

EOPs Evidencia orientada a los pacientes

Se ha demostrado que de cada encuentro entre el médico y un paciente internado se generan cinco preguntas, una de las cuales puede ser respondida por una adecuada búsqueda en la literatura y la evaluación crítica de la misma¹. En un estudio sobre pacientes ambulatorios, se observó que se generan dos preguntas por cada tres pacientes vistos y que sólo el 30% son respondidas en la visita². Además, los médicos reportan estar insatisfechos con los textos desactualizados, su falta de conocimiento acerca de cómo encontrar respuestas y la falta de tiempo para encontrar la información adecuada para resolver los problemas de los pacientes.

Describiremos una herramienta práctica para aprender a evaluar críticamente la literatura a partir de pacientes reales. Comenzaremos con un ejemplo y luego discutiremos su utilidad educativa y sus limitaciones clínicas. Llamaremos a esta herramienta **EOPs: Evidencia orientada a los pacientes**.

Creando una EOPs: el escenario educacional.

Durante un pase de Medicina Familiar, un Residente comenta el caso de una paciente vista en la guardia el día anterior con un cuadro de Enfermedad Pelviana Inflamatoria (EPI) leve. El residente consultó con un Residente de año superior y prescribieron ceftriaxone más doxiciclina. Otro Residente comentó que se podría haber indicado monodosis de ceftriaxone más monodosis de 1 gr. de azitromicina. El Jefe de Residentes solicitó al Residente que había atendido a la paciente que hiciera una búsqueda que permitiera contestar la pregunta acerca de si los esquemas propuestos son igualmente eficaces en el tratamiento de la EPI y de ser así qué sucedía con los costos.

El Residente realizó una búsqueda en MEDLINE (ver más abajo como la realizó). El Residente encontró diferentes trabajos y los analizó utilizando una guía acerca de "Cómo leer un artículo sobre terapéutica y "Cómo leer un artículo sobre costo efectividad" y concluyó que los artículos eran válidos y aplicables a su paciente.

La situación que acabamos de describir está siendo cada vez más frecuente en diversos ámbitos educativos, pero no termina aquí. Dos meses después, en un pase de guardia, se presentó otra paciente similar. Se suscitó una discusión parecida a la del Pase de Medicina Familiar. El residente mostró el trabajo que había sido preparado como una EOPs. En el pase de guardia se utilizó la EOPs construida para discutir el manejo de las EPI. Se aprovechó la ocasión para repasar cómo interpretar un artículo sobre terapéutica y sobre costo efectividad y la aplicabilidad en un paciente individual.

Veamos a continuación cómo se construyó la EOPs:

- Se escribió el caso clínico.
- Se formularon las preguntas que generó el paciente.
- Se describieron los términos empleados para realizar la búsqueda bibliográfica.
- Se destacaron aspectos de relevancia incluyendo la respuesta a la pregunta.
- Se resumieron los hallazgos de los estudios que respondieron las preguntas.
- Se citaron las referencias de los estudios.

EOPs Número Uno: Tratamiento de EPI

a) Caso clínico: Una paciente de 23 años consulta a la guardia por un dolor pelviano agudo de 14 horas de evolución. Tiene relaciones sexuales ocasionales con la misma persona y emplea el preservativo en forma irregular "según los días". Sus ciclos son regulares con una fecha de última menstruación 17 días antes de la consulta. Se encuentra en perfecto estado general. Al examen físico sólo se constata secreción amarillenta por orificio cervical y un leve dolor a la palpación y movilización de cuello y anexos. No tiene fiebre ni peritonismo. El Residente que atiende a la paciente prescribe ceftriaxone monodosis de 250 mg. (para cubrir el gonococo) más doxiciclina 100 mg cada 12 horas por siete días (para cubrir la Chlamydia trachomatis). Prescribe tratamiento para la pareja y realiza recomendaciones sobre prácticas de sexo seguro.

b) Preguntas que generó la paciente (luego de haber sido presentada en el pase):

- 1) El tratamiento con monodosis de azitromicina, ¿es al menos tan eficaz como la doxiciclina por siete días en el tratamiento de la EPI cuando esta presente la C. trachomatis?

- 2) ¿El tratamiento con monodosis de azitromicina es más costo efectivo que el tratamiento con doxiciclina por siete días?

c) Búsqueda bibliográfica en Medline (sólo disponible en idioma inglés): Para responder la primera pregunta se utilizaron las siguientes palabras clave "EPI" o "salpingitis" o "cervicitis" o "endometritis", "tratamiento", "antibióticos" y "estudios controlados aleatorizados". Se seleccionó un estudio que se describe más adelante. Para responder la segunda pregunta se emplearon las mismas palabras, pero se colocó "estudios de costo-efectividad" en vez de estudios aleatorizados. También se encontró un artículo que se comenta más adelante.

d) Puntos salientes acerca de la EPI

La EPI es una enfermedad ascendente del tracto genital femenino, no relacionada con el embarazo o procedimiento quirúrgico en la cual los microorganismos se diseminan desde el cuello y la vagina hacia el útero, trompas y estructuras pelvianas adyacentes.

Suele ser una entidad polimicrobiana, de allí que en el tratamiento se deben cubrir los gérmenes que más frecuentemente la producen: el gonococo y la C trachomatis. Por eso los esquemas terapéuticos propuestos siempre contemplan una asociación de antibióticos. En ocasiones se hallan involucrados gérmenes anaerobios.

La EPI es una enfermedad de transmisión sexual y por eso la pareja de la paciente debe recibir tratamiento.

La C trachomatis puede ser portada en forma asintomática y está demostrado que el tratamiento en este período reduce el riesgo de EPI. Tanto la C trachomatis como el gonococo pueden producir un amplio espectro de enfermedad desde una cervicitis purulenta hasta enfermedad pelviana grave con peritonitis o sepsis.

La EPI puede tener consecuencias devastadoras en las mujeres. Las secuelas más temidas son la infertilidad tubaria y el embarazo ectópico. Las secuelas pueden aparecer aún luego de una EPI leve.

La incidencia de EPI está en aumento en los Estados Unidos.

Los factores de riesgo para EPI son: la edad (15 a 24 años), la situación socioeconómica adversa, un alto número de parejas sexuales, las duchas vaginales y el uso de drogas ilegales.

Para diagnosticar EPI es necesario que la paciente presente dolor abdominal bajo bilateral, dolor a la movilización de cuello y anexos más unos de los siguientes criterios:

1. Temperatura mayor de 38 grados.
2. Leucocitos mayores de 10.500.
3. Material purulento en la culdocentesis.
4. Masa inflamatoria en ecografía.
5. Eritrosedimentación mayor de 15 mm/hora
6. Evidencia por cultivo o método alternativo de C trachomatis y/o gonococo en endocervix.
7. Hallazgo de cervicitis purulenta por la presencia de 10 leucocitos por campo de inmersión en aceite en la secreción cervical.

Entre el 10 y el 17% de mujeres con cervicitis gonocócica no tratada desarrollan EPI. La C trachomatis es el germen más comúnmente como causante de enfermedades de transmisión sexual.

El tratamiento de la EPI es médico la mayor parte de las veces. El tratamiento se realiza con esquemas antibiótico que cubran los microorganismos responsables y debe prescribirse siempre a la pareja.

Está demostrado que el tratamiento con 1 gr. Monodosis de azitromicina es al menos tan eficaz como el tratamiento con doxiciclina 7 días. Aun en la época que la azitromicina era más cara, la monodosis constituía una estrategia costo-efectiva. En la actualidad con la reducción de costos, la estrategia con monodosis aumenta la adherencia al tratamiento con la disminución de riesgo de complicaciones y difusión de una enfermedad de transmisión sexual como lo es la C Trachomatis.

e) Resumen de los trabajos encontrados

Pregunta 1

El tratamiento con monodosis de azitromicina, ¿es al menos tan eficaz como la doxiciclina por siete días en el tratamiento de la EPI cuando esta presente la C. trachomatis?

Martin DH, Tomaz F, Mroczkowski, MD et al. A controlled trial of a single dose of azithromycin for the treatment of chlamydial urethritis and cervicitis. (Un ensayo controlado de monodosis de azitromicina en el trata-

Notas Farmacológicas.

Lo que hay que saber acerca del orlistat

¿Qué es el orlistat, cómo se indica y cuál es la evidencia que lo avala?

El orlistat, un inhibidor potente y selectivo de las lipasas gastrointestinales fue aprobado por la FDA para el tratamiento de la obesidad.

El ensayo clínico aleatorizado, doble ciego placebo controlado más importante publicado hasta el momento evaluó al orlistat en dosis de 120 mg 3 veces por día administrado con las comidas. Se demostró que en pacientes que recibían una dieta levemente hipocalórica (~600 Kcal/día) el orlistat disminuyó el peso significativamente más que el placebo y previno la recuperación a 1 y 2 años de seguimiento respectivamente ¹⁻² (se comentará en el Nro.6 de Evidencia 1998).

El estudio (con 743 pacientes) demostró la eficacia del orlistat en provocar mayor pérdida de peso que el placebo (10,2% o 10,3 kg vs. 6,1% o 6,1 kg con una $p < 0,001$) luego de un año de seguimiento y su capacidad de prevenir su recuperación (la mitad de la ganancia de peso orlistat vs placebo $p < 0,001$) con una dieta normocalórica en el segundo año de seguimiento.

La mejor dosis fue evaluada en un estudio multicéntrico aleatorizado, doble-cego, placebo controlado que estudió a 676 hombres y mujeres obesos de 18 años y más con un IMC (Índice de Masa Corporal) entre 28 y 43 kg x m². Demostraron que el orlistat redujo significativamente más peso que el placebo en 6 meses en una forma dosis dependiente. En términos absolutos la pérdida fue mayor en el grupo de 120 mg 3 veces por día (9.8%). ³⁻⁴

¿Cuáles son sus efectos adversos, su perfil de interacciones medicamentosas y otros efectos metabólicos?

Los efectos adversos gastrointestinales fueron más comunes en el grupo orlistat: heces grasas, incremento de la defecación, spotting graso, heces blandas y líquidas, urgencia fecal, flatulencia, incontinencia fecal. ²⁻⁴

Estudios farmacocinéticos en voluntarios sanos han demostrado que el orlistat no altera la farmacocinética del atenolol, la furose-mida, nifedipina y captopril en forma significativa ⁵, ni la biodisponibilidad de la warfarina ⁶, fenitoína ⁷, de la nifedipina de acción prolongada ⁸, tampoco digoxina ⁹, gliburida ¹⁰ ni modifica los efectos inhibitorios de la ovulación provocado por los anticonceptivos orales ¹¹. Sin embargo orlistat redujo significativamente la absorción de vitamina E, D y beta caroteno pero no de vitamina A ²⁻¹²⁻¹³ lo cual sugiere que a largo plazo pudiera ser necesario la suplementación en obesos tratados con la droga que desarrollen deficiencia vitamínica. Por otro lado produjo una disminución de la LDLcolesterol y colesterol total así como de la relación LDL/HDL colesterol, glucemia y los niveles de insulina ²⁻⁴.

COMENTARIO

Esto demuestra que el orlistat es eficaz para lograr mayor reducción del peso en obesos con buena adherencia a la dieta durante 1 año y para disminuir la reganancia de peso en obesos que retornan a la dieta normocalórica luego de una dieta hipocalórica en otro año de seguimiento. Ahora bien, ¿podemos trasladar estos datos a nuestra práctica cotidiana? ¿A quiénes se la vamos a ofrecer? ¿Cuál es su seguridad a largo plazo? ¿Es costo efectiva con respecto a tratamientos previos?

Creemos que podemos trasladar su eficacia a nuestra práctica en pacientes obesos muy seleccionados que cumplan las indicaciones de dieta y actividad física. No está claro qué sucede con las comorbilidades tan habituales en obesos. Los estudios farmacocinéticos

muestran que no se alteran drogas muy comúnmente asociadas en pacientes obesos como los antihipertensivos. No hay estudios de más de 2 años de seguimiento. Lo más interesante de esta droga es que no tiene una clara alternativa previa para el médico de familia pero por otro lado nos preguntamos qué significa para un obeso con un IMC de entre 28 y 47 Kg/m² eventualmente perder 1 punto de IMC en un año. Esperamos tener resultados acerca de la disminución de la morbi-mortalidad a largo plazo. Mucho se debe recorrer aún desde el punto de vista de la terapia farmacológica en el manejo de la obesidad, probablemente éste sea el inicio de una nueva etapa con más herramientas para los médicos de atención primaria.

Dra. M. Marcela Botargues

Unidad de Medicina Familiar y Preventiva. Hospital Italiano de Buenos Aires.

Referencias

1. A one-year trial to assess the value of orlistat in the management of obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997 Jun; 21 Suppl 3: S24-S30.
2. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. European Multicentre Orlistat Study Group *The Lancet* 1998, July 18; 352: 167-72
3. Efficacy and tolerability of orlistat in the treatment of obesity: a 6-month dose-ranging study. Orlistat Dose-Ranging Study Group. *Eur J Clin Pharmacol* 1998 Apr;54(2):125-32
4. Orlistat (Ro 18-0647), a lipase inhibitor, in the treatment of human obesity: a multiple dose study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995 Apr;19(4):221-6
5. Effect of the lipase inhibitor orlistat on the pharmacokinetics of four different antihypertensive drugs in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1996;51(1):87-90
6. The effect of orlistat on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 1996 Jul;36(7):659-66
7. The effect of orlistat on the pharmacokinetics of phenytoin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 1996 Jul;36(7):654-8
8. Lack of effect of orlistat on the bioavailability of a single dose of nifedipine extended-release tablets (Procardia XL) in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 1996 Apr;36(4):352-5
9. The influence of reduced dietary fat absorption induced by orlistat on the pharmacokinetics of digoxin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 1995 Aug;35(8):840-3
10. The influence of orlistat on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of glyburide in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 1995 May;35(5):521-5
11. Lack of interaction between orlistat and oral contraceptives. *Eur J Clin Pharmacol* 1996;50(5):421-4
12. The effect of orlistat, an inhibitor of dietary fat absorption, on the absorption of vitamins A and E in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 1996 Jul;36(7):647-53
13. The effect of orlistat, an inhibitor of dietary fat absorption, on the pharmacokinetics of beta-carotene in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 1996 Feb;36(2):152-9