

## Apuntes de la literatura biomédica

### Inconsistencias de los estudios del pronóstico postinfarto

En los Estados Unidos son atendidos en los hospitales, cerca de 500.000 casos de infarto agudo del miocardio (IAM), cifra que alienta múltiples estudios alrededor del pronóstico. Sin duda el desarrollo de nuevas técnicas diagnósticas y la posibilidad actual de múltiples opciones terapéuticas, han incentivado este tipo de estudios, buscando predictores de subgrupos que puedan ser beneficiados de tal o cual diagnóstico específico y candidatos para tal o cual terapéutica, pero infortunadamente muchas de estas investigaciones son inconsistentes o, incluso, contradictorias. Con este fin se estudió la literatura médica en inglés referente al pronóstico postinfarto publicada entre 1979 y 1991. Definidas unas características para considerar los trabajos como elegibles, de 766 publicaciones sólo 111 pudieron ser tenidas en cuenta por satisfacerlas plenamente; las características eran: estudio de cohorte o ensayo aleatorio controlado, muestra igual o mayor de cincuenta, definición precisa del momento de inicio del seguimiento, el cual no fuera inferior a seis meses o en promedio a un año y análisis multivariable con intervalos no mayores de dos años. A cada uno de los trabajos estudiados se le aplicó una escala de ocho criterios metodológicos, fuente de problemas mayores, a saber: investigación de una cohorte inicial, evaluación de todas las muertes como un resultado, las muertes cardíacas consideradas como resultado en forma consistente y uniforme, elección e inclusión de variables cruciales para la severidad inicial, determinación de frecuencias

basales para variables no identificadas como predictores, posibilidad de reproducir la clasificación de variables candidatas a predictores, plena identificación de las variables importantes en análisis multivariable y evaluación del impacto del tratamiento en los predictores. El resultado evidencia que los estudios de pronóstico postinfarto olvidan, con gran frecuencia, principios metodológicos básicos. Si las investigaciones futuras muestran más respeto por estas normas fundamentales, mejorará la interpretación de los resultados y disminuirán las inconsistencias permitiendo la aplicación y utilización de los predictores que se identifiquen.

- Marx BE, Feinstein AR. Methodologic sources of inconsistent prognosis for post-acute myocardial infarction. *Am J Med* 1995; **98**: 537-548.

### Metformin en los diabéticos no dependientes de insulina

Las sulfonilureas son las únicas drogas utilizadas en los Estados Unidos para el manejo farmacológico de la diabetes mellitus no dependiente de insulina, 30% de los pacientes no responden al tratamiento inicial o lo hacen pobremente y en el 70% restante la terapéutica falla en 4 o 5% anual, posteriormente. Hace poco tiempo fue aprobada, para su empleo en la Unión, la droga metformin, que actúa inhibiendo la producción hepática de glucosa y aumentando la sensibilidad de los receptores periféricos de insulina; por no aumentar la secreción de esta hormona no ocasiona hipoglicemia. Se conformaron dos grandes grupos paralelos y aleatorios para un estudio controlado doble ciego.

El primero (protocolo 1) compuesto por 289 pacientes con obesidad moderada y control parcial de la diabetes no dependiente de insulina (DMNID) con dieta, recibió durante 29 semanas metformin o placebo; el segundo (protocolo 2) 632 pacientes de iguales características de peso, no controlados con dieta y gliburide recibieron durante igual período metformin y gliburide o metformin o gliburide solos. La respuesta terapéutica se controló con la medición de glicemia en ayunas y después de carga oral de glucosa, lactato, lípidos, insulina y hemoglobina glicosilada antes, durante y al finalizar el estudio. En el protocolo 1, 143 pacientes tratados con metformin se compararon con 146 que recibieron placebo, las glicemias fueron 189 y 244 respectivamente ( $p < 0,001$ ); en el protocolo 2, 213 tratados con metformin y gliburide se compararon con 209 manejados con gliburide solo, los controles arrojaron glicemias de 187 contra 261 ( $p < 0,001$ ), esta respuesta fue similar a la inducida con metformin como única terapia. Al utilizar los dos medicamentos simultáneamente, 18% de los pacientes presentaron síntomas de hipoglicemia y con monoterapia tan solo 2% con metformin y 3% con gliburide la presentaron. En los dos protocolos fue evidente el descenso de las lipoproteínas totales y de baja densidad y de los triglicéridos, descenso que no se registró en los grupos controles. Todo lo anterior pone de manifiesto que el metformin como terapia única o asociada a sulfonilurea es bien tolerada y logra el control de la glicemia y de los lípidos en pacientes con DMNID cuando la dieta y la sulfonilurea no han logrado su objetivo.

- **De Fronzo RA, Goodman AM.** The multicenter metformin study group. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1995; **333**:541-549.

#### Azul de metileno en shock séptico

A pesar de los avances tecnológicos y farmacológicos la mortalidad en shock séptico sigue siendo alta. Este tipo de shock se caracteriza por hipotensión arterial con vasodilatación periférica y depresión miocárdica, que llevan a la disminución del aporte de oxígeno a los tejidos. El óxido nítrico forma parte del factor relajante liberado por el endotelio expuesto a endotoxinas y citoquinas y está relacionado íntimamente con los cambios hemodinámicos descritos en el shock séptico. La guanilato ciclasa es la enzima de la cual depende la liberación del factor relajante por acción de óxido nítrico y, a su vez, el azul de metileno es un potente inhibidor de esta enzima. Estas consideraciones llevaron al desarrollo del presente ensayo clínico prospectivo en 14 pacientes de la unidad de cuidado intensivo con diagnóstico de shock séptico severo (hipertemia, hipotensión, falla orgánica y lactato 2 mMol/L); sin respuesta a los líquidos endovenosos en los cuales fue necesaria la terapia adrenérgica; todos los pacientes tenían apoyo ventilatorio y catéter de Swan-Ganz. Se aplicó una infusión de azul de metileno de 2 mg/kg, previamente se habían tomado las medidas hemodinámicas basales y después de la infusión se repitieron las mediciones a los 30, 60 y 90 minutos. La infusión fue seguida de un ascenso progresivo de la presión media (61,1 a 71,7 mm de Hg). En cambio la presión

pulmonar, la presión de llenado ventricular, el gasto cardíaco y el aporte de oxígeno no se modificaron; el trabajo miocárdico ascendió y el lactato bajó de 3,4 a 2,7 mmol/L. Los efectos fueron transitorios; seis pacientes que recibieron una segunda dosis 90 minutos más tarde, repitieron los hechos observados con la primera dosis. Se puede concluir que el azul de metileno produce como efectos transitorios ascenso de la presión arterial y mejoría de la función cardíaca, pero sin efectos en el aporte tisular de oxígeno; es probable que la caída del lactato se deba a los efectos reductores del medicamento. Es una expectativa más en el manejo de esta complicada situación.

- **Preiser JC, Lejeune P, Roman A, Carlier E, De Backer D, Leeman M, Kahn R, Vincent JL.** Methylene blue administration in septic shock: a clinical trial. *Crit Care Med* 1995; **23**: 259-264.

#### Mamografía en planes de salud pública

El cáncer de seno es una enfermedad devastadora, con una mortalidad de 8% anual, pero con sobrevivientes 20 años después de realizado el diagnóstico; la precocidad del diagnóstico tiene que ver y la mamografía y su capacidad de detectar lesiones, antes de cualquier manifestación clínica despierta falsas expectativas. Fueron muy difundidos los estudios que demostraron que el tamizaje mediante mamografía disminuyó 30% la mortalidad por cáncer de mama en mujeres mayores de 50 años. Esto fue trasladado a manifestaciones optimistas como: "Muchas mujeres pueden ser salvadas del cáncer de seno mediante su detección por mamografía", "la mamografía le permite a su médico detectar el

cáncer cuando la curación está cerca del 100%", "si usted tiene más de 35 años y no tiene mamografía, la necesita más que el examen de sus senos", mensajes difundidos incluso por la Sociedad Americana de Cáncer. Pero, poca difusión se les ha dado a cuatro estudios posteriores que muestran una situación bien distinta: 5% de los estudios de mamografía son positivos o sugestivos y de éstos 80 a 93% son falsos positivos que llevan a procedimientos innecesarios o incluso a cirugías inútiles, seguridad equívoca en 10 a 15% de mujeres con cáncer de seno que se les manifestará en el año siguiente. Además, este estudio confirma lo planteado por otros: "salvar", supuestamente, una vida cuesta 1,2 millones de dólares.

Toda política de salud pública se debe basar en el análisis crítico de beneficios, daños y costos, si como ocurre con la mamografía indiscriminada el beneficio capital es marginal, los datos sustanciales (procedimientos innecesarios, cirugías inútiles, seguridad equívoca, falsas expectativas, ansiedad, accidentes por radiación y dispersión de recursos) y costos enormes, es evidente que la búsqueda de cáncer de seno en cualquier edad mediante mamografía no es justificable, pero se deben impulsar programas de búsqueda de cáncer en mujeres de mayor edad.

- **Wright CJ, Mueller CB.** Screening mammography and public health policy: the need for perspective. *Lancet*. 1995; **346**: 29-32.

#### Mortalidad postinfarto y QT

Se define como dispersión del SQT, la diferencia entre el mayor y el menor QT, conside-

rando las 12 derivaciones de un ECG convencional, si está corregido según la frecuencia cardíaca, se emplea la denominación QTc. Pensando que esta dispersión pueda ser una medida del tiempo de recuperación ventricular y un medio para identificar los pacientes con riesgo de arritmia ventricular y muerte súbita después de un infarto agudo del miocardio (IAM), se diseñó y realizó este estudio. De los pacientes admitidos en el Leicester Royal por IAM entre 1987 y 1992, ingresaron al estudio 163 pues los casos de muerte el día del ingreso, bloqueo AV completo y fibrilación auricular crónica se excluyeron. Los 163 pacientes, que murieron entre 24 y 61 meses después del episodio cardíaco, se compara-

ron con un grupo de sobrevivientes igual en número, edad y sexo. El estudio se basó en los registros electrocardiográficos tomados dos o tres días después del infarto (ECG temprano) y los realizados por lo menos cuatro semanas después (ECG tardío). Cincuenta y tres de los pacientes fallecidos y 82 de los sobrevivientes tenían ECG tardío. La dispersión del QT en los registros tempranos fue similar en los dos grupos, 112.1 vs 109.9 ms, pero la medida se acortó de manera importante en los ECG tardíos de los sobrevivientes, 110.9 a 76.5 ms, no ocurrió lo mismo con los fallecidos durante el estudio: 108 a 98.9 ms; esta diferencia es estadísticamente significativa ( $p= 0,016$ ). Es evidente que la

dispersión del QT medida en los ECG tomados tempranamente no es predictor de mortalidad en los siguientes cinco años, pero la persistencia del aumento inicial de la dispersión, en los registros realizados después de las cuatro semanas, sí puede estar ligado a ella. Sin duda son necesarios estudios prospectivos para confirmar los hallazgos de este trabajo.

- **Glancy JM, Garrat CJ, Woods KL, de Bono DP.** QT dispersión and mortality after myocardial infarction. *Lancet*. 1995; **345**: 945-948.

---

Jairo Gómez

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

### Fe de errata

Rogamos a nuestros lectores tomar en cuenta que en el artículo "Enfermedad de Kawasaki y fenómeno de Raynaud en un paciente de 15 años de edad" de los autores Philippe Chalem, Elias Forero, Alfonso Tenorio, José Félix Restrepo, Federico Rondón, Mario Peña y Antonio Iglesias, publicado en Acta Médica Colombiana, Volumen 20 No. 5 Septiembre/Octubre 1995, pp. 241-244, faltó mencionar la Institución a la cual pertenecen los autores: **Unidad de Reumatología, Hospital San Juan de Dios de Bogotá, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.**