

Síncope como manifestación del tromboembolismo pulmonar

Sr. Director: el síncope es una manifestación probablemente poco conocida o a veces olvidada del tromboembolismo pulmonar (TEP)¹⁻⁶. Presentamos el caso de un TEP bilateral secundario a una trombosis venosa profunda del miembro inferior izquierdo cuya forma de presentación fue un síncope.

Se trataba de un varón de 75 años sin antecedentes de interés que presenta un cuadro autolimitado en pocos minutos de pérdida de conciencia con sudoración profusa. A su llegada al servicio de Urgencias presentaba una presión arterial de 110/70 mmHg, una frecuencia cardíaca de 90 por minuto, una frecuencia respiratoria de 20 por minuto y una temperatura de 36,3 °C. El resto de la exploración física fue anodina salvo por la existencia de edema con distensión venosa superficial en todo el miembro inferior izquierdo. La bioquímica, la hematimetría y el estudio de coagulación fueron normales. El dímero-D (técnica de aglutinación látex) fue positivo. La gasometría arterial basal reveló una presión arterial de O₂ de 48 mmHg, una presión arterial de CO₂ de 30 mmHg y una saturación arterial de O₂ del 81%. La radiografía de tórax fue normal. El electrocardiograma demostró un ritmo sinusal a 90 por minuto y un bloqueo completo de rama derecha. Una ecografía-doppler venosa del miembro inferior izquierdo reveló una trombosis venosa profunda del territorio femoral. Una gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión demostró múltiples defectos de perfusión bilaterales con ventilación conservada (patrón de alta probabilidad de TEP). El paciente recibió tratamiento con oxigenoterapia y enoxaparina subcutánea a dosis de 1 mg/kg/12 horas. No hubo incidencias durante su ingreso hospitalario, y fue dado de alta en tratamiento con acenocumarol.

La investigación diagnóstica en un paciente con síncope puede resultar en muchos casos un desafío⁶, y con frecuencia puede ser el médico de Atención Primaria el primero en atender a estos pacientes. El síncope es más frecuente en pacientes con TEP con una obstrucción severa del flujo de salida del ventrículo derecho que da lugar a alteración del llenado del ventrículo izquierdo y caída del volumen latido y de la presión arterial sistémica⁵. No obstante, la presencia de síncope en el TEP no siempre implica que sea masivo, ya que puede ocurrir también por un reflejo vagal². Aproximadamente un 10% de los casos de TEP pueden presentarse como síncope o síncope de repetición^{1,3,4}. Por tanto, debemos incluir el TEP entre las posibilidades diagnósticas en los pacientes con síncope, sobre todo cuando existen factores de riesgo para TEP u otros hallazgos orientadores en la explo-

ración física o en las pruebas complementarias, como ocurrió en el paciente descrito.

J.M. CALVO ROMERO^a y E.M. LIMA RODRÍGUEZ^b
^aMedicina Interna. Hospital de Zafra. Zafra. Badajoz. ^bMedicina Familiar y Comunitaria. Hospital Perpetuo Socorro. Badajoz.

Correspondencia: J. M. Calvo Romero.
 Sergio Luna, 15, 2.º A.

06010 Badajoz
 Correo electrónico: jmcromero@eresmas.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Thames MD, Alpert JS, Dalen JE. Syncope in patients with pulmonary embolism. JAMA. 1977;238:2509-11.
2. Simpson RJ Jr, Podolak R, Mangano CA Jr, Foster JR, Dalldorf FG. Vagal syncope during recurrent pulmonary embolism. JAMA. 1983;249:390-3.
3. Goldhaber SZ, Visani L, de Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). Lancet. 1999;353:1386-9.
4. Calvo Romero JM, Arrebola García JD, Magro Ledesma D, Ramos Salado JL, Bureo Dacal JC, Bureo Dacal P, et al. El espectro clínico actual del tromboembolismo pulmonar. Rev Clin Esp. 2002;202:130-5.
5. Bell WR, Simon TL, DeMets DL. The clinical features of submassive and massive pulmonary emboli. Am J Med. 1977;62:355-60.
6. Kapoor WN. Syncope. N Engl J Med. 2000;343:1856-62.

Teoría higienista, ¿verdadero o falso?

Sr. Director: en relación con el interesante artículo "La dualidad campo-ciudad en procesos alérgicos respiratorios" de los doctores S. Pérez y M. Palomo, publicado en el número de septiembre de esta revista¹, quisiera añadir unos comentarios sobre la teoría higienista.

En las últimas dos o tres décadas la prevalencia de las enfermedades alérgicas ha experimentado un incremento significativo². Para explicar este fenómeno, desde el año 1989 la atención se ha centrado en la teoría higienista, la cual postula una relación inversa entre las infecciones en la infancia y el consiguiente desarrollo de asma y atopia. El cambio social y desarrollo económico que ha experimentado la sociedad en los últimos 50 años se ha traducido en una mejora de la salud pública, programas higiénicos dirigidos al control de aguas y alimentos, programas de vacunación, extensión del uso de antibióticos desde edades tempranas y la reducción de la unidad familiar. Estos cambios, por causar una drástica reducción en la exposición a infecciones durante la infancia, podrían haber dañado la maduración del sistema inmune, el desarrollo de la memoria inmunitaria y la tolerancia a aeroalergenos, particu-

larmente en aquellos individuos genéticamente predispuestos a padecer atopía.

Actualmente existen muchos estudios epidemiológicos que tratan de explicar esta teoría, pudiéndose agrupar en 5 categorías según se encuentre una exposición a patógenos microbianos, a lipopolisacáridos de la pared celular de bacterias gramnegativas (como potentes inductores de interleucina-12 e interferón gamma, producidos en los macrófagos y células T, respectivamente, y que muestran capacidad inmunomoduladora), a microorganismos comensales del tracto gastrointestinal, al medio ambiente campo/ciudad y a animales domésticos, y por último, una exposición a helmintos.

Sin embargo, no todos los estudios han encontrado una relación inversa entre infecciones y atopía³.

Aunque la literatura actual apoye epidemiológicamente y biológicamente el papel de la teoría higienista en el aumento de las enfermedades alérgicas, no hay una evidencia concluyente⁴. Es necesaria la realización de estudios de intervención con el fin de demostrar una relación de causalidad, investigar las interacciones gen-ambiente y mejorar las terapias y recomendaciones basadas en esta teoría respecto a la prevención de asma, atopía y enfermedades autoinmunes⁵.

J. REYES BALAGUER

Unidad de Alergia. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

Correspondencia: J. Reyes Balaguer.
Unidad de Alergia.
Hospital Universitario La Fe.
Avda. Campanar, 21.
46009 Valencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pérez Cachafeiro S, Palomo Lastra M. La dualidad campo-ciudad en procesos alérgicos respiratorios. *Semergen*. 2004;30:417-20.
2. Yazdanbakhsh M, Kremsner PG, van Ree R. Allergy, parasites and the hygiene hypothesis. *Science*. 2002;296:490-4.
3. Von Hertzen LC, Haahtela T. Asthma and atopy – the price of affluence? *Allergy*. 2004;59:124-37.
4. Prescott SL. Allergy: the price we pay for cleaner living? *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003; 90 Suppl 3:64-70.
5. Liu AH, Murphy JR. Hygiene hypothesis: fact or fiction? *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:471-8.

De pesca con raloxifeno

Sr. Director: en una reciente revisión sobre el tratamiento hormonal sustitutivo en la prevención de cardiopatía isquémica en la menopausia Caballero et al señalan al raloxifeno como una alternativa al tratamiento habitual con estrógenos con o sin progestágenos¹. A pesar de que comentan que son necesarios más estudios que confirmen el posible efecto beneficioso, nos parece que es conveniente hacer algunas matizaciones sobre este supuesto efecto protector.

El estudio MORE fue diseñado para evaluar la eficacia del raloxifeno en el tratamiento de las mujeres con osteoporosis. Los eventos cardiovasculares no fueron una variable de interés del estudio ni el tamaño muestral calculado capaz de detectar diferencias significativas al respecto². Posteriormente, en un artículo al margen de la publicación principal se analizaron con detalle los resultados de los eventos cardiovasculares destacando un potencial beneficio para el subgrupo de mujeres con un riesgo cardiovascular alto³.

En la tabla 1 del estudio los resultados están divididos en dos poblaciones. Por un lado se describe una ausencia de beneficio o de perjuicio del raloxifeno sobre los eventos cardiovasculares en la población total del estudio (N: 7.705, RR: 0,86 IC 95% 0,64-1,15 para 60 mg/d y RR: 0,98 IC 95% 0,74-1,30 para 120 mg/d). Por otro lado se objetiva un efecto protector en un subgrupo de mujeres del estudio con un mayor riesgo cardiovascular (N: 1035, RR: 0,60 IC 95% 0,38-0,95 para ambas dosis)³. Los resultados sobre las mujeres que no presentan un alto riesgo cardiovascular no están disponibles. Estos datos serían los que deberían de habernos proporcionado ya que su hipótesis nula es que el RR es similar en las mujeres de alto riesgo y en las que no lo presentan elevado. Si echamos números, e invitamos a los lectores a este didáctico ejercicio, si en el grupo de alto riesgo el efecto es protector y en la cohorte completa el efecto no es significativo es porque en el resto de las mujeres del estudio (6.607 mujeres) el efecto es justamente el contrario, mostrándose perjudicial, aunque sin alcanzar significación estadística (RR: 1,12 IC 95% 0,82-1,53).

A la hora de abordar un análisis de subgrupos es necesario preguntarnos sobre determinados aspectos para evaluar hasta qué punto es creíble. Un listado de utilidad es el elaborado por Oxman y Guyatt el cual incluye las siguientes preguntas⁴: 1) ¿es la diferencia sugerida un resultado dentro de un mismo estudio o entre diferentes estudios?; 2) ¿una hipótesis precedió el análisis del subgrupo?; 3) ¿los autores evaluaron un número limitado de hipótesis?; 4) ¿es la magnitud del efecto importante?; 5) ¿es el efecto estadísticamente significativo?; 6) ¿es el efecto consistente en diferentes estudios?; y 7) ¿existe evidencia indirecta que apoye el efecto observado? En el estudio MORE la hipótesis no precedió, ni fue una de entre unas pocas, al inicio del estudio. A pesar de que el efecto ha sido observado dentro de un mismo estudio y que la magnitud del efecto es importante y significativa (z-test, p: 0,0144) no se dispone de datos indirectos que apoyen esta hipótesis ni que señalen que se trata de un efecto consistente. El análisis de subgrupos se puede convertir en lo que los anglosajones denominan “ir de pesca” (fishing expedition) en busca de un resultado favorable. Es nuestra tarea el estar atentos y ser, cuando menos escépticos, visto lo visto, ante este tipo de análisis.

El raloxifeno en el estudio MORE mostró que triplica el riesgo de tromboembolismo (RR: 3,1; IC 95% 1,5-6,2) y aumenta el riesgo de sofocos. A pesar de todo esto el estudio RUTH ha sido diseñado con la intención de evaluar es-

Tabla 1. Resumen de los eventos cardiovasculares a los 4 años de seguimiento

	Participantes en el estudio MORE (n = 7.705)				
	Placebo	60 mg	120 mg	Riesgo relativo (95% IC)	
				60 mg	120 mg
Número total	2.576	2.557	2.572		
Eventos coronarios	96	82	94	0,86 (0,64-1,15)	0,98 (0,74-1,30)
Mujeres con riesgo cardiovascular elevado (n = 1.035)					
Número total	317	369	359		
Eventos coronarios	41	28	28	0,60 (0,38-0,95)	0,60 (0,38-0,95)
Mujeres con riesgo cardiovascular normal o bajo (n = 6.607)					
Número total	2.259	4.411			
Eventos coronarios	55	120		1,12 (0,82-1,53)	

Adaptada de Barrett-Connor et al³.

ta hipótesis y está llevándose a cabo en mujeres con antecedentes de enfermedad coronaria o con un riesgo cardiovascular alto⁵. Es la mayor cohorte de mujeres postmenopáusicas con alto riesgo cardiovascular reclutada hasta el momento. La búsqueda de resultados positivos y el ampliar la cuota de mercado es un objetivo evidente y previsible de la industria farmacéutica. Conociendo la existencia del riesgo aumentado de tromboembolismo, las múltiples intervenciones que ya han mostrado un beneficio y el incierto efecto señalado en mujeres de menor riesgo podríamos preguntarnos incluso si es ético llevar a cabo un estudio así.

Los resultados del estudio WHI⁶, en relación con la terapia hormonal, contradicen lo que hasta hace poco tiempo constituía una verdad inmutable: el claro beneficio cardiovascular que el tratamiento con estrógenos, solos o asociados a gestágenos, producía en la mujer que los tomaba. El estudio WHI ha demostrado que el tratamiento hormonal no sólo no reduce el riesgo cardiovascular (relacionado tanto con la enfermedad cardiovascular como cerebrovascular) sino que lo aumenta. Debemos aprender del error y ser muy cautos a la hora de atribuir determinados efectos a tratamientos no suficientemente avalados por estudios de calidad. El sugerir posibles efectos por los resultados de estudios post-hoc es persistir en el error.

El mensaje, aunque incierto, ha calado en algunos profesionales sanitarios e instituciones, y el potencial beneficio cardiovascular del raloxifeno es esgrimido como una razón para prescribirlo⁷.

Actualmente no creemos que sea adecuado señalar al raloxifeno como una alternativa, aunque sea con reservas, al tratamiento hormonal para la cardiopatía isquémica.

P. ALONSO-COELLO^{a,b}, A. LÓPEZ GARCÍA-FRANCO^a
y M. LÓPEZ-YARTO ELEJABEITIA^c

^aMédico de Familia. Grupo de la Mujer (PAPPS).

^bMiembro de la Red Temática de MBE.

^cEspecialista en Ginecología y Obstetricia.

Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital del Mar. Barcelona

Correspondencia: P. Alonso Coello
S/ San Antonio M.^a Claret, 171, 4.º.
08025 Barcelona

BIBLIOGRAFÍA

1. Caballero M, Novo E, Nadal MJ. Tratamiento hormonal sustitutivo en la prevención de cardiopatía isquémica en la menopausia. *Semerger*. 2004;30(8):391-6.
2. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA*. 1999;282(7):637-45.
3. Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A, Anderson PW, Cox DA, Hossowski K, et al. MORE Investigators (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation). Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: four-year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial. *JAMA*. 2002;287(7):847-57.
4. Oxman AD, Guyatt GH. A consumer's guide to subgroup analyses. *Ann Intern Med*. 1992;116(1):78-84.
5. Wenger NK, Barrett-Connor E, Collins P, Grady D, Kornitzer M, Mosca L, et al. Baseline characteristics of participants in the Raloxifene Use for The Heart (RUTH) trial. *Am J Cardiol*. 2002;90(11):1204-10.
6. Writing Group for the Woman's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA*. 2002;288:321-33.
7. Gabriel R, Gamero F, Palacios S. Eficacia y utilidad de raloxifeno en la prevención y tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica. *Evidence-Based Medicine* (ed. esp.). 2004;3:87-90.

Réplica

Sr. Director: me parece interesante que se presenten críticas a los estudios y se hable de las limitaciones que presentan para centrar la repercusión real de sus resultados y evitar la inapropiada expansión especialmente por sobrevaloración de éstos. Cuando se realizan ensayos clínicos es importante analizar los objetivos principales de éstos y el tipo de población seleccionada para interpretar adecuadamente los resultados. Especialmente pueden llevar a error los análisis de objetivos secundarios o de subgrupos como bien menciona el autor y se debe ser cauto al asumir sus conclusiones.

Nuestra intención en esta revisión y actualización es valorar el estado actual y previo de la terapia hormonal sus-

titutiva (THS) en prevención cardiovascular. No es un alegado para su uso en prevención y la experiencia ha demostrado que la evidencia puede cambiar con el tiempo. El inicio de la THS tenía un fundamento fisiopatológico claro y múltiples ensayos no aleatorizados que sugerían su beneficio desde el punto de vista cardiovascular. Incluso paneles de expertos la recomendaron como alternativa de prevención en guías de práctica clínica. Tras varios años se confirma que tanta “aparente evidencia” no lo era tanto y que su uso de hecho aumenta el riesgo de muerte. Esto y la experiencia con otros fármacos sugieren que las evidencias cambian a veces con el tiempo. Hay fármacos maravillosos que la prueba del tiempo ha confirmado su utilidad y otros que no pasan dicha prueba. Esto, es claro, todos lo sabemos y no es necesario que nadie lo recuerde, pero si no se prueba no avanzamos.

El raloxifeno supone una THS con bases fisiológicas coherentes por sus efectos metabólicos que podrían sugerir un posible efecto beneficioso desde el punto de vista cardiovascular. Hasta el momento actual el estudio MORE, que no se realizó con la intención de valorar el beneficio sobre el riesgo cardiovascular y así lo indicamos, es el único que recaba información en el análisis del subgrupo de mujeres de riesgo de un posible efecto beneficioso. Nuestra intención no es un análisis del estudio MORE exhaustivo ni sacar conclusiones de índole práctica sobre sus resultados. Nuestra intención es dar datos actualizados sobre el tema motivo de la revisión. No hemos hecho un análisis exhaustivo de todos los estudios en sus diversos aspectos que se mencionan en esta actualización porque sobrepasa el objetivo de ella. Si al autor de la carta pretende discutir los resultados del estudio MORE y sus limitaciones debería mandar esta carta a la revista JAMA dando

contestación a los autores de dicho artículo, no a los autores de esta revisión.

Por otro lado no creo que esta carta deba publicarse en los términos que se manda por lo que acabo de comentar y porque hace dudar de la capacidad científica y de los conocimientos de estadística, que desde luego tenemos, de los autores del artículo publicado. En ningún momento mencionamos ni recomendamos que pudiera plantearse una actitud de THS con raloxifeno y será el estudio RUTH el que aclare estos términos como nosotros también comentamos. En ningún momento se intuye ningún interés comercial en nuestras palabras por lo que creo resulta grave mencionar este tema “entre líneas” por al autor de la carta. Creo que todo lo que se publica en las revistas científicas como la de SEMERGEN debe cumplir unos requisitos en cuanto a interés (nuestro interés es la revisión del tema) y circunscribirse a los datos objetivos. Nuestra intención no es la crítica de los estudios. Además deben utilizarse los términos en su justa medida, sin matices irónicos ni mensajes de crítica porque sí. La carta peca de alguno de estos defectos, principalmente en la forma.

Como conclusión, creo que hay mala intención entre líneas en esta carta en los términos en que se escribe. Creo que no aporta ninguna información de interés a lo que ya mencionamos sobre el tema en la revisión, que es la actualización sobre el estado de la THS en prevención cardiovascular. La crítica como mucho debe dirigirse a los autores e investigadores del estudio MORE y a la revista JAMA, que los publica.

Un saludo.

E. NOVO GARCÍA
Sección de Cardiología.
Hospital General de Guadalajara. Guadalajara.