

## Apuntes de la literatura biomédica

### Meningitis aguda

En 1925 se describió la meningitis aséptica bajo los siguientes criterios diagnósticos: presentación aguda, pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo (LCR), ausencia de bacterias, falta de signos de focalización en el sistema nervioso central (SNC), ausencia de enfermedad sistémica y curso benigno. Posteriormente se identificaron los agentes virales causales y algunos trabajos de corte epidemiológico describieron el espectro de la entidad; infortunadamente estos estudios no contemplan los pacientes ambulatorios, ni analizan las decisiones diagnósticas y terapéuticas. Con base en las historias clínicas de los pacientes atendidos entre julio de 1989 y junio del 1991 en Yale-New Haven Hospital, se eligieron 401 casos posibles de meningitis aséptica, de los cuales sólo 171 fueron incluidos en el estudio. Se tuvo en cuenta la información pertinente a aspectos sociodemográficos, inmunocompetencia, exposición, enfermedades concomitantes, síntomas presentados, hallazgos físicos y datos de laboratorio. En cuanto a las decisiones se analizaron aquellas referentes a hospitalización, tratamiento empírico con antimicrobianos y estudios no invasivos como tomografía y resonancia magnética. Los resultados son interesantes; 48% de los casos no se presentaron en verano, en 20% se encontró una enfermedad concomitante y en 15% se documentó inmunocompromiso. Los hallazgos clínicos fueron muy variados, pero la fiebre y la rigidez nuchal predominaron. La gran mayoría de estos pacientes (70%) tuvieron una estancia promedio de cuatro días, en 49% se practi-

caron estudios no invasivos del SNC y en 52% se aplicó un tratamiento antibiótico empírico. Sólo en 23% de los casos se comprobó una causa, como sífilis o enfermedad de Lyme. En conclusión, los autores plantean que, dado que la meningitis aguda con Gram o cultivo negativos es un problema frecuente en los servicios de urgencias, es necesario por una parte introducir nuevas pruebas diagnósticas como la reacción en cadena de la polimerasa o la medición de citoquinas y por otra, crear una nueva taxonomía que incluya cambios en la denominación de la entidad; un nombre como el de "meningitis de origen desconocido" estaría más cercano a la realidad. Además, si se tienen en cuenta los costos por hospitalización injustificada, por estudios de imagenología innecesarios y por tratamientos antibióticos inútiles, es evidente la necesidad de crear pautas clínicas que faciliten la toma de decisiones.

- Elmore JG, Horwitz RI, Quagliarello VJ. Acute meningitis with a negative Gram's stain: clinical and management outcomes in 171 episodes. *Am J Med* 1996; 100: 78-84.

### Heparina de bajo peso molecular en trombosis venosa

Tradicionalmente la trombosis venosa profunda se ha tratado intrahospitalariamente con heparina en infusión continua por un período de cinco a siete días; la dosis y la respuesta varían de un paciente a otro, por lo cual es necesario el control estrecho del tiempo parcial de tromboplastina (TPT). Las llamadas heparinas de bajo peso molecular se obtienen por la depolimerización de la heparina

convencional, y al parecer se han mostrado efectivas y seguras en la prevención del tromboembolismo en pacientes de alto riesgo, así como en el tratamiento de la trombosis venosa profunda proximal. Estas nuevas heparinas tienen un efecto anticoagulante más predecible que las anteriores, una vida media plasmática mayor y una buena biodisponibilidad cuando se aplican por vía subcutánea; estas características permitieron realizar el presente estudio, comparando la heparina administrada por infusión intravenosa (dosis ajustada según TPT) con la heparina de bajo peso molecular administrada por vía subcutánea (con dosis ajustada según el peso del paciente y sin control de laboratorio). El requisito para ingresar al estudio era presentar trombosis venosa profunda proximal aguda. En un período de tres años se reunieron 2.230 posibles casos, de los cuales se excluyeron 1.491 por múltiples razones: dificultad para el tratamiento ambulatorio, enfermedades asociadas, tromboembolismo pulmonar concurrente, etc. De los restantes 739 pacientes, 500 aceptaron la invitación a participar en la investigación. Aleatoriamente 247 se asignaron al grupo de heparina de bajo peso molecular y 253 a la convencional. El tiempo promedio de tratamiento para el primer grupo fue de 5, 8 días y para el segundo de 5,5. Ciento veinte pacientes que recibieron heparina de bajo peso molecular fueron tratados ambulatoriamente. De los 247 pacientes tratados con la nueva heparina, 13 (5,3%) padecieron tromboembolismo recurrente en comparación con 17 (6, 7%) en el otro grupo. Cinco individuos presentaron

una hemorragia mayor en el primer grupo, frente a tres en el segundo; la estancia hospitalaria fue de 1,1 días versus 6,5. A esto hay que agregar que 120 pacientes del primer grupo no fueron hospitalizados.

Los autores concluyen que la heparina de bajo peso molecular es un medicamento efectivo y seguro para el tratamiento ambulatorio de los pacientes con trombosis venosa profunda proximal.

- Levine M, Gent M, Hirsh J, Leclerc J, Anderson D, Weitz J, Ginsberg J, Turpie A, Demers C, Kovacs M, Geers W, Kassis J, Desjardins L, Cusson J, Cruickshank M, Powers P, Brien W, Haley S, Willan A. A comparison of low-molecular-weight heparine administered primarily at home with unfractionated heparine administered primarily at home with unfractionated heparine administered in the hospital for proximal dee-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 677-681.

### Encefalopatía séptica

La sepsis es una enfermedad infrecuentemente mortal. La encefalopatía que la acompaña se presenta entre 9 y 71% de los casos incrementando las cifras de mortalidad; no ha sido posible definir si este aumento es causado por la encefalopatía o si ésta es, simplemente, un parámetro de severidad de la sepsis. Durante el proceso séptico se activan muchos mediadores que llevan a la disfunción orgánica, incluyendo la del cerebro. Se han sugerido múltiples causas: invasión bacteriana del sistema nervioso central (SNC), efectos de la endotoxina, alteraciones de la perfusión cerebral, cambio de los aminoácidos plasmáticos o cerebrales, modificaciones del metabolismo cerebral, desajustes del metabolismo sistémico, citoquinas, falla multisistémica o incluso iatrogenia. El presente

estudio trata de correlacionar la encefalopatía séptica con la sepsis por Gram negativos y con la mortalidad, así como de establecer si existen alteraciones metabólicas, simples o combinadas, que causen la encefalopatía. De 91 pacientes estudiados durante 22 meses, se incluyeron 50 con el diagnóstico de sepsis severa, según criterios clínicos y de laboratorio: temperatura, función cardíaca, función respiratoria, hipotensión e hipoperfusión sistémica. Se practicaron múltiples pruebas para el estudio de la disfunción metabólica y la falla orgánica; la encefalopatía se valoró mediante tres métodos y se analizaron la bacteremia por Gram negativos, la infección y la mortalidad.

La encefalopatía se correlacionó con una mayor mortalidad cuando se aplicó la escala de Glasgow: 15 puntos, 16% de mortalidad; 13 a 14 puntos, 20%; 9 a 12 puntos, 50% y 3 a 8 puntos, 63% ( $P=0,05$ ). La bacteremia también se asoció al compromiso del SNC; se documentó en 13% de los pacientes con sepsis sin encefalopatía, versus 54% con ambas condiciones ( $P=0,001$ ); igualmente estos pacientes presentaron elevación de la úrea, nitrógeno y bilirrubinas en el plasma, concomitantemente con el aumento de los puntajes en la escala Apache II y el ascenso en la incidencia de falla renal. Los autores concluyen que la encefalopatía séptica se relaciona estrechamente con la mortalidad, la bacteremia y la disfunción hepática y renal. Además, la escala de Glasgow es un instrumento útil para la caracterización de la encefalopatía, pero pueden surgir diferencias dependiendo

de los criterios que se usen para clasificarla.

- Eidelman LA, Putterman D, Putterman C, Sprung CL. The spectrum of septic encephalopathy. *JAMA* 1996; 275:470-473.

### Falla cardíaca congestiva con función ventricular normal

No es infrecuente que en el ejercicio médico la falla cardíaca congestiva se presente con función ventricular izquierda normal. No hay signos o síntomas específicos que la diferencien de la falla con disfunción ventricular izquierda, lo que resalta la necesidad de evaluar, en forma rutinaria, la función ventricular tanto izquierda como derecha en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. Son variadas las explicaciones, incluyendo las no cardíacas, que tratan de aproximarse al origen del síndrome: alteraciones anatómicas que dificultan el llenado ventricular o cambios en la elasticidad de la fibra miocárdica con alteración de la relajación ventricular. Sin duda hay varios factores que solos o asociados se presentan con frecuencia en los pacientes comprometidos: edad avanzada, hipertensión arterial, enfermedad coronaria, etc. El ecocardiograma se ha convertido en la imagen diagnóstica más eficiente, porque permite valorar la función sistólica ventricular izquierda, los cambios de espesor de la pared ventricular y las alteraciones valvulares, ventriculares derechas y pericárdicas. Con frecuencia se encuentran indicios de disfunción diastólica, cuyas causas se identifican gracias al estudio del ventrículo izquierdo y de los patrones de llenado venoso pulmonar.

El enfoque terapéutico del paciente en falla cardíaca congestiva y función ventricular sistólica izquierda normal es diferente al de aquél con falla y con disfunción ventricular; por lo tanto son necesarios estudios aleatorios y ensayos controlados que nos permitan conocer más a fondo los efectos, en este tipo de pacientes, de los muchos fármacos que existen para el tratamiento de la falla y poder valorar sus repercusiones en la sobrevida de los enfermos.

- Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Congestive heart failure with normal left ventricular systolic function. *Arch Intern Med* 1996; 156: 146-157.

### Efectos residuales de la marihuana

En los últimos 30 años se han realizado más de 40 estudios acerca de los efectos neuropsicológicos residuales en los consumidores de marihuana. Los resultados han sido inciertos y contradictorios; por una parte, el concepto de "efectos residuales" puede variar sustancialmente y por otra, es casi imposible determinar la cantidad de *cannabis* consumida antes de cualquier estudio. En muchos de los trabajos revisados ni siquiera se establece la diferencia entre los efectos residuales y las alteraciones del sistema nervioso central (SNC) debidas al consumo. En una población estudiantil de Boston se llevó a cabo el presente estudio para tratar de responder los múltiples interrogantes existentes. Se tomaron 65 consumidores pesados -definidos como tales por haber fumado marihuana en promedio 29 días durante los últimos 30 (rango: 22 a 30) y por la presencia

de cannabinoides en la orina- y 64 consumidores livianos, definidos así por haber fumado en promedio un día durante los últimos 30 (rango: 0 a 9) y con pruebas de cannabinoides negativas en la orina. Todos los sujetos del estudio se sometieron a la abstinencia de cualquier tipo de droga por un tiempo mínimo de 19 horas antes de realizar una serie de pruebas consistentes en la evaluación general de la función intelectual, la habilidad de abstracción, la atención, la fluidez verbal y la capacidad para aprender y repetir información nueva tanto verbal como visual. Los consumidores pesados presentaron mayores alteraciones en la esfera de la atención y en las funciones de ejecución, manifestadas principalmente por perseveración y menor retención de los listados de palabras; tales trastornos persistieron después de controlar algunas variables de confusión como los estados premórbidos de la función cognoscitiva y el uso de otras sustancias (como el alcohol) en ambos grupos. El estudio permite concluir que hay efectos residuales en los fumadores pesados aun después de la abstinencia supervisada de un día. Quedan, sin embargo, dudas por resolver: ¿Sí son realmente efectos residuales? ¿Serán consecuencia de la supresión de la droga? ¿Son francos los efectos neurotóxicos de la misma?

- Pope HG, Yurgelun-Todd D. The residual cognitive effects of heavy marijuana use in college students. *JAMA* 1996;275: 521-527.

### Suplencia hormonal en la mujer postmenopáusica

El tratamiento con estrógenos equinos conjugados diarios,

se ha considerado importante desde cuando múltiples estudios demostraron la disminución de 50% del riesgo cardiovascular en la mujer postmenopáusica. El presente estudio intenta evaluar la posibilidad de desarrollar hiperplasia endometrial en mujeres sometidas a este tipo de tratamiento de suplencia, interpretando esta patología como un marcador de riesgo de cáncer endometrial ya que los estudios colocan esta posibilidad en 3 a 75%. El universo se conformó con 596 mujeres con menopausia de uno a diez años de duración, hormona foliculo estimulante menor de 40 UI/L y endometrio normal o atrófico en la biopsia inicial. La intervención la constituyó la suplencia hormonal con estrógenos solos, estrógenos y progestágenos o placebo. Esta intervención duró tres años, con la práctica anual de biopsia endometrial y la aplicación de los siguientes protocolos de suplencia: 1. placebo; 2. estrógenos equinos conjugados 0, 625 mg/día; 3. estrógenos 0, 625mg/día y 10 mg/día de medroxiprogesterona (MPA) durante los primeros 12 días de cada ciclo; 4. estrógenos conjugados 0,625mg/día y 2.5mg/día de MPS; y 5. estrógenos 0,625mg/día y 200mg/día de progesterona micronizada (PM). En todos los casos se realizaron ciclos de 28 días. Las mujeres que recibieron estrógenos equinos conjugados presentaron con mayor frecuencia hiperplasia (quística, adenomatosa o atípica) que las tratadas con placebo: 27,7% versus 0,8%, 22,7% versus 7,8%, 11,8% versus 0% respectivamente, para los diversos tipos de hiperplasia (P <0.001). En las

## Apuntes de la literatura biomédica

mujeres tratadas con un estrógeno y progesterona, la frecuencia de hiperplasia fue similar al grupo placebo ( $P=0,16$ ). También fue evidente la necesidad de biopsias adicionales (66,4% versus 8,4%) y legrados (17,6% versus 0,8%) en las pacientes con estrógenos solos, frente al placebo; en cambio el número de procedimientos quirúrgicos fue similar cuando se comparó el placebo con el grupo de estrógenos y progesterona ( $P=0,38$ ).

Cuarenta y cinco pacientes desarrollaron hiperplasia adenomatosa o atípica; todas fueron excluidas del tratamiento y en 94% de ellas la biopsia endometrial, realizada después de recibir progestágenos había regresado a la normalidad. Se presentó un caso de cáncer de endometrio, el cual ocurrió en el grupo placebo. Los autores concluyen que los estrógenos solos en dosis de 0,625 mg/día aumentan la posibilidad de hiperplasia endome-

trial; este riesgo disminuye considerablemente cuando se agregan progestágenos en forma continua o cíclica.

- **Group for de pepi trial.** Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. *JAMA* 1996; **275**: 370-375.

---

### Jairo Gómez

Dr. Jairo Gómez: Profesor Asistente, Director del Departamento de Medicina Interna. Hospital San Juan de Dios. Universidad Nacional de Colombia. Santa Fe de Bogotá.