

● EL AUMENTO DE TROPONINA Y PROTEÍNA C REACTIVA SE ASOCIARIA CON MAYOR RIESGO DE MUERTE EN LA INSUFICIENCIA RENAL

Estudio prospectivo de cohorte entre 224 pacientes de 5 centros de hemodiálisis.

Baltimore, EE.UU.

Entre los pacientes con insuficiencia renal crónica estable, el aumento de los niveles de la troponina T cardíaca y de la proteína C reactiva, estaría asociado con riesgo incrementado de muerte, y podría además identificar a pacientes con enfermedad coronaria grave detectada por angiografía.

[JAMA 290(3): 353.359, Jul 2003 – SIIC]

La mortalidad entre los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) continúa en una cifra tan alta como el 23% por año, a pesar de los avances en la diálisis, y con las causas cardíacas como productoras del 40 al 45% de esas muertes. Debido a que es consecuencia de enfermedad arterial coronaria o cardiomiopatía, la estratificación del riesgo cardíaco es fundamental para el manejo de dichos pacientes.

La inflamación, hecho crítico en la patogénesis de la aterosclerosis, puede ser demostrada por medio de la elevación de los valores de la proteína C reactiva (PRC) en más del 70% de los pacientes que reciben hemodiálisis. Además, los niveles de la troponina T cardíaca (TTC), un marcador sérico de infarto miocárdico, pueden estar elevados en el 30 al 75 % de los pacientes.

La elevación de esos marcadores biológicos podría estar asociada con incremento de mortalidad por todas las causas, aunque se conoce poco sobre el papel complementario de dichos biomarcadores y la relación entre la patología cardíaca subyacente, en los pacientes con insuficiencia renal crónica. Los resultados de este estudio demostraron que los niveles de la TTC y de la PRC se asocian independientemente con el riesgo de muerte, en pacientes con IRC sin síntomas isquémicos y que están en hemodiálisis. Se incluyeron en el análisis prospectivo, 224 pacientes entre febrero y junio de 1998, provenientes de 5 centros de hemodiálisis.

Las variables estadísticas continuas se informaron como valores de la media y sus desviaciones estándar, y los valores de $p < 0.05$ se consideraron significativos. El ensayo revela la asociación entre los niveles elevados de TTC con la aterosclerosis coronaria y la importancia del pronóstico a largo plazo de los marcadores biológicos de lesión miocárdica e inflamación, en pacientes dializados crónicamente. El subanálisis angiográfico encontró que el valor elevado de TTC, es marcador de enfermedad arterial coronaria extendida, manifestada por aumento de 3.7 veces del índice de prevalencia de enfermedad coronaria de múltiples vasos en los pacientes con valores altos de TTC, versus los pacientes con TTC más baja.

Estos hallazgos proporcionan soporte fisiopatológico al dato principal analizado, en el sentido de que los niveles elevados de TTC se asocian con incremento del riesgo de mortalidad a largo plazo por todas las causas. También se observó que la determinación de inflamación por medio de la PRC en población sometida durante largo plazo a hemodiálisis, fue elemento predictivo de muerte independiente y, además, la presencia de altos valores de PRC combinada con el nivel elevado de la TTC, conlleva el mayor riesgo de mortalidad. Las limitaciones del estudio podrían estar dadas, en primer lugar, por el hecho de que los pacientes con IRC sin isquemia a quienes se les efectuó la angiografía, deberían haber sido aleatorizados, aunque dicha estrategia introduciría un factor de selección de confusión estadística en el estudio prospectivo, por el hecho de incorporar sólo pacientes que también quisieran efectuarse la angiografía; y, en segundo lugar, a que la determinación de la causa de muerte por los médicos podría ser inadecuada. En conclusión, señalan los autores, en pacientes con IRC sin sintomatología

isquémica y sometidos a hemodiálisis, los valores de la TTC y de la PRC identificaron independientemente a los pacientes con riesgo de muerte, y la combinación de los 2 marcadores, reveló a los pacientes con riesgo particularmente alto. Además, pequeñas elevaciones de la TTC predicen el riesgo marcadamente aumentado de aterosclerosis coronaria de múltiples vasos.

Tomados juntos, estos hallazgos identifican el rol potencial de esos marcadores, para ser incorporados en estrategias futuras de diagnóstico y tratamiento, dirigidas a la detección temprana y al manejo de la clínicamente silenciosa, aunque de alto riesgo, enfermedad arterial coronaria difusa

DESTACAN EL RIESGO DE INTERRUMPIR LA ANTICOAGULACION EN EL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Estudio multicéntrico, aleatorizado, con establecimiento a ciego de los eventos evolutivos.

Perugia, Italia.

Los pacientes con embolismo pulmonar, tienen riesgo sustancial de recurrencias luego de interrupción de la terapia oral de anticoagulación, independientemente del tiempo de duración del tratamiento.

[Annals of Internal Medicine 139(1): 19-25, Jul 2003 – SIIC]

Estudios recientes han demostrado que los pacientes con un primer episodio de tromboembolismo venoso, se encuentran protegidos de las recurrencias mientras están recibiendo el tratamiento con terapia anticoagulante oral. Sobre la base de las diferencias en el riesgo de recurrencias cuando ese tratamiento es discontinuado, se recomiendan distintas duraciones de la terapia, para las diferentes categorías de pacientes. Se suele indicar un período más corto de anticoagulación para los pacientes con tromboembolismo venoso asociado con factores de riesgo transitorios, en relación con aquellos que presentan tromboembolismo idiopático o asociado con factores de riesgo permanentes. La trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar son generalmente considerados como 2 manifestaciones clínicas de la misma enfermedad, aunque los pacientes con tromboembolismo pulmonar suelen tener incidencia mayor de episodios fatales recurrentes, que los que presentan trombosis venosa profunda. Los resultados del ensayo mostraron que aquellos pacientes que sufrieron un primer episodio de tromboembolismo pulmonar, tenían riesgo significativo de recurrencias, particularmente de un segundo embolismo pulmonar, si se discontinuaba la terapia oral de anticoagulación.

Se incluyeron 326 pacientes con edades entre 15 y 85 años en este ensayo multicéntrico, que habían tenido un primer episodio confirmado de embolismo pulmonar, y recibieron 3 meses de anticoagulación exitosa. Dichos pacientes fueron divididos en 2 grupos: en un grupo se detuvo inmediatamente la administración de anticoagulante, y en el otro se extendió la medicación oral durante 6 meses a 1 año.

Los análisis estadísticos primarios de eficacia se basaron en la comparación de las objetivamente confirmadas recurrencias de tromboembolismo pulmonar en los 2 grupos de tratamiento. Las normas actuales de terapéutica para dicha patología, recomiendan 3 meses de anticoagulación oral en pacientes con tromboembolismo asociado a factores de riesgo temporarios. En los pacientes con embolismo pulmonar y factores temporarios de riesgo, se observó mayor reducción del riesgo de recurrencias entre aquellos que recibían anticoagulación oral durante 6 meses en lugar de 3 meses. Dicha observación tiene su explicación, ya que el riesgo de recurrencias ligado con factores transitorios, está asociado esencialmente con el episodio índice y, por lo tanto, el prolongar la anticoagulación podría prevenir dicha recurrencia haciendo que los determinantes causales de ese episodio sean más lejanos.

El método óptimo para establecer el riesgo de las recurrencias no está definido por el momento, pero los pacientes con embolismo pulmonar idiopático presentan mayor riesgo de tener un nuevo cuadro, que aquellos con embolias pulmonares debidas a factores de riesgo transitorios.

Los intervalos de confianza estadísticos del riesgo relativo para las recurrencias en el tromboembolismo venoso, no mostraron diferencias significativas entre los 2 grupos. En conclusión, señalan los autores, los pacientes con un primer cuadro de embolias pulmonares, presentan riesgo incrementado de aparición de nuevos episodios, particularmente de un segundo embolismo pulmonar, luego de la interrupción de la terapia anticoagulante oral, sin importar durante cuanto tiempo hayan sido tratados. Por lo tanto, los médicos deberían identificar a los pacientes con embolismo pulmonar idiopático, quienes presentan alto riesgo de recurrencias, y definir así candidatos potenciales para la terapia de anticoagulación oral indefinida.

● FACTORES QUE INFLUYEN SOBRE LAS CARACTERÍSTICAS DE LA NEURALGIA POSHERPÉTICA

Los antidepresivos tricíclicos logran mayor alivio del dolor cuánto antes son administrados

Liverpool, Reino Unido

Los factores responsables de la neuralgia posherpética como secuela del herpes zoster (HZ) están en discusión. Los antivirales deben ser indicados en el HZ agudo. Por otra parte, los antidepresivos tricíclicos y la gabapentina constituyen el tratamiento de elección en caso de diagnosticarse la neuralgia.

[European Journal of Pain 7:1-7, 2003 – SIIC]

La neuralgia posherpética (NPH) es el dolor que persiste o recurre 3 o más meses luego de la aparición del HZ agudo (culebrilla). El tratamiento de la NPH consiste en la administración de antidepresivos tricíclicos, gabapentina o cetamina. El intervalo de tiempo transcurrido entre el HZ y el inicio de estos fármacos es la variable de mayor importancia en el resultado terapéutico.

La NPH tiene tres variantes claramente distintas de dolor. El más corriente es el dolor basal, de severidad fluctuante, que incluye momentos en los cuales el paciente no percibe el síntoma. Generalmente es descripto como quemante. A medida que ocurre la recuperación, el dolor basal desaparece por períodos más prolongados. El segundo tipo de dolor es el paroxístico. Éste se dispara violentamente a través del área afectada, frecuentemente superpuesto al dolor basal. La NPH no siempre presenta el síntoma paroxístico. La tercera forma de dolor es la alodinia. Esta última se define como el dolor producido por un estímulo no doloroso. Generalmente es provocada por el movimiento o el roce con la ropa y aparece en 90% de los pacientes con NPH. Muchas veces constituye el aspecto más angustiante de la enfermedad y es el último en desaparecer durante la recuperación.

El autor, investigador del Pain Research Institute de Liverpool, revisó en forma retrospectiva 279 casos de NPH tratados por él a lo largo de diez años. Todos ellos fueron incluidos en otros trabajos de investigación, por lo cual sus datos estaban disponibles para ser analizados. Luego de confirmar el diagnóstico los enfermos fueron tratados con amitriptilina, sugiriéndose que abandonasen otras drogas con las que estaban siendo tratados. Algunos enfermos recibieron aciclovir junto con el episodio inicial de HZ, indicado por su médico de cabecera. La definición de alivio del dolor fue una disminución mayor a 50% de la intensidad registrada en la consulta inicial, medida a través de una escala visual análoga. El dolor quemante se consideró positivo cuando los pacientes refirieron que su sensación era 'quemante', 'caliente', 'hirviente' o 'abrazadora'. Se establecieron además la alodinia mecánica (dolor ante el cepillado leve de la piel) y la

alodinia fría (al tocar al piel con un objeto frío). El déficit sensitivo se determinó mediante la comparación con el lado contralateral.

Varios factores determinaron las características de la NPH. Los pacientes con alodinia o dolor quemante registraron intensidades más altas en los puntajes de la escala visual análoga. Al administrar aciclovir en el ataque agudo de HZ se redujo la intensidad del dolor en los pacientes que sufrían alodinia, pero no se modificó la incidencia de NPH subsecuentes. El antiviral usado en forma aguda provocó la disminución de la incidencia de dolor quemante y de déficit sensitivo clínicamente detectable en los siguientes episodios de NPH, sin alterar la tasa de alodinia.

En cuanto a los resultados obtenidos mediante el tratamiento con amitriptilina, el factor crítico es el momento en que se inicia la administración del antidepresivo tricíclico. Cuando comienza entre el tercer mes y el año del HZ agudo, más de dos tercios logran aliviar su dolor; entre los 13 y 24 meses, dos quintos; y cuando se indica más de dos años después del ataque de HZ, un tercio.

El dolor basal y el paroxístico desaparecen antes, y son más susceptibles al tratamiento que la alodinia. Los pacientes con alodinia o dolor quemante tienen menos posibilidades de calmar su dolor mediante la amitriptilina. Un hallazgo interesante es que el uso de aciclovir en el HZ agudo disminuye a menos de la mitad el tiempo de tratamiento con antidepresivos requerido para aliviar el dolor neurálgico.

El experimentado científico concluye que en el HZ agudo los pacientes deben recibir aciclovir y dosis bajas de amitriptilina, ya que se ha informado que disminuyen la probabilidad de NPH. Si persisten con dolor luego de 3 meses, se mide la intensidad con la escala visual análoga y se instituye inmediatamente la amitriptilina o la gabapentina. Ésta posee un perfil de efectos adversos más conveniente y logra el alivio del dolor en menos tiempo, pero es considerablemente más costosa.

● **LOS AGONISTAS BETA 2 DE ACCION PROLONGADA TENDRIAN EFECTO ADITIVO A LOS CORTICOIDES INHALATORIOS EN EL ASMA**

Investigación bibliográfica sobre el efecto protector residual de los agonistas beta 2 de larga acción contra el broncoespasmo.

Dundee, Reino Unido.

Los agonistas beta 2 adrenérgicos de acción prolongada, cuando son utilizados como medicación de segunda línea en el tratamiento del asma, tienen un efecto aditivo a los corticoides inhalatorios, reduciendo las exacerbaciones.

[QJM 96:435-440, 2003 – SIIC]

Los Beta 2 agonistas de larga duración (B2Ald) como el salmeterol y el formoterol están indicados para uso asociado a corticoides inhalatorios con el objetivo de mejorar el control de los síntomas de broncoespasmo, conforme a las directivas actuales.

Actúan en forma directa sobre los receptores beta2-adrenérgicos del músculo liso bronquial y suprimen la liberación de mediadores inflamatorios de las mastocitos de la vía aérea. Como resultado, los principales beneficios son broncodilatación y protección contra los estímulos broncoconstrictores. Cuando son utilizados regularmente en un esquema de 2 aplicaciones diarias, los B2Ald Mejoran la función pulmonar, reducen el requerimiento de medicación, mejoran los síntomas y reducen las exacerbaciones. A pesar de estas propiedades beneficiosas, existen controversias respecto al mecanismo por el cual los B2Ald reducen las exacerbaciones. Los trabajos de Lazarus y Lemanske con salmeterol, demostraron en un ensayo reciente, que no había actividad antiinflamatoria significativa en pacientes que reducían o interrumpían la inhalación de corticoesteroides. Los B2Ald tiene dos importantes propiedades: efecto broncodilatador en presencia de un tono broncomotor bajo, y efecto protector en presencia de un tono broncomotor incrementado (es el llamado antagonismo funcional). Por ejemplo, los

efectos benéficos sobre la hiperreactividad bronquial y el calibre de los mismos, son significativamente mayores con la combinación de corticoides inhalatorios y B2Ald, que con el uso del primero solo.

La broncoprotección obtenida con los B2Ald puede ser considerada como una acción subordinada a la estabilización del músculo liso bronquial. Para poder establecer cuanta protección podía alcanzarse durante un episodio agudo de broncoconstricción, los autores realizaron un meta-análisis para evaluar los efectos de la dosificación crónica, sobre la broncoprotección residual, en pacientes asmáticos. Realizaron una búsqueda bibliográfica y encontraron 13 ensayos aleatorizados y controlados que cumplieran con los criterios de selección para su investigación. Encontraron en estas publicaciones que la acción de los B2Ald producía una protección residual contra la broncoconstricción que duplicaba la del placebo. Esta acción benéfica de los B2Ald podría explicar el efecto aditivo que tienen sobre el uso de corticoides inhalatorios. El efecto estabilizador del músculo liso bronquial es probablemente complementario de los efectos antiinflamatorios de los corticoides inhalados.

La utilización crónica de múltiples dosis de los B2Ald está asociada con disminución de sus efectos broncoprotectores. Por lo tanto resulta pertinente investigar la protección relativa ofrecida por la aplicación de una dosis única, en lugar de un esquema de multidosis. Por ejemplo, en un estudio propio con 67 pacientes, que también fueron incorporados a este meta-análisis, los autores observaron que la protección brindada por el formoterol en 2 dosis diarias, era significativamente menor en la última aplicación, que en la primera. Esto sugeriría, por lo menos para el formoterol, que resulta más conveniente utilizarla a demanda, que en forma regular y constante. En pacientes que reciben formoterol o salmeterol, dos veces por día, también existe tolerancia cruzada. Existe una pérdida del 50 % de la capacidad broncodilatadora luego de 2 semanas de tratamiento de formoterol en pacientes que reciben budesonida en forma concomitante. Los corticoides inhalatorios y los B2Ald tienen una acción separada pero complementaria en el manejo del asma. En conclusión, cuando son administrados en forma conjunta, el efecto benéfico está incrementado gracias al efecto estabilizante de los B2Ald sobre el músculo liso bronquial.

● EL ACIDO FOLICO Y EL BETA CAROTENO PODRÍAN DISMINUIR EL RIESGO DE CANCER GASTROINTESTINAL

Beneficios observados en pacientes con gastritis atrófica.

Shanghai, China.

Los resultados de este trabajo demuestran una significativa reducción de cánceres del tracto gastrointestinal, en personas que reciben un suplemento de beta caroteno (ya sea natural o sintético), o de ácido fólico. Respecto al cáncer gástrico, si bien hubo reducción, la misma no alcanzó significación estadística.

[Chinese Medical Journal, 116:15-19, 2003 – SIIC]

Los autores llegaron a la conclusión que la administración de ácido fólico (AF) y beta caroteno (BC) pueden disminuir los riesgos de padecer un cáncer gastrointestinal. El AF podía ser de utilidad en el tratamiento de la gastritis atrófica, previniendo o revirtiendo las lesiones precancerosas.

Realizaron un estudio aleatorio doble ciego y con grupo control de 216 pacientes con gastritis atrófica. Fueron divididos en 4 grupos: el primero recibió AF y vitamina B 12; al segundo grupo se le administró BC natural; el tercero fue suplementado con BC sintético y finalmente el cuarto grupo con placebo, actuó como control. El seguimiento se hizo entre 1994 y 2001.

Un total de 7 cánceres del tracto gastrointestinal aparecieron en el conjunto de los 4 grupos repartidos de la siguiente forma: 3 gástricos, 1 de colon y 1 de esófago en el

grupo control; 1 cáncer gástrico en el grupo suplementado con BC natural y otro en el que recibía BC sintético. No aparecieron tumores en los que recibieron AF. En conjunto pudieron observar que, los pacientes recibiendo algún suplemento como BC o AF presentaban una incidencia marcadamente menor de cánceres del tracto gastrointestinal. La reducción de cáncer gástrico no alcanzó niveles estadísticos significativos, si se analizaba cada grupo con relación al control, pero si consideraban el conjunto de los tres grupos recibiendo algún tipo de suplemento antioxidante o AF entonces, la reducción de esta patología era significativa. Ya a los 6 meses de iniciada la administración de AF, era posible observar una mejoría marcada con reversión de la atrofia gástrica y la metaplasia en el 77,7 % de los pacientes. La displasia se revirtió significativamente luego de 12 meses de tratamiento. Los mismos autores habían publicado los cambios que se producen en el genotipo en respuesta a la suplementación de AF: aumento de la metilación del ADN a nivel de la mucosa gástrica y reducción de la expresión de los genes Fas y PCNA luego de 12 meses de tratamiento, cuando la displasia retrogradaba. Otros autores realizaron similares observaciones sobre la metilación del ADN en la mucosa colónica con la suplementación dietaria. Estos eventos genotípicos sugieren una interacción nutrición-gen que pueden influir sobre los fenómenos moleculares y sobre la expresión de los genes.

Es ampliamente conocido que ciertos agentes antioxidantes, especialmente el BC, pueden prevenir los procesos de carcinogénesis a nivel pulmonar, uterino, cuello de útero, boca y tracto gastrointestinal. Sin embargo, diversos ensayos con BC fallaron en mostrar este efecto benéfico, más aún, algunas publicaciones mencionan un incremento de mortalidad por cáncer pulmonar en fumadores causadas por esta sustancia. Una investigación realizada en Linxian, China en un área de alta prevalencia de cáncer gástrico demostró importante reducción del número total de cánceres y particularmente de cáncer gástrico luego del uso combinado de BC, vitamina E y selenio. Lo que no pudo determinarse era, si los efectos provenían exclusivamente del BC o por los otros componentes de la suplementación. El AF es otro micronutriente que últimamente ha recibido particular atención en la prevención de tumores. Existen experimentos en animales y pruebas en humanos, que sugieren que el nivel de folatos puede modular la carcinogénesis colorrectal. La suplementación con AF ha mejorado la atrofia de la mucosa gástrica, la metaplasia intestinal gástrica, y la displasia en pacientes con gastritis atrófica, que es considerada una condición precancerosa. Por todo lo expuesto y desde un punto de vista teórico podría considerarse que el uso combinado de BC y AF podrían jugar un papel en revertir o retardar el proceso de carcinogénesis gastrointestinal. Existen observaciones de una mayor expresión de genes c-myc y c-Ha-ras hipometilados (son oncogenes) en tejidos cancerosos, en pacientes con disminución de folato tisular. Por lo tanto, una situación de reservas bajas de folatos o deficiencia localizada de la misma en ciertos tejidos, puede contribuir al proceso de carcinogénesis.