

Ronda clínica y epidemiológica: Club de revistas

Carolina Estrada¹, Fabián Jaimes Barragán²

En esta sección de Ronda Clínica se harán reflexiones y comentarios sobre algunos artículos recientes que han sido considerados por la comunidad médica como investigaciones de gran relevancia para la práctica clínica y la salud pública: la revisión sistemática de Dinicolantonio y colaboradores (1) que cuestiona el paradigma de la dieta baja en sodio frente a la dieta normal en pacientes con falla cardíaca sistólica; la verificación de la importancia de la intuición médica en la detección de infecciones graves en niños según el estudio de Van den Bruel y colaboradores (2); decidir si tratar o no la bacteriuria asintomática en mujeres jóvenes con infecciones recurrentes del tracto urinario, de acuerdo con el ensayo clínico aleatorio de Cai y colaboradores (3); y por último, el descubrimiento de que los usuarios persistentes de cannabis muestran una disminución progresiva e irreversible de sus funciones neuropsicológicas desde la niñez hasta la mitad de la vida, en una gran cohorte prospectiva de neozelandeses seguida desde su nacimiento por Meier y colaboradores (4).

Rompiendo con el paradigma de la dieta baja en sodio en la enfermedad cardiovascular

Dinicolantonio JJ, Pasquale PD, Taylor RS, Hackam DG. Low sodium versus normal sodium diets in systolic heart failure: systematic review and meta-analysis. *Heart* 2012 Aug 21; 10.1136/heartjnl-2012-302337 (publicación adelantada en versión electrónica).

Pregunta: ¿Cuáles son los efectos de una dieta restrictiva en sodio en pacientes con falla cardíaca sistólica?

Alcance: solo se incluyeron ensayos clínicos aleatorios cuyos participantes fuesen mayores de 18 años con falla cardíaca sistólica (fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor de 40%), y cuya intervención hubiese sido el consumo de una dieta baja en sodio (1,8 g/día) comparada con una dieta de control normal en sodio (2,8 g/día). Los desenlaces incluyeron mortalidad y admisiones hospitalarias relacionadas con la falla cardíaca, y los

¹ Estudiante de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

² Profesor Titular, Departamento de Medicina Interna, Universidad de Antioquia e Investigador, Unidad de Investigaciones, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.
Financiación: trabajo apoyado parcialmente por la Estrategia de Sostenibilidad 2013-2104 de la Universidad de Antioquia.
Correspondencia: Fabián Jaimes Barragán; fjames@quimbaya.udea.edu.co

Recibido: enero 22 de 2013

Aceptado: enero 25 de 2013

evaluadores de dichos desenlaces estaban cegados a las intervenciones en todos los estudios incluidos. Todos los períodos de seguimiento fueron mayores de un mes y ningún estudio tuvo una población menor de 90 pacientes. El análisis de los estudios se hizo por intención de tratar.

Métodos: se efectuó la búsqueda de ensayos clínicos aleatorios en Ovid MEDLINE, Excerpta Medica (Embase), Cochrane Controlled Trials Register, Web of Science, Scopus Database, PubMed y Google Scholar. La búsqueda se restringió al lenguaje inglés y se actualizaba una vez a la semana hasta abril de 2012. El análisis de conjunto se llevó a cabo con un modelo de efectos aleatorios para agrupar los riesgos relativos (RR) de mortalidad y morbilidad, y la heterogeneidad se determinó por medio del estadístico I^2 con el cual I^2 menor de 30% representa "heterogeneidad baja", $I^2 = 30\%-50\%$ muestra "heterogeneidad moderada", e I^2 mayor de 50% significa "heterogeneidad sustancial". No fue posible la evaluación gráfica adecuada (*funnel plot*) del sesgo de publicación porque en el metaanálisis únicamente se incluyeron seis estudios.

Resultados principales: los ensayos tenían una mediana de 310 pacientes con rango intercuartílico (RIC) de 94 a 1.771, y una mediana de 584 días de seguimiento (RIC = 30-1.710). La mediana de edad de los pacientes fue de 74 años (RIC = 72,5-75,5) y 38% eran mujeres. Hubo un aumento significativo en la mortalidad de cualquier causa en los pacientes que recibieron una dieta baja en sodio comparados con quienes recibieron una dieta normal en sodio: RR = 1,95; IC95% = 1,66-2,29, $I^2 = 0\%$. Además, también aumentaron el riesgo de muerte súbita (RR = 1,72; IC 95% = 1,21-2,44, $I^2 = 0\%$), la mortalidad por falla cardíaca (RR = 2,23; IC95% = 1,77-2,81, $I^2 = 0\%$) y las admisiones hospitalarias relacionadas con la falla cardíaca (RR = 2,10; IC 95% = 1,67-2,64, $I^2 = 59\%$).

Conclusión: una dieta baja en sodio, comparada con una dieta normal en sodio, aumenta significativamente la morbilidad y la mortalidad en pacientes con falla cardíaca sistólica.

Comentario: actualmente parece clara la relación existente entre la alta ingesta de sodio y el aumento de la presión arterial, tanto para la población normotensa como para la hipertensa; de ahí que aún continúe vigente la recomendación de una

dieta baja en sodio como una medida saludable para la población general. Las guías dietéticas de los Estados Unidos recomiendan reducir el consumo diario de sodio a menos de 2.300 mg, es decir, menos de 6 g o una cucharada dulcera de sal. De hecho, algunos estiman que si la población de los Estados Unidos redujera el consumo de sal a 3 g/día podrían prevenirse entre 60.000 y 120.000 casos nuevos de enfermedad coronaria cada año, lo que se traduciría en un ahorro para el sistema de salud de 10 mil a 24 mil millones de dólares (5).

No obstante, esta recomendación podría tener notables excepciones pues este estudio demuestra que una dieta baja en sodio, comparada con una dieta normal, aumenta el riesgo de muerte y de reingresos hospitalarios en pacientes con falla cardíaca sistólica y fracción de eyección menor de 40%. A pesar de la consistencia de los hallazgos en los seis estudios incluidos en el metaanálisis, estos resultados se deben analizar teniendo en cuenta que los pacientes recibieron diuréticos de tipo furosemida y espironolactona para mejorar la sintomatología de la falla cardíaca en dosis superiores a las máximas recomendadas por la mayoría de las guías de falla cardíaca. Además, tres de los seis estudios imponían a los participantes una restricción de líquidos totales para 24 horas de máximo un litro, lo que sugiere que buena parte de la población final analizada ya estaba con hiponatremia, un reconocido factor de riesgo para mortalidad en falla cardíaca, e hipovolemia en el momento de someterse a la dieta baja en sodio. Esta "agresiva" combinación de dosis altas de diuréticos, restricción de líquidos y baja ingesta de sodio no es usual en la práctica clínica corriente, y puede explicar en buena parte los efectos desfavorables de la intervención evaluada en la revisión sistemática. Por tanto, parece innegable el beneficio de la reducción de sodio en la dieta de la población general como una medida global de salud pública, pero en pacientes con falla cardíaca se deben conocer primero las concentraciones sanguíneas de este ion antes de restringirlo, debido a que la dieta es una fuente natural y relativamente inocua de suplementación de la pérdida del sodio inducida por los diuréticos.

La intuición como un filtro más de infección grave en niños

Van den Bruel A, Thompson M, Buntinx F, Mant D. Clinicians' gut feeling about serious infections in

children: observational study. *BMJ* 2012 Sept 25; 345:e6144. doi: 10.1136/bmj.e6144.

Pregunta: ¿Cuál es el valor agregado que dan las corazonadas de que la infección en niños es más grave de lo que la evaluación clínica sugiere?

Diseño: estudio observacional

Lugar: Bélgica

Pacientes: 3.890 niños de 0 a 16 años que acudieron a consulta de atención primaria (médicos generales o pediatras de la comunidad) con cuadros de enfermedad aguda no mayor de cinco días. El promedio de edad fue de 5,05 años y 54,1% eran hombres.

Mediciones y desenlaces: las características clínicas de la enfermedad aguda, la impresión clínica general del médico, su respuesta intuitiva (la corazonada) al primer contacto con el paciente acerca de la gravedad de la condición y los diagnósticos subsecuentes de infección grave de acuerdo con la necesidad de hospitalización por más de 24 horas.

Resultados principales: 3.369 niños fueron clasificados, de acuerdo con la impresión clínica general del médico, como pacientes sin enfermedad grave, y seis de estos (0,2%) fueron finalmente admitidos al hospital con infecciones graves. La intuición de que algo andaba mal, a pesar de la impresión clínica de no tener una enfermedad grave, aumentó significativamente el riesgo de tener finalmente una infección más grave de lo que se creía: razón de probabilidades (Likelihood Ratio, LR) de 25,5; IC 95% de 7,9 a 82,0. Actuar según la intuición hubiese tenido el potencial de prevenir dos de los seis casos perdidos o mal clasificados como infección no grave (33% = porcentaje de verdaderos positivos o sensibilidad), con un "costo" de 44 alarmas falsas entre 3.363 niños que verdaderamente no tuvieron infecciones graves (1,3% = porcentaje de falsos positivos o el complemento de la especificidad). Las manifestaciones o presentaciones clínicas asociadas de manera independiente con desencadenar en el evaluador una corazonada fueron la presencia de convulsiones, la somnolencia, el patrón respiratorio anormal o cambiante, la pérdida de peso y los síntomas urinarios. Otro factor adicional desencadenante de dicha corazonada en el médico fue la preocupación

de los padres con respecto a que la enfermedad actual de su hijo había sido diferente de todas las anteriores (OR = 36,3; IC 95% = 12,3 a 107).

Conclusión: la corazonada de una enfermedad grave en los niños es una respuesta intuitiva de los clínicos basada en la preocupación de los padres y en la apariencia de los niños; y debe generar alguna acción para evitar la pérdida o el no diagnóstico de los niños con infecciones graves.

Comentario: existen dos tipos de conocimiento: tácito y explícito. El conocimiento tácito se basa en la presencia de un patrón de reconocimiento que ayuda a agrupar las respuestas que el individuo debe dar en un momento dado, y puede ir enriqueciéndose con la mayor sensibilización acerca de su entorno y con la adquisición de más experiencia. En cuanto al explícito, es el conocimiento codificado de la información médica y los aprendizajes científicos que pueden validar y esclarecer la naturaleza de la enfermedad; y es el tipo de conocimiento que se ha enfatizado en el entrenamiento médico. Sin embargo, en el diagnóstico oportuno de la enfermedad grave y aguda se requieren un patrón de reconocimiento rápido del estado del paciente y la habilidad del médico para responder de manera apropiada en el menor tiempo posible. Así, se considera que el reconocimiento de la inestabilidad y la agudeza del estado de salud de un paciente es una habilidad muy valiosa que depende del conocimiento tácito. Este tipo de conocimiento tácito (*gut feeling*, intuición o corazonada), no obstante, parece asociado también empírica y conceptualmente con variables clínicas claramente indicadoras de gravedad como las convulsiones, la somnolencia o el patrón respiratorio anormal.

De esta manera, a pesar de las reconocidas limitaciones de un estudio observacional conducido en sitios de práctica clínica diferentes de los nuestros, parece razonable considerar que la intuición o corazonada de que "algo está mal" en un niño con sospecha de infección aguda debería llevar a por lo menos tres tipos de conductas: 1) hacer una evaluación clínica completa y cuidadosa; 2) buscar ayuda o consejo de médicos clínicos de mayor experiencia; y 3) suministrar a los padres la consejería clara y completa acerca de los signos o señales de peligro en las enfermedades de sus hijos. Estas consideraciones no solo son útiles para médicos y estudiantes de medicina, sino también

para enfermeras y paramédicos que muchas veces son quienes tienen el primer contacto con el niño y pueden iniciar una cadena de respuestas que evite las pérdidas de pacientes con necesidad de una atención rápida y oportuna.

El significado de la bacteriuria asintomática en la mujer

Cai T, Mazzoli S, Mondaini N, Meacci F, Nesi G, D'Elia C et al. The role of asymptomatic bacteriuria in young women with recurrent urinary tract infections: To treat or not to treat? Clin Infect Dis 2012 Sept 15; 55:771-7

Pregunta: ¿Cuál es el impacto que tiene el tratamiento de la bacteriuria asintomática en la tasa de recurrencia de las infecciones del tracto urinario (ITU) en mujeres con ITU recurrente?

Diseño: experimento clínico controlado

Asignación: aleatoria

Cegamiento: no hubo cegamiento ni de pacientes ni de evaluadores del desenlace.

Período de seguimiento: doce meses.

Lugar: Centro de Enfermedades de Transmisión Sexual (Florencia, Italia).

Pacientes: 699 mujeres entre 18 y 40 años de edad que hubieran tenido regularmente relaciones sexuales con una sola pareja durante los últimos 12 meses, y al menos una ITU sintomática y tratada en los 12 meses previos al episodio actual de bacteriuria asintomática (BA). Se consideraba BA si al momento de ingresar al estudio la paciente estaba asintomática y tenía un cultivo de orina que mostrara al menos 10^5 unidades formadoras de colonia por mililitro (UFC/mL) de uropatógenos (bacterias entéricas gramnegativas, enterococos, *Staphylococcus saprophyticus* y estreptococos del grupo B).

Intervención: en el grupo de tratamiento (grupo B, 369 mujeres) se dio una terapia antibiótica según el antibiograma del germen cultivado de cada paciente por el tiempo indicado según el fármaco. En el grupo de control no tratado (grupo A, 330 mujeres) no se suministró ningún tipo de medicamento.

Desenlace: recurrencia de la ITU al final del tiempo de seguimiento (12 meses)

Resultados principales: los patógenos aislados con más frecuencia fueron *Escherichia coli* (grupo A: 38,4%; grupo B: 39,3%) y *Enterococcus faecalis* (grupo A: 32,7%; grupo B: 33,2%). Se presentaron 18 pérdidas de seguimiento en el grupo A y 8 en el grupo B. En el análisis de la población disponible durante todo el estudio, en el primer seguimiento a los tres meses hubo una diferencia marginal entre los dos grupos (RR = 1,05; IC 95% = 1,01-1,10), pero a los seis, entre las mujeres que se pueden volver a contar como población en riesgo por no haber presentado infección urinaria durante ese periodo, 23 mujeres (7,6%) del grupo A (no tratadas) y 98 (29,7%) del grupo B (tratadas) presentaron recurrencia de la ITU con una diferencia estadísticamente significativa (RR = 1,31; IC 95% = 1,21-1,42). En el último seguimiento a los 12 meses, entre las mujeres que se pueden volver a contar como población en riesgo por no haber presentado infección urinaria durante ese periodo, 41 pacientes (13,1%) del grupo A y 169 (46,8%) del grupo B tuvieron recurrencia (RR = 3,17; IC 95% = 2,55-3,90).

Conclusión: este estudio muestra que no se debe tratar la BA en mujeres jóvenes que presenten ITU a repetición; ello sugiere que la BA parece comportarse como un factor protector en la prevención de la recurrencia sintomática.

Comentario: las investigaciones clínicas han demostrado que el tratamiento de la BA está indicado solamente en mujeres embarazadas y ocasionalmente en las intervenciones invasivas de la vía urinaria. Además, los estudios moleculares de las cepas de *E. coli* aisladas de pacientes con BA comparadas con las de *E. coli* comensal de la flora intestinal de individuos sanos o con cepas típicamente uropatógenas han mostrado que los aislamientos de BA generalmente tienen un menor repertorio de genes de virulencia (6). Este hallazgo se ha relacionado con el fenómeno de la llamada "interferencia bacteriana", en la que las bacterias pierden sus genes de virulencia para adaptarse al hospedero en una relación de comensalismo, en la que compiten por nutrientes y producen sustancias contra las cepas verdaderamente virulentas. Estos hallazgos moleculares y de laboratorio se traducen ahora clínicamente en los resultados de Cai y colaboradores, que muestran cómo el tratamiento antibiótico de la BA en mujeres con recurrencia de ITU no solo es innecesario, sino

francamente nocivo, ya que triplica el riesgo de recurrencia en 12 meses de seguimiento, incluso con unas pérdidas de seguimiento del 3,7% de la población de estudio inicial. Otro hallazgo importante, que refuerza el papel protector de la BA, es que las pacientes que presentaban bacteriuria por *E. faecalis* tuvieron un viraje microbiológico luego del tratamiento hacia *E. coli* multirresistente; de ello se podría inferir que algunas cepas de *E. faecalis* podrían ser capaces no solo de adherirse a la mucosa de la vejiga sin producir síntomas, sino también de interferir con la colonización por otras cepas patógenas. En conclusión, salvo en las excepciones aceptadas de gestación e instrumentación de las vías urinarias, el tratamiento de la BA debería ser erradicado definitivamente de la práctica médica.

Los efectos a largo plazo de una sustancia “recreativa”

Meier MH, Caspiet A, Ambler A, Harrington H, Houts R, Keefe RSE et al. Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. PNAS 2012 Aug 27; 109: E2657–E2664.

Pregunta: ¿Cuál es la relación que existe entre el uso persistente de cannabis y el deterioro neuropsicológico, particularmente en consumidores que lo iniciaron en la adolescencia?

Diseño: cohorte prospectiva.

Lugar: Nueva Zelanda.

Pacientes: 1.037 individuos de una cohorte de nacimientos consecutivos entre abril de 1972 y marzo de 1973, seguidos hasta los 38 años. El 52% son hombres y las familias incluidas representan todo el espectro de clases sociales del país.

Exposición (factor de riesgo): uso persistente de cannabis, definido como el uso por cuatro o más días a la semana de acuerdo con los estándares del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM), en el año inmediatamente anterior a alguna de las evaluaciones que se hicieron a los 18, 21, 26, 32 y 38 años.

Desenlace: funciones neuropsicológicas a lo largo del tiempo de acuerdo con diferentes escalas, baterías y pruebas psicométricas (WISC-R, WAIS-IV, WMS-III, TMT, CANTAB y RAVLT).

Resultados principales: el uso persistente de cannabis se asoció con una disminución significativa a lo largo del tiempo en todos los dominios de las funciones neuropsicológicas, incluso después de controlar por los años de educación, el consumo de otras sustancias, las enfermedades mentales y el sexo. Las personas que fueron entrevistadas como conocedoras de las capacidades de cada uno de los individuos, generalmente familiares, reportaron también un aumento de los problemas cognitivos cotidianos como olvidos frecuentes en esos sujetos. La disminución de las capacidades cognitivas aumentó en los usuarios de cannabis que comenzaron su consumo en la adolescencia, y fue notable la relación dosis-respuesta con mayor decremento de las funciones mentales en los individuos con mayor consumo. También se pudieron evaluar las consecuencias neuropsicológicas de la suspensión de la droga, lo que demostró que no hubo una restauración de las capacidades mentales en quienes iniciaron el consumo en la adolescencia.

Conclusión: la marihuana posee un efecto neurotóxico en el cerebro de los adolescentes, lo que se manifiesta como una disminución de todas las funciones neuropsicológicas y del cociente intelectual (IQ) en quienes tienen un uso persistente o franca dependencia de dicha sustancia.

Comentario: la marihuana, al igual que en otros países occidentales, es la droga ilícita de mayor consumo en Colombia. El estudio nacional de sustancias psicoactivas del año 2011 evidenció que el 7% de los escolares de Colombia afirmaron haber fumado marihuana alguna vez en su vida, con más frecuencia en hombres (8,6%) que en mujeres (5,5%). El mayor consumo se observa en el grupo de 16 a 18 años con un 10,1% que declara haber fumado marihuana en el último año, seguido por el grupo entre 13 y 15 años con 5,4% y luego los de 11 a 12 años con 1,2% (7). A lo anterior se suma la creencia popular de que por ser una sustancia derivada de una planta no es nociva, y esa idea de inocuidad se ha diseminado en el imaginario colectivo. De ahí la importancia de los argumentos científicos del estudio de Meier y colaboradores, pues demuestran que el consumo constante de marihuana tiene efectos a largo plazo, inclusive 20 años después, en las funciones neuropsicológicas del consumidor. Estos efectos son

más evidentes e intensos en quienes inician el consumo en la adolescencia, que en nuestro contexto colombiano son el grupo de edad que más consume. Las pruebas neuropsicológicas que demostraron disminución en todas las áreas de funcionamiento fueron corroboradas por informantes cercanos, que confirmaron el estado funcional de los individuos en la vida diaria y el evidente deterioro que no retorna a la normalidad así se detenga el consumo. No se detectó en esta cohorte ningún deterioro en aquellos consumidores ocasionales o no regulares de cannabis, y es imposible confirmar y cuantificar si estos cambios cognitivos funcionales se traducen en problemas reales en la calidad de vida o en algún tipo de morbilidad. El consumo de marihuana, al igual que el de otras sustancias con impacto personal y de salud pública como el alcohol y el tabaco, debería ser una decisión individual y libre, pero adecuadamente informada acerca de sus consecuencias y efectos. Por lo tanto, todos los esfuerzos de intervención y prevención en la población más vulnerable de adolescentes deberían hacer parte de una política nacional de salud pública (8).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dinicolantonio JJ, Pasquale P Di, Taylor RS, Hackam DG. Low sodium versus normal sodium diets in systolic heart failure: systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2012 Aug 21;
2. Van den Bruel A, Thompson M, Buntinx F, Mant D. Clinicians' gut feeling about serious infections in children: observational study. *BMJ*. 2012 Jan;345:e6144.
3. Cai T, Mazzoli S, Mondaini N, Meacci F, Nesi G, D'Elia C, et al. The role of asymptomatic bacteriuria in young women with recurrent urinary tract infections: to treat or not to treat? *Clin Infect Dis*. 2012 Sep;55(6):771-7.
4. Meier MH, Caspi A, Ambler A, Harrington H, Houts R, Keefe RSE, et al. Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Oct 2;109(40):E2657-64.
5. Jun M, Neal B. Low dietary sodium in heart failure: time for a re-evaluation of guidelines? *Heart*. 2012 Dec 4;
6. Wagenlehner FME, Naber KG. Editorial commentary: asymptomatic bacteriuria--shift of paradigm. *Clin Infect Dis*. 2012 Sep;55(6):778-80.
7. Ministerio de Justicia y del Derecho. Estudio nacional de consumo de sustancias psicoactivas en población escolar Colombia. Bogotá D.C.: Gobierno nacional de la Republica de Colombia; 2011.
8. Gonzalez R, Swanson JM. Long-term effects of adolescent-onset and persistent use of cannabis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Oct 2;109(40):15970-1.

