba cuenta de 56% de respuesta a la terapéutica y 22% de mortalidad. En siete hospitales de Nueva York, cinco privados y dos estatales, se tomaron los casos de TBC multirresistente, definida como resistencia mínimo a la isoniazida y a la rifampicina, con pruebas serológicas para VIH negativas. Se midieron los tiempos entre el diagnóstico y la iniciación del tratamiento y entre este último y el viraje a negativo del cultivo. La respuesta y la terapéutica fue evaluada bajo criterios clínicos y microbiológicos. En total fueron 26 pacientes pero la información sobre los aspectos demográficos, factores de riesgo, verificación y extensión de la TBC y la respuesta al tratamiento, así como la toxicidad, se logró en 25. Llama la atención que en 17 de ellos (68%) fue posible establecer claros factores de riesgo para TBC resistente; en ocho, tratamientos previos inadecuados y en nueve,

contacto con pacientes con este tipo de TBC, de estos últimos, ocho eran trabajadores de la salud que habían manejado intrahospitalariamente pacientes resistentes: cinco médicos, dos enfermeras y un administrador hospitalario. Veinticuatro pacientes (96%) tuvieron respuesta clínica, de ellos 17 mostraron cambios microbiológicos. El tiempo medio entre el diagnóstico y el comienzo del tratamiento adecuado fue de 44 días y entre éste y la obtención de cultivo negativo de 69 días. Se presentó toxicidad en cuatro pacientes 17%, obligando a la modificación del tratamiento con paso a drogas de segunda línea. Los pacientes tratados adecuadamente y que respondieron fueron seguidos, en promedio, durante 91 semanas. Contrario a lo previsto por informes anteriores, los pacientes VIH negativos con TBC multirresistente responden, tanto clínica como bacteriológicamente, a un tratamiento apropiado.

- Telzak EE, Sepkowitz K, Alpert P, Mannheimer S, Meard F, El-sadr W, Blum S, Gagliardi A, Salomon W, Turett G. Multidrug-resistant tuberculosis in patients without HIV infection. *N Engl J Med* 1995; 333:907-11.

Anticuerpos antifosfolípidos y daño del Sistema Nervioso Central en pacientes lúpicos

Es bien conocida la gran variedad de manifestaciones clínicas producidas por el lupus eritematoso sistémico en el sistema nervioso central (SNC), variedad que también afecta los informes de frecuencia de estas manifestaciones, desde 17 hasta 70%. Es bien posible que esta

variación sea motivada por la carencia de métodos uniformes para definir muchas de estas entidades neurológicas o psiquiátricas. También se afirma que el compromiso del SNC depende de la actividad lúpica, concepto que en realidad no está establecido con certeza. La asociación entre anticuerpos antifosfolípidos (aAF) y enfermedad del SNC en LES, está confirmada y el mecanismo parece ser la trombosis producida por los ya citados anticuerpos. El presente estudio trata de establecer la prevalencia de manifestaciones del SNC en una cohorte de pacientes lúpicos atendidos en una clínica especializada y a su vez establecer si estas manifestaciones se correlacionan con la actividad del lupus y con la presencia de aAF. En 340 pacientes con LES se encontraron 96 con francas manifestaciones del SNC no atribuibles a causa distinta. Como grupo control ingresaron al estudio 100 pacientes con LES pero sin lesiones neurológicas. De los 96 pacientes, 56 tenían isquemia transitoria o ACV, 24 epilepsia y 12 alteraciones psiquiátricas, los otros cuatro no llenaron los requisitos de LES; de estos pacientes 53 (55%) tenían positivos los aAF, mientras que en el grupo control sólo 20% ($P < 0.001$) tenía aAF positivos. Con bases clínicas y paraclínicas se demostró actividad en 44% de los casos neurológicos, el otro 56% era inactivo y demostró una asociación fuerte con la presencia de aAF ($P = 0.001$). A 53 pacientes se les realizó resonancia magnética de SNC, 33 de ellos tenían lesiones de tipo vasculítico y a su vez 79% eran positivos para aAF mientras sólo 40% de los 20 casos de resonancia

normal, lo eran ($p < 0.01$). Todo esto demuestra que las manifestaciones de compromiso del SNC en el LES están estrechamente ligadas a la presencia de aAf y que en, aproximadamente la mitad de los casos, estas manifestaciones son independientes de otras evidencias de actividad lúpica, simultáneamente las anomalías de la resonancia magnética guardan relación similar con la positividad de los anticuerpos.

- Toubi E, Khamashta MA, Panarra A, Hughes GRV. Association of antiphospholipid antibodies with central nervous system disease in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1995; 99: 397-410

Miocarditis y cardiomiopatía dilatada idiopática

En los Estados Unidos más de tres millones de personas sufren de insuficiencia cardíaca; anualmente se diagnostican 750.000 casos nuevos y mueren 250.000 por la misma causa. Si se mira desde la perspectiva económica el impacto es gigantesco: 38 billones de dólares gastados en 1991, es decir, el 5,4% de la inversión federal para la salud, sin calcular los verdaderos costos que generan la discapacidad y la pérdida de la productividad. A la cardiopatía dilatada idiopática (CDI), definida como dilatación ventricular y disfunción sistólica sin enfermedad coronaria, valvular o congénita del corazón, le corresponde 25% de estos casos. La relación entre sucesos o agentes promotores y CDI se están empezando a entender y se sospecha la presencia de miocarditis activa como precursora de ella, entendiendo la miocarditis como un

proceso inflamatorio lesivo pero no isquémico. Una vez iniciado el proceso patológico el tratamiento es paliativo y bien poco se puede hacer para alterar su curso natural. Hay distintos niveles de compromiso desde la forma autolimitada hasta la severa con arritmias, falla y muerte. Son muy variados los agentes que se han involucrado con la miocarditis y las manifestaciones clínicas dependen de la interacción entre los factores promotores y la respuesta del huésped. El desarrollo reciente de un modelo experimental murino y el uso cada vez más extendido de la biopsia endomiocárdica han facilitado la comprensión de los mecanismos inflamatorios y sus secuelas. El tratamiento está orientado al control de los síntomas mediante regímenes médicos convencionales para insuficiencia cardíaca; la inmunosupresión se reserva para los casos comprobados por biopsia y cuando hay fracaso del manejo médico. Cuando el deterioro ventricular progresa, obliga a su apoyo y entra en consideración inminente el trasplante cardíaco.

- Brown CA, O'Connell JB. Myocarditis and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Med* 1995; 99: 309-314.

Sangre oculta fecal en cáncer colorrectal

En los Estados Unidos el cáncer colorrectal afecta tanto a hombres como a mujeres y ocupa el segundo lugar en la lista de las neoplasias más frecuentes. Indudablemente es una entidad de claro predominio en los países desarrollados, aunque no exclusiva de ellos, por lo tanto es razonable espe-

rar un aumento de su incidencia mundial en la medida en que las naciones se desarrollen y alcancen más altos niveles de vida. Sin intervención alguna, en la actualidad, la posibilidad para un individuo de 50 años de edad de padecer un cáncer colorrectal es de 530 en 10.000 y de morir por esta causa de 250. Mucho se ha aprendido acerca de la historia natural y la patogenia de este cáncer, sin embargo, son bien pocos los logros en el tratamiento inicial, casi limitado a la cirugía. Reconociendo los grandes progresos en las técnicas quirúrgicas, no es posible olvidar que el pronóstico depende, casi exclusivamente, de la etapa de la enfermedad en el momento del diagnóstico; el porcentaje de curación con tratamiento apropiado en una lesión temprana es de 80%, en una más avanzada es difícilmente 40%. Entonces es pertinente pensar que ante la dificultad de desarrollar métodos terapéuticos más efectivos, los esfuerzos deben encaminarse al diagnóstico precoz. Este artículo es una revisión crítica de la literatura médica de los últimos 10 años respecto a la investigación pruebas de sangre oculta en materia fecal como tamizaje para el diagnóstico temprano de los pólipos y del cáncer colorrectal. La información es abundante y aunque en general se reconoce la capacidad predictiva, los diferentes estudios muestran una muy variada sensibilidad, con tendencia a baja en los más recientes; sin embargo hay trabajos que hacen énfasis en que su empleo permitió el descubrimiento temprano de un buen número de casos de pólipos y cáncer colorrectal. Los métodos

diagnósticos de tamizaje para estas entidades son imperfectos, acarreando ascenso de la relación costo-efectividad, por lo tanto la investigación de sangre oculta puede ser un intento váli-

do para disminuir la mortalidad por cáncer colorrectal.

- **Van Dam J, Bond J, Sivak MV.** Fecal occult blood screening for colorectal cancer. *Arch Intern Med* 1995; **155**: 2389-2402

Jairo Gómez

Dr. Jairo Gómez: Profesor Asistente, Departamento de Medicina Interna. Unidad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia. Santa Fe de Bogotá.