

Apuntes de la literatura biomédica

Estudio de la representatividad de la cohorte del estudio HERS

El estudio HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study) es el primer gran experimento clínico que evalúa la efectividad y seguridad de la terapia de reemplazo estrogénico (TER) en prevención secundaria de enfermedad coronaria (EC) (pacientes que han tenido manifestaciones de EC). Son muy importantes los estudios de EC en mujeres, por las diferencias aún no explicadas entre los dos sexos y por la carga enorme que representa. Hay suficiente evidencia, en estudios de investigación, sobre la existencia de un riesgo menor para EC en las mujeres postmenopáusicas que reciben suplementación de estrógenos y se tienen múltiples teorías con plausibilidad biológica para explicar los mecanismos por los cuales protegen. Sin embargo no hay aún estudios que demuestren la disminución de eventos coronarios clínicos o el balance con los posibles riesgos. Por esta razón son tan importantes los resultados del estudio HERS.

En la evaluación de un estudio clínico hay dos preguntas importantes que deben ser resueltas en orden: la primera, si hay validez interna, es decir si el estudio está libre de sesgos o factores de confusión que puedan alterar significativamente los resultados y si además se ha hecho un control adecuado del efecto del azar. Una vez que se ha corroborado que existe validez interna, la segunda pregunta es si hay validez externa, que consiste en que los resultados pueden generalizarse y ser aplicados a personas no pertenecientes a la población de estudio. Para evaluar la generalizabilidad

los resultados del estudio HERS se decidió comparar la cohorte del estudio, con una cohorte de mujeres postmenopáusicas también con EC, identificadas en el estudio NHANES (National Health and Nutrition Examination Study). Esta cohorte fue concebida y ensamblada como una muestra representativa de la población civil de los Estados Unidos y con mucha frecuencia se la toma como referencia para la toma de decisiones acerca de políticas nacionales de salud. La comparación de múltiples variables demográficas y de factores de riesgo permitirá evaluar la generalizabilidad los datos del estudio HERS, al menos a una población similar a la de la cohorte NHANES III, en otros países.

Se tomaron datos del estudio HERS así: 2.763 mujeres postmenopáusicas, con útero, menores de 80 años de edad, con EC confirmada. Se obtuvo información acerca de edad, raza y factores de riesgo para EC, específicamente tabaquismo, historia de hipertensión arterial, niveles en ayunas de glucosa y triglicéridos, índice de masa corporal, nivel de actividad física, niveles de colesterol total, cHDL y cLDL. Esta información se comparó con la información correspondiente de 145 mujeres de edades similares, también con EC documentada electrocardiográficamente, obtenidas de la fase I del estudio NHANES.

La edad fue idéntica, con promedios de 55 años en ambos grupos. En cuanto a tabaquismo, 13% de las mujeres en HERS eran fumadoras activas y 21.7% en NHANES. La presión arterial fue similar al comparar los dos grupos, aunque había significativamente más historia de hipertensión ($p=0.03$) en NHANES III. No se

encontró diferencia estadísticamente significativa en cuanto a diabetes (30% NHANES III y 23% HERS, $p=0.26$). El índice de masa corporal fue también casi idéntico y aunque hubo diferencias en la proporción de mujeres que informaban ejercicio físico (NHANES 41.4% vs. HERS 33%) la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en los lípidos.

En conclusión, se encontró que había menos factores de riesgo para EC en la cohorte del estudio HERS que en la de cohorte de NHANES III, aunque solamente en cuanto a la frecuencia de fumadoras activas y de historia de hipertensión arterial. Los factores más importantes, sin embargo, no mostraron diferencias significativas, como proporción de diabetes, cifras medias de colesterol total, HDL o LDL o triglicéridos. Debe considerarse que la cohorte HERS se ensambló a partir de mujeres voluntarias, por lo que el efecto puede traducirse en un estado más sano, en general, en la cohorte que en la población general y en menores frecuencia de los eventos que se estudian. No hay certeza sobre estas diferencias o sobre el impacto que puedan tener en los resultados, y el estudio comentado no encontró significativas disparidades en los aspectos demográficos o en los factores de riesgo principales, con las excepciones anotadas.

En general puede considerarse que la población del estudio HERS puede representar adecuadamente a la población de mujeres postmenopáusicas de los Estados Unidos en cuanto a riesgo de EC. La posibilidad de extrapolación de estos datos a la po-

blación de mujeres postmenopáusicas colombianas o de otros países debe ser evaluada en cada caso, pero para nuestro país no parece haber diferencias importantes entre los grupos. Esto permitirá extrapolar los resultados del estudio una vez que se los publique.

- Herrington DM, Rautaharju P, Fong J, Black DM, Schrott HG, Bachorik PS, et al. Comparison of the Heart and Estrogen Progestin Replacement Study (HERS) Cohort with Women with Coronary Disease from the National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III). *Am Heart J* 1998;136:115-124.

Un enfoque práctico del manejo de la diarrea en la persona infectada con VIH

La diarrea es una complicación frecuente y en ocasiones severa del SIDA, que puede amenazar la vida. Puede ocurrir hasta en 60% de los pacientes, al menos en países industrializados. Con frecuencia es multifactorial o producida por gérmenes oportunistas con los cuales el médico no está familiarizado; también con frecuencia el estudio es difícil y no se puede identificar un germen. Dada la importancia del enfoque sistemático tanto del diagnóstico como del tratamiento, se hacen una serie de recomendaciones útiles para el clínico. Por razones prácticas solamente se registrarán las recomendaciones específicas para el paciente con SIDA.

Historia clínica: el componente más importante en el enfoque integral. Se habla de diarrea cuando ha habido al menos dos deposiciones líquidas por día y se la considera crónica cuando ha estado presente por lo menos 30 días. Debe hacerse énfasis en la historia de infecciones previas, puesto que frecuentemente recu-

ren gérmenes tales como *Cryptosporidia*, *Salmonella* o *Campylobacter*. La asociación de diarrea con pérdida importante de peso o con anemia en un paciente severamente comprometido (recuento celular de CD4 por debajo de $100/\text{mm}^3$) sugiere la presencia de infecciones sistémicas por el Complejo Mycobacterium avium (MAC), por citomegalovirus, por criptococo, histoplasma o aspergillus.

Examen físico: el dolor en el cuadrante superior derecho puede sugerir colecistitis acalculosa, común en infecciones por *criptosporidium*, *microsporidium* o *citomegalovirus*. La infección por este último generalmente presenta fiebre, diarrea, dolor abdominal y compromiso retiniano. La presencia de organomegalia y de linfadenopatías. puede ser la indicación de infección por micobacterias. por histoplasma o presencia de un linfoma.

Investigación de Laboratorio: debe incluir siempre el recuento de CD4 además de las pruebas convencionales puesto que ofrece información etiológica y pronóstica. En el paciente con recuento superior a 200 células/ mm^3 es poco probable encontrar infecciones por citomegalovirus o MAC y estos pacientes generalmente pueden curar espontáneamente infecciones como la causada por *Cryptosporidium*. La presencia de anemia con hemoglobina inferior a 8g/dl sugiere MAC. La malabsorción de d-xilosa está más asociada con *microsporidium* o con *Cryptosporidium*.

Agentes etiológicos. Hay cuatro grandes grupos: bacterias, parásitos, virus y hongos.

Bacterias: el coprocultivo convencional puede identificar *Salmonella*, *Shigella*. *Yersinia* y

Campylobacter jejuni. Debe hacerse siempre pruebas de sensibilidad por las resistencias crecientes que se encuentran. La salmonelosis puede presentarse como bacteremia y no necesariamente se aísla en el coprocultivo, por lo cual se recomienda la práctica de hemocultivos. Dado el alto uso de antibióticos, debe pensarse en la búsqueda de toxina de *Clostridium difficile* en las heces. En los pacientes con CD4 menores de $100/\text{mm}^3$ la infección por MAC es muy frecuente y deben utilizarse métodos especiales de cultivo (BACTEC o Isolator). Hasta 40% de los pacientes con SIDA desarrollarán infección por MAC, que debe tratarse pero no puede erradicarse con macrólidos.

Parásitos: los más frecuentes son *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*. *Cryptosporidium*, *Isospora belli*. *Cyclospora* y *Microsporidium*. Hay diferencias en cuanto el número de CD4 en la infección tanto por *microsporidium* como por *criptosporidium*, ya que en pacientes con recuentos superiores a $200/\text{mm}^3$ habitualmente la infección es autolimitada, mientras que en pacientes con recuentos menores tiende a haber síntomas crónicos, malabsorción y pérdida de peso. El papel del *Blastocystis hominis* es muy controvertido. Cuando se encuentren *Endolimax nana*. *Entamoeba coli* o *Entamoeba hartmanni* debe considerársela como organismos incidentales, no patógenos, que no necesitan tratamiento.

Virus: los habituales son citomegalovirus, rotavirus, adenovirus, astrovirus y picobirnavirus. En la infección por citomegalovirus hay clásicamente calambres abdominales. fiebre y hematoquezia.

Múltiples patógenos: pueden identificarse varios gérmenes hasta en 28% de los casos. Los más prevalentes son citomegalovirus, *Microsporidium* y *Cryptosporidium*.

Hongos: pueden ser causantes de histoplasmosis o coccidioidomycosis generalizadas en el paciente severamente comprometido. No es frecuente que la candidiasis esofágica produzca diarrea.

Tratamiento antibiótico empírico y sintomático: debe iniciarse si los síntomas son severos o si hay evidencia de inflamación de mucosas o invasión, generalmente con una fluoroquinolona, mientras se obtienen datos de cultivos. Se pueden utilizar agentes absorbentes como caolín y pectina, o anti-secretorios como subsalicilato de bismuto o antimotilidad como loperamida. Estos últimos, sin embargo, no deben utilizarse si hay sospecha de invasión de la mucosa.

Nutrición: debe advertirse a los pacientes para que eviten los alimentos que pueden promover o

aumentar la diarrea, como verduras crucíferas, leguminosas, maíz, nueces, cafeína y verduras y frutas crudas. Igualmente debe prevenirse contra el uso de lácteos. Los alimentos permitidos deben ser, en pocas cantidades, tostadas, galletas de soda, arroz, carnes magras, huevos y gelatinas.

Agentes antibióticos específicos: fluoroquinolonas para bacterias entéricas diferentes al *Campylobacter*; para esto, macrólidos; la paromomicina puede mejorar hasta 50% de los casos de criptosporidiosis. El albendazol mejora la microsporidiasis aunque irregularmente. Para citomegalovirus son útiles el ganciclovir o foscarnet. Las infecciones por MAC pueden ser tratadas con un macrólido en combinación con otro antibiótico.

En el paciente con coprocultivos persistentemente negativos: debe practicarse endoscopia para estudio de intestino delgado o grueso según los síntomas. La endoscopia puede ofrecer el diagnóstico hasta en 80% de los casos de dia-

rrrea prolongada con coprocultivos persistentemente negativos. Los gérmenes más frecuentemente identificados en estos casos son *Microsporidium*, *Cryptosporidium* y *Citomegalovirus*.

Como conclusión, en la diarrea, que es una frecuente complicación de la infección por VIH debe hacerse un enfoque diagnóstico eficiente, si bien se justifica el uso empírico de antibióticos cuando hay compromiso sistémico o invasión de la mucosa. Debe intentarse siempre (se logra en la mayoría de los casos) la identificación del germen para instaurar terapia específica.

- Ramratnam B, Parameswaran J, Flynn M, Flanagan TP. A Practical Approach to Managing Diarrhea in the HIV-infected Person. *The AIDS Reader* 1997;7:190-196.

Alvaro Ruiz
Dario Londoño

Dres. Alvaro Ruiz Morales: Profesor Asociado y Dario Londoño Trujillo: Instructor. Departamento de Medicina Interna, Pontificia Universidad Javeriana. Santa Fe de Bogotá.