



Clínica-UNR.org

Publicación digital de la 1ª Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica
Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario
Rosario - Santa Fe - República Argentina



Suplemento mensual - Año 1 - N°1 - Mayo 2009

Literatura Científica Seleccionada en Medicina Interna

www.clinica-unr.org

Índice de este número:



Puesta al día

- Dronedarona para el tratamiento de la Fibrilación Auricular: el estudio ATHENA
- Asma: una revisión del tratamiento
- Cuando el pasado es el prólogo: el antecedente propone el diagnóstico (dos casos ilustrativos)



Revista de Revistas

- Riesgo de muerte asociado a la medicación de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) de reciente diagnóstico.
- Diez años de seguimiento de control intensivo de la glucemia en diabetes mellitus tipo 2.
- Respuesta hipertensiva aguda en pacientes con Stroke. Patofisiología y manejo.



Artículos *on line* Recomendados por el Prof. Dr. Alfredo Rovere

- Expanding the Recognition and Assessment of Bleeding Events Associated With Antiplatelet Therapy in Primary Care - Review
- Symposium on cardiovascular diseases



Análisis racional

- Definición de Conceptos
- ¿Tiene este paciente adulto una Artritis Séptica?

© 2009 Clínica-UNR.org

Publicación digital de la 1ª Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica
Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario.

Todos los derechos reservados.

e-mail: info@clinica-unr.com.ar / www.clinica-unr.org

Mayo de 2009



Dronedrona para el tratamiento de la Fibrilación Auricular: el estudio ATHENA Hohnloser et al. N Engl J Med 2009;360:668

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia que más comúnmente requiere ingresos hospitalarios. Si bien los síntomas relacionados a la arritmia y los accidentes cerebrovasculares isquémicos cardioembólicos son significativamente reducidos mediante el control de la respuesta ventricular y la anticoagulación, el mantenimiento del ritmo sinusal se asocia a una mejoría de la capacidad física y de la calidad de vida. La restauración y mantenimiento prolongado del ritmo sinusal es el objetivo actual del tratamiento en los pacientes con FA.

La amiodarona es un potente fármaco antifibrilatorio, pero puede inducir serios efectos adversos sobre todo con el uso crónico. Cambios bioquímicos introducidos en esta molécula con el objeto de reducir los efectos sobre la función tiroidea han dado origen a **dronedrona**, un antiarrítmico con menor interferencia a este nivel y con una vida media más corta (aproximadamente 24 horas) al ser menos liposoluble.

Comentamos que sabemos hoy de la Dronedrona:

- **Estudios con Dronedrona.**

En los últimos 18 meses se han publicado dos trabajos de buen diseño metodológico en relación a este nuevo antiarrítmico. El primero, publicado por Singh y colaboradores (N Engl J Med 2007;357:987), demostró que el fármaco era más efectivo con significancia estadística que el placebo en mantener el ritmo sinusal y en controlar la respuesta ventricular durante las recurrencias de la FA. Sin embargo, el segundo estudio utilizando el efecto antiarrítmico de la dronedrona versus placebo en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada, clase funcional III y IV (Estudio ANDROMEDA; Kober y col, N Engl J Med 2008;358:2678), tuvo que terminar precozmente porque la rama tratamiento presentó un aumento significativo de la mortalidad.

- **El estudio ATHENA.**

En este estudio multicéntrico, control-placebo, de 4628 pacientes con un seguimiento a 21 meses, la tasa de hospitalización y muerte de causa cardiovascular fue menor en el grupo tratamiento que en el grupo placebo (31.9% versus 39.4%; $P < 0.001$; y 2.7% versus 3.9%, $P = 0.03$, respectivamente). Las náuseas, diarrea, rash, aumento de los valores de creatinina, bradicardia y prolongación del QT

fueron más comunes en el grupo tratamiento, aunque no se observaron mayores efectos adversos respiratorios ni alteraciones funcionales de la tiroides, aunque debe notarse que el seguimiento no fue mayor a 2 años (momento a partir del cual suelen aparecer dichas complicaciones).

Este fármaco de reciente aparición, aún no aprobada por la mayoría de las entidades de regulación de medicamentos (incluida la ANMAT), probablemente ocupe un lugar en el arsenal terapéutico de la FA con este estudio.

Dos detalles más debemos remarcar: no hay estudios comparados con otras terapéuticas (fármacos, técnicas de ablación) y los existentes no se han prolongado por más de 2 años, momento a partir del cual comienzan a aparecer efectos adversos con amiodarona.

.....

Asma: una revisión del tratamiento

Fanta CH. Asthma: drug therapy. N Engl J Med 2009;360:1002-14.

El asma es una enfermedad pulmonar que ocurre como consecuencia de una obstrucción reversible del flujo aéreo producida por la combinación de constricción del músculo liso e inflamación bronquial. Es una enfermedad altamente prevalente, afectando a 300 millones de personas en todo el mundo. En los últimos 20 años ha habido un progreso importante en el tratamiento expresado en una reducción de las crisis, ingresos y muertes asociados a esta patología. La revisión discute los avances y su actualización su manejo adecuado.

Puntos destacables:

- ✓ Debido a la aparición de nuevas drogas que tienen acción sobre ambos sustratos fisiopatológicos de la enfermedad, el arsenal terapéutico se ha reclasificado según el rol que ocupan en el tratamiento: fármacos de rápida acción o rescate (agonista- β de acción rápida, ej. salbutamol, terbutalina) y fármacos de control a largo plazo (corticoides inhalados, agonistas- β de acción prolongada, antagonistas de receptores de leucotrienos -ej. montelukast- y terapia inmuno moduladora biológica -ej. terapia anti-IgE-).
- ✓ Cuando un paciente necesita utilizar fármacos de acción rápida más de 2 veces por semana, requiere tratamiento con corticoides inhalados, inicialmente a dosis bajas.
- ✓ A diferencia de lo que siempre se promulgó, los corticoides inhalados, incluso a dosis bajas (ej. 88 μ g de formoterol), pueden producir efectos adversos sistémicos relacionados con su uso

crónico (cataratas, disminución de la densidad mineral ósea, aumento de la presión intraocular, etc.). Sin embargo, el uso de dosis bajas e incluso moderadas son seguras. Cuando se logra el control del asma con dosis moderadas y altas, se prefiere combinar broncodilatadores de acción prolongada (Long-Acting β -Agonists o LABA), con el objetivo de reducir al mínimo la dosis de corticoides.

- ✓ No deben utilizarse LABA como monoterapia en asma. En el estudio SMART (Chest 2006;129:15-26), su adhesión en un subgrupo de pacientes que no estaban en tratamiento con corticoides inhalados, se asoció a una mayor riesgo de crisis asmática fatal y no fatal.
- ✓ Los antagonistas de los receptores de leucotrienos (montelukast y zafirlukast) pueden ser una alternativa a los corticoides en asma leve o ante la falta de control de la enfermedad con dosis máximas de corticoides y LABA.
- ✓ La terapia inmunomoduladora biológica (anticuerpos monoclonales anti-IgE - Omalizumab mensual o bisemanal por vía subcutánea-) constituyen una nueva alternativa para pacientes con asma refractaria. El mayor riesgo de su aplicación es el desarrollo de anafilaxia (1-2 /1000 pacientes), en general con las primeras dosis. Su costo es muy elevado.



Cuando el pasado es el prólogo: el antecedente propone el diagnóstico (dos casos ilustrativos)

Desai NR. Clinical problema-solving: When Past Is Prologue. N Engl J Med 2009;360:1016-22

Potter A. Case Report: Collapse while jogging—and a mimic of milk; Lancet 2009; 373: 602.

El interrogatorio, valorando adecuadamente la enfermedad actual y los antecedentes, junto al examen físico son y seguirán siendo, la clave del diagnóstico clínico, incluso en momentos de auge de los métodos complementarios (bioquímica, imagenología, etc.). Dos casos publicados recientemente en las revistas New England Journal of Medicine y Lancet dan el ejemplo perfecto.

El caso presentado en formato “resolución de problemas” (problema-solving; Desai, N Engl J Med 2009;360:1016-22), publicado el 5 de marzo de 2009, narra la historia de un varón de 36 años que se presenta con un cuadro de insuficiencia cardíaca descompensada (síndrome ascítico edematoso, ingurgitación yugular patológica, hipotensión, auscultación de 3er ruido cardíaco, cardiomegalia y signos de redistribución del flujo venoso pulmonar, fracción de eyección 15% e hiponatremia) de desarrollo en semanas. Como antecedente había presentado un traumatismo craneal 10 meses previos con múltiples fracturas de calota y base de cráneo. Como otros datos de jerarquía analítica presentaba valores elevados de

creatinfosfoquinasa (CPK) con CPK-MB, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, y valores de TSH en el límite inferior de lo normal. A medida que se desarrolla la resolución del caso van apareciendo datos que hacen al diagnóstico: tiroxina (T4) y triiodotironina (T3) muy descendidas, al igual que adrenocorticotrofina (ACTH), hormona luteinizante (LH), foliculo estimulante (FSH) y cortisol (con prueba de estimulación débil insuficiente) lo que hace el diagnóstico de panhipopituitarismo.

El caso publicado en la revista Lancet (Potter A. Case Report: Collapse while jogging—and a mimic of milk; Lancet 2009; 373: 602) hace mención de una mujer de 27 años que consulta por un episodio sincopal ocurrido durante una clase de gimnasia, cuya valoración inicial destaca en el electrocardiograma T negativas asimétricas en cara lateral. Como antecedente, había presentado un traumatismo torácico lateral izquierdo por el manubrio de su bicicleta durante una caída accidental. El ecocardiograma mostró una reducción de la función ventricular derecha y movimiento anómalo del septo interventricular, y la RM cardíaca una imagen de apariencia quística en cavidad pericárdica, alargada, que comprimía el ventrículo. Se realizó un drenaje quirúrgico del pericardio extrayéndose 400 ml de líquido quiloso; el examen anatomopatológico sentenció el diagnóstico de hematoma pericárdico organizado.

Queremos transmitir algunas reflexiones:

- ✓ En ambos pacientes el antecedente del traumatismo podía hacer sospechar las causas; en el segundo caso el traumatismo parece menor aunque terminó adquiriendo jerarquía.
- ✓ En el primer caso, ante un paciente joven que desarrolla una miocardiopatía dilatada debe sospecharse la causa infecciosa (viral - Coxsackie, Echovirus, VEB, influenza -, parasitaria -Chagas, Toxoplasmosis-, entre las más comunes), tóxicas (cocaína y alcohol, quimioterápicos), autoinmunes (SAF-PAN-Churg Strauss), y endocrinológicas (trastornos tiroideos, enfermedad de Addison y panhipopituitarismo).
- ✓ Ante un aumento de los valores de CPK de causa no clara, y más aún si va asociado a dislipidemia, debe descartarse el hipotiroidismo (en este caso era de origen central). Las miopatías inflamatorias deben considerarse posteriormente.
- ✓ El panhipopituitarismo (HPt) es una entidad poco frecuente cuyas causas más frecuentes son la hemorragia o isquemia hipofisaria (el clásico síndrome de Sheehan), la sección del tallo hipofisario de causa traumática (como este caso), inmunológicas o por infiltración de enfermedades granulomatosas, entre otros. En general es un cuadro de inicio insidioso cuyas manifestaciones precoces son secundarias al hipogonadismo hipogonadotrófico (disminución de la libido, impotencia y pérdida del vello pubiano) apareciendo luego las derivadas del déficit de TSH (hipotiroidismo) y, por último, de ACTH.

Debe destacarse que la TSH en el hipotiroidismo central puede estar entre los límites bajos de la normalidad por lo que deben determinarse la T4 y T3.

- En el HPt postraumático, hasta un 25 % de los pacientes desarrollan al menos un trastorno neuroendócrino. Se propone evaluar el eje hipotálamo-hipofisario inicialmente y a los 3-6 meses del traumatismo.
- En relación al último caso, queremos destacar que las mujeres jóvenes pueden presentar T

negativas en V1 y V2. Su en todas las derivadas precordiales es, obviamente, patológico. El axioma "síncope más electrocardiograma patológico se estudia siempre" se aplica perfectamente a este caso.





Riesgo de muerte asociado a la medicación de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) de reciente diagnóstico.

Ann Intern Med 2008;149:380-390.

Se trata de un estudio de casos y controles que analiza la relación entre los diferentes medicamentos utilizados en el tratamiento de la EPOC y la mortalidad.

Se consideró una base de datos de personas jubiladas que tenía registro de las consultas ambulatorias, internaciones, consumo de medicamentos y los datos de las defunciones. También se corroboraron los diagnósticos de causa de muerte en base a los certificados de defunción.

Se consideraron incluidos pacientes con diagnóstico de EPOC y más de 45 años en el momento del diagnóstico. Se agruparon las causas de muerte en causa cardíaca, respiratoria, ambas o cualquier otra causa. La intervención fue haber recibido tratamiento inhalatorio con glucocorticoides, β_2 agonistas de larga acción o ipratropio o haber recibido teofilina vía oral al menos 180 días previos al ingreso en el estudio.

Entre los resultados se destaca un aumento de la mortalidad por todas las causas y de causa cardiovascular asociada al uso de ipratropio y un descenso de la mortalidad global asociada al uso de glucocorticoides inhalados y β_2 agonistas de larga acción. Además, el uso de glucocorticoides inhalados disminuyó en un 20% el OR de mortalidad cardiovascular. El uso de teofilina se asoció a un aumento de la mortalidad de causa respiratoria.

Como comentario, existen estudios previos que marcan un aumento de la mortalidad asociada al uso de anticolinérgicos. Recientemente fue publicado un metaanálisis que incluye 17 trials en donde el resultado es un aumento de la mortalidad cardiovascular asociado al uso de anticolinérgicos (tiotropio e ipatropio) (1).

Con respecto al tiotropio, en el estudio UPLIFT publicado recientemente, se demostró una leve tendencia al aumento de ocurrencia de ictus en el grupo tratado (de 2/1000) motivo por el cual la FDA emitió un comunicado de alerta en julio de 2008. (2)

Finalmente si bien serán necesarios más estudios para afirmar o descartar estos hallazgos, deben tenerse en cuenta los mismos y vigilar efectos adversos en nuestros pacientes que reciben estos tratamientos.

- (1) Singh S, Loke YK, Furberg CD. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease. JAMA 2008; 300 (12): 1439-1450.

- (2) Center for Drug Evaluation and Research. Early communication about ongoing safety review of tiotropium. Silver Spring, MD: U.S. Food and Drug Administration; 2008. Accessed at.

Comentario: Dra María Soledad Rodríguez – Jefe de Trabajos Prácticos 1º Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica, UNR.

Recibido: Octubre de 2008

Diez años de seguimiento de control intensivo de la glucemia en diabetes mellitus tipo 2.

N Engl J Med Volume 359:1577-1589

Este estudio prospectivo randomizó 4209 pacientes para: *tratamiento convencional de su DBT (higiénico dietético) ó tratamiento intensivo (con sulfonilureas, insulina o metformina en pacientes obesos). Se hizo un seguimiento de 10 años y se observó una reducción continua del riesgo a nivel microvascular, riesgo de IAM y muerte por otras causas. Se pudo ver además un beneficio continuo, luego del tratamiento con metformina en pacientes con sobrepeso.

Una vez más, se hace énfasis en la importancia del tratamiento estricto y adecuado de la DBT, para prevenir las complicaciones de la misma.

Comentario: Dra. Jorgelina Presta – Jefe de Trabajos Prácticos 1º Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica.

Recibido: Octubre de 2008

Respuesta hipertensiva aguda en pacientes con Stroke. Patofisiología y manejo

Circulation 2008; 118:176-187.

El aumento agudo en la presión arterial, luego de ocurrido un accidente cerebrovascular es una situación sumamente frecuente.

Elevaciones de PA por encima de 140/90 mmHg se observa en el 60% de los pacientes que padecen dicho evento, fundamentalmente en el ACV hemorrágico intracerebral, en donde dichos registros de HTA pueden observarse hasta en el 80%.

La importancia pronóstica surge de una revisión sistemática de 18 estudios, que demostró que los pacientes con accidente cerebrovascular e HTA al ingreso presentan un 1.5 a 5,0 veces mayor riesgo de muerte o deterioro clínico.

Determinar cual es el nivel de PA óptimo, para tratar cada sub-tipo ACV y cual/les drogas son las más adecuadas para lograrlos y cual es el mejor momento para instaurar dicho tratamiento motivaron la realización de esta revisión.

La misma se realizó sobre estudios clínicos aleatorizados, controlados, observacionales y algunos no randomizados surgidos entre 1980 a 2007.

Se sostienen los protocolos de actuación y tratamientos de ACV National Institutes of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) dividiéndolos en isquémicos o

hemorrágicos intracerebrales. Para el tratamiento del sub-tipo de ACV Isquémico, debe diferenciarse por un lado aquellos pacientes candidatos a tratamiento fibrinolítico, para los cuales es necesario antes, durante y luego de dicho tratamiento sostenerlos en valores de PA menores de 185/110 mmHg, ya que valores por encima de dichos registros se asocian a mayor riesgo de hemorragia intracerebral. El control de PA de estos pacientes debe realizarse con drogas como: labetalol, nicardipino, nitroprusiato, las cuales deben administrarse por vía endovenosa.

De la interpretación de esta revisión se deduce que en el sub-tipo de ACV isquémico, existe una mayor tasa de muerte y déficit neurológicos en pacientes con alta o baja presión arterial sistólica al ingreso. Fundamentalmente en el estudio International Stroke Trial se ve que la curva de mortalidad y el mayor déficit neurológico presentan forma de U en ambos extremos de PA, siendo el edema cerebral y la transformación hemorrágica las principales causas en contexto HTA y las fallas coronarias y multisistémicas en contexto de hipotensión.

De los distintos estudios relevados, se desprende que es muy controvertido el tratamiento de la HTA en los ACV Isquémicos agudos, y que la mayoría de las recomendaciones actuales se basan en observaciones. La rápida reducción de la misma se asocia con mayor riesgo de deterioro neurológico en algunos estudios, si bien esta relación causal no se ha demostrado en forma concluyente.

En el estudio ACCESS se observó una reducción en la mortalidad a largo plazo y de ocurrencias de eventos cardiovasculares en pacientes que recibieron desde el

primer día inhibidores de angiotensina y bloqueadores de los receptores de angiotensina (Candesartan) en comparación con un grupo asignados a placebo, pero no se observó diferencias en la incapacidad final de ambos grupos, no obstante se trata de un estudio pequeño, por lo tanto dichos beneficios no se consideran concluyentes.

También es importante remarcar que tras 10 días de producido el ACV en la mayoría de los estudios las cifras de tensión arterial en forma espontánea y sin mediar tratamiento anti-hipertensivo se reducen en 20 mmHg aproximadamente, hecho que se debe tener en cuenta al momento de determinar la colocación y dosis de tratamiento antihipertensivo.

Las American Stroke Association and the European Stroke Initiative solo recomiendan aplicarlos cuando PA sistólica supera los 200-220 mm Hg o PA diastólica supera los 120 mmHg.

La decisión final de la conducta a seguir ante el valor de PA también debe adecuarse al paciente en particular, teniendo en cuenta las comorbilidades que puede presentar.

Sin embargo, esta previsto en los próximos 5 años la finalización de grandes estudios clínicos cuyas conclusiones permitirían modificar las recomendaciones actuales.

Comentario: Dr. Adrián Chapelet - Tutor de Residentes de Clínica Médica Hospital Intendente Carrasco, Rosario.

Recibido: Octubre de 2008

.....



Artículos *on line* Recomendados

Coordinación: Prof. Dr. Alfredo Rovere

Expanding the Recognition and Assessment of Bleeding Events Associated With Antiplatelet Therapy in Primary Care - Review

M Cohen. Mayo Clinic Proceedings. February 2009; 84(2):149-160

LINKS:

<http://www.mayoclinicproceedings.com/content/84/2/149.full.pdf+html> (texto completo gratis)

La terapéutica antiplaquetaria (TA) está basada en la evidencia, es recomendada por diversas guías y es de aplicación usual a nivel mundial, en pacientes con aterotrombosis. Dice el autor que sin embargo su aplicación es subóptima, en parte por falta de adherencia, tanto de médicos como de pacientes. Menciona que se estima que menos del 50 % de los pacientes con aterotrombosis recibe antiplaquetarios. El aumento del riesgo de hemorragia podría ser una de las causas de la no adherencia.

Esta revisión contribuye a la comprensión del balance beneficio/riesgo de la TA en pacientes con aterotrombosis.

Analiza varios aspectos importantes de la TA:

- . riesgo de hemorragia y asociación con los resultados
- . perfil beneficio/riesgo
- . balance beneficio/riesgo en diferentes subgrupos de pacientes
- . efectos antiplaquetarios y riesgo de hemorragia con otros fármacos empleados comúnmente
- . adherencia del paciente y resultados
- . el efecto de la percepción del médico
- . recomendaciones para mantener la adherencia del paciente.

Contiene varias tablas; ejemplo la Tabla 5 de interés frecuente, considera el manejo de la TA en pacientes cardiovasculares que requieren cirugía (el contenido se amplía en el texto).

Vemos con frecuencia pacientes con clara indicación de TA, que al momento de su hospitalización no venían recibiendo TA (por ejemplo aspirina, excelente antiplaquetario de bajo costo), observación que apoya la noción del autor respecto a los pacientes con aterotrombosis que no recibe TA.

SYMPOSIUM ON CARDIOVASCULAR DISEASES

Mayo Clinic Proceedings 2008.

En el número de octubre 2008, Mayo Clinic Proceedings anunció la publicación de este symposium, en entregas mensuales, durante los siguientes 18 meses.

Proyectan enfocar la evaluación y el manejo actualizado de pacientes con diversas enfermedades

CV; también de signos o síntomas sugerentes de enfermedad CV, tales como dolor en el pecho, disnea, edema periférico y palpitaciones, molestias que frecuentemente conducen al paciente a consultar al médico de atención primaria. Este médico también atiende pacientes que necesitan prevención de enfermedades CV, o que requieren un seguimiento por su enfermedad CV crónica; anhelan que este symposium les sirva de apoyo a dichos médicos. Intentan un compendio actualizado del conocimiento sobre las enfermedades CV y su tratamiento (farmacológico y no farmacológico). Sería relevante para los médicos involucrados en la práctica de la medicina interna general o en especialidades otras que cardiología. Ejemplos: si quieren ver resumido en pocas palabras el criterio actual sobre el empleo restringido de los bloqueadores de calcio en la hipertensión arterial pulmonar, ver el capítulo correspondiente; o si desean consultar el rol de fármacos en las taquicardias supraventricular o ventricular respectivamente, ver los artículos correspondientes; naturalmente tratan también en detalle, cuando corresponde, las medidas no farmacológicas (ablación por catéter, implantable cardioverter-defibrillator, etc.) para el tratamiento de estas arritmias, considerando indicaciones y precauciones o contraindicaciones.

Considerando la importancia del tema, los artículos ya publicados y el nivel de esta revista se recomienda su lectura e ir viendo mensualmente los nuevos capítulos que se vayan publicando.

Hasta este momento (marzo 2009) se han publicado los siguientes artículos:

Introduction to Symposium on Cardiovascular Diseases

<http://www.mayoclinicproceedings.com/content/83/10/1168.full.pdf+html>

Contemporary Pacemakers: What the Primary Care Physician Needs to Know

<http://www.mayoclinicproceedings.com/content/83/10/1170.full.pdf+html>

Management of Syncope in Adults: An Update

<http://www.mayoclinicproceedings.com/content/83/11/1280.full.pdf+html>

Supraventricular Tachycardia: Diagnosis and Management

<http://www.mayoclinicproceedings.com/content/83/12/1400.full.pdf+html>

Perioperative Cardiovascular Assessment of Patients Undergoing Noncardiac Surgery

<http://www.mayoclinicproceedings.com/content/84/1/79.full.pdf+html>

Pulmonary Hypertension: Diagnosis and Management

<http://www.mayoclinicproceedings.com/content/84/2/191.full.pdf+html>

Ventricular Tachycardia and Sudden Cardiac Death

<http://www.mayoclinicproceedings.com/content/84/3/289.full.pdf+html>



Análisis racional - De la literatura a la práctica cotidiana

Coordinación: Dr. Sebastian García Zamora

Definición de conceptos

En los artículos sucesivos que irán apareciendo en la presente sub-sección se emplearán algunos conceptos que pueden no resultar del todo familiares para el médico asistencial; sin embargo, familiarizarnos con ellos permitirá comprender más en profundidad las ideas expresadas en los trabajos, al tiempo que redundará en beneficios indirectos para la práctica clínica diaria.

La Sensibilidad y la Especificidad son conceptos que se utilizan para valorar la calidad de una prueba. **Sensibilidad (S)** es la capacidad que tiene un método de reconocer a los enfermos como tales, con respecto al "gold standard"; de modo similar, la **Especificidad (E)** es la capacidad que tiene un método de reconocer a los sujetos sanos como tales, también, respecto del "gold standard". Así, si disponemos de un método "x" (asumiendo que se trata de una prueba dicotómica, es decir, aquella que sólo puede tener dos resultados, positivo o negativo) con una S de 87% y una E de 93% quiere decir que, si tomásemos 100 sujetos enfermos y le aplicáramos esta prueba, ella nos daría positiva en 87; si posteriormente tomásemos 100 sujetos sanos y le realizáramos la misma prueba, esta nos daría negativa en 93 de ellos. Podríamos preguntarnos ahora, ¿qué ocurre con el resto? Pues bien, 13 de los 100 enfermos tendrían un resultado negativo en la prueba, a pesar de estar realmente enfermos (recordemos que la S de la prueba del ejemplo era del 87%) y 7 de los sujetos sanos tendrían un resultado positivo de la prueba, pese a estar completamente sanos. Entonces, es lógico suponer que desearíamos contar con pruebas que tengan una S y una E del 100%, cosa que lamentablemente NUNCA ocurre. Ahora, de lo ya expuesto se desprende también otro interesante concepto: no siempre los resultados obtenidos en las pruebas son los "verdaderos". Aquí conviene que nos detengamos un poco.

Si nos preguntaran qué resultados puede tener una prueba dicotómica, diríamos en seguida dos, positivo o negativo. Sin embargo, existe otra variable a considerar: el resultado de la prueba puede ser verdadero (es decir, coincidir con la real condición del sujeto) o ser falso. Entonces, en realidad, los resultados de una prueba dicotómica podrían ser cuatro, a saber: ser un Verdadero Positivo (VP), ser un Verdadero Negativo (VN), ser un Falso Negativo (FN) o ser un Falso Positivo (FP). Para conocer qué capacidad tiene una determinada prueba (entendiendo como tal no sólo un examen complementario, sino también la presencia de un síntoma, un signo, una maniobra semiológica determinada, etc.) de arrojar cualquiera de los resultados que hemos mencionado antes debemos conocer, como hemos dicho, la S y E de la misma.

Pero ocurre que aún conociendo la S y E de un método, frente a una persona que tenga el resultado de una prueba, si bien podremos saber con solo observarlo si el resultado es "positivo" o "negativo", no podremos dar respuesta al trascendental cuestionamiento de si ese resultado es real (léase "verdadero"), o se trata de un resultado "falso". Para responder a esto contamos con otros conceptos, los *Valores Predictivos*. Ellos son dos: **Valor Predictivo Positivo (VPP)**, que es la probabilidad de padecer la enfermedad si se obtiene un resultado positivo en la prueba y **Valor Predictivo Negativo (VPN)**, que es la probabilidad de que una persona con un resultado negativo en la prueba esté realmente sano. Es interesante conocer cómo se calculan estos indicadores, no tanto por la utilidad práctica de recordar las fórmulas que se utilizan, sino para comprender las implicancias de cada uno. Para esto se utiliza lo que se denomina "tabla de contingencia":

	Enfermos	Sanos	
Prueba +	a Verdaderos Positivos	b Falsos Positivos	a+b Total de Positivos
Prueba -	c Falsos Negativos	d Verdaderos Negativos	c+d Total de Negativos
	a+c Total enfermos	b+d Total Sanos	a+b+c+d <i>Total de casos</i>

$$\text{Sensibilidad} = \frac{a}{a+c} \quad \text{Especificidad} = \frac{d}{d+b} \quad \text{VPP} = \frac{a}{a+b} \quad \text{VPN} = \frac{d}{d+c}$$

$$\text{Prevalencia} = \frac{(a+c)}{(a+b+c+d)}$$

A partir de estas fórmulas, que en un primer momento pueden parecer "complicadas", podemos comprender que cuanto mayor sea la S de una prueba (mayor capacidad para detectar a los realmente enfermos, o verdaderos positivos) menor será la tasa de sujetos con una enfermedad que queden sin detectar, o lo que es lo mismo que "se nos escapan" (los "falsos negativos", personas con la enfermedad pero en los que la prueba dio un resultado negativo). Y de forma muy parecida, cuanto mayor sea la E (mayor capacidad para encontrar a sujetos sin la enfermedad como tales, o verdaderos negativos) menos sujetos sanos serán rotulados erróneamente como enfermos (es decir, tendremos menos "falsos positivos"). Por todo esto se comprenderá que a la S también se la denomine "tasa de verdaderos positivos", ya que es un cociente entre los positivos y los enfermos (ver fórmula arriba) y a la E "tasa de verdaderos negativos", puesto que relaciona los negativos con el total de los sanos (ver supra).

Tanto la S como la E son característica inherentes de una prueba (es decir, son "capacidades" propias de ellas, y no son modificables por situaciones externas) y nos permiten valorar su utilidad; sin embargo tienen como "desventaja" su incapacidad de aportarnos datos concretos frente a un paciente en particular. El VPP y el VPN nos permiten responder qué probabilidad tiene un paciente de estar enfermo cuando el resultado de una prueba ha sido positivo, y qué probabilidad tiene el mismo sujeto de estar sano, en caso de que el resultado haya sido negativo. Sin embargo tampoco son perfectos, y poseen como "desventaja" estar íntimamente relacionados con la prevalencia de la patología, cosa que **no** ocurre con S y E. Esto quiere decir que cuando la prevalencia de una enfermedad sea muy baja, el VPP será bajo y en cambio el VPN será alto; y viceversa, cuando la prevalencia de la enfermedad sea realmente elevada, el VPP será muy alto, pero el VPN será bajo; esto es así, y varía muy poco con los distintos valores que S y E pueden adoptar. La demostración matemática de esto puede hacerse por medio de las tablas de contingencia, pero escapa el propósito del presente. Sin embargo disponemos de una forma "visual" de recordar esto:

Prevalencia %	VPP %	VPN %
99	99,9	8,3
95	99,4	32,1
90	98,8	50
80	97,3	69,2
50	90	90
20	69,2	97,3
10	50	98,8
5	32,1	99,4
1	8,3	99,9

Así, una prueba "x" con una S y E dada, si la realizamos en un lugar donde la prevalencia de la enfermedad que detecta es de 0,5% tendrá un determinado VPP y VPN, y si posteriormente la realizamos en otro sitio con una prevalencia de 23% de la misma patología, los VPP y VPN serán totalmente distintos, aunque la S y la E de la prueba se mantengan constantes.

Por todo esto, los VPP y VPN son muy útiles frente a un paciente concreto, pero no nos aportan datos respecto del valor de una prueba, y menos aún nos permiten comparar diferentes pruebas entre sí. Para "solucionar" este inconveniente se han creado otros indicadores, que son los **Likelihood Ratio (LR)** positivos y negativos (denominados en la literatura española razones de verosimilitud o cocientes de probabilidad -CP-). Ellos surgen de relacionar directamente la S y la E del método, no siendo dependientes, por tanto, de la prevalencia de la patología. Su cálculo puede realizarse del siguiente modo:

$$LR+ = \frac{S}{1-E} \quad LR- = \frac{1-S}{E}$$

Los LR se definen como "multiplicadores de chance": sirven para comparar pruebas diagnósticas,

no dependen de la prevalencia de la enfermedad que se busca, y pueden ser aplicados sobre pacientes en concreto. Sin embargo, ellos también poseen una "desventaja" y es la de no utilizar a la probabilidad como unidad, sino a la chance.

Chance puede definirse como un cociente donde aquello que se incluye en el numerador, queda automáticamente excluido del denominador; al igual que la probabilidad (unidad mucho más familiar para nosotros) es una unidad que indica "qué posibilidad existe de que un evento suceda". Sin embargo chance y probabilidad son unidades distintas, que no pueden relacionarse entre sí de modo directo. Intentar hacerlo sería como intentar sumar "manzanas y peras". Entonces, si tengo una probabilidad del 15% de padecer una enfermedad, y tengo una prueba que si me da positiva me multiplica en 4 las chances de padecer la enfermedad, luego de realizar el test, si este fue positivo, mi probabilidad aumentó, pero NO es igual a 60%, como así tampoco si tengo 2 manzanas y 4 peras, no tengo 6 manzana-peras. Debemos aclarar que probabilidad y chance pueden relacionarse, pero para ello debemos apelar a fórmulas, o utilizar otros métodos, como sería el Nomograma de Fagan. Ciertamente ninguna de las dos alternativas es una opción práctica para nuestras actividades diarias. Entonces, si uno maneja probabilidades ¿sirven los LR, o multiplicadores de chance? Sí, sirven, pero hay que saber comprenderlos y como utilizarlos, preocupándonos menos por el cálculo de valores en sí.

Chance, como dijimos, es un cociente que indica posibilidad. Pensemos en un dado: si lo arrojásemos con la intención de obtener un número determinado, por ejemplo 6, ¿cuál es la posibilidad de que ocurra lo que deseamos? Naturalmente diríamos que tenemos una probabilidad de 1/6, o lo que es lo mismo, 0,1667; ahora si quisiéramos expresarlos en términos de chance, esta sería de 0,20 (o 1/5). Quizá otro ejemplo ayude un poco más: tengo 10 habitaciones con una persona en cada una de ellas, y sé que 8 de esos sujetos son dislipémicos; yo desconozco a los sujetos, pero estoy al corriente de esta situación: ¿cuál es la posibilidad de que si yo ingreso a una habitación, encuentre allí a un paciente con dislipemia? Aquí nuevamente puedo calcular esta posibilidad en términos de probabilidad o de chance, como más lo desee. Mi probabilidad es del 0.8 u 80% ya que tengo 8 sujetos dislipémicos, sobre un total de 10 (8/10); la chance de lograr esto mismo es aquí de 4. ¿Por qué? Porque hay 8 pacientes dislipémicos y 2 que no lo son, es decir 8/2, lo que es lo mismo que 4. ¿Se logra comprender dónde radica la diferencia? En la probabilidad relaciono lo que busco respecto del total, por ejemplo, enfermos sobre total de individuos; en cambio cuando calculo chance relaciono (porque recordemos que es un cociente) lo que busco sobre lo que no busco, por ejemplo, enfermos sobre sanos. Aquí el denominador de la fracción NO abarca el total, sino "lo que queda" luego de excluir lo que estoy buscando.

Este es sin dudas un concepto difícil de comprender, pero más que recordar exactamente como obtenerlo, conviene tener presente algunos puntos:

- La probabilidad es siempre menor a la unidad (o si usamos la base 100%, siempre menor a esto), en

cambio la chance puede ser tanto mayor como menor que la unidad.

- Probabilidad y chance “hablan de lo mismo”, aunque suele resultarnos más simple pensar en probabilidad. A su vez, la chance tiende a “exagerar” la posibilidad que nos muestra.

- Chance y probabilidad no son sinónimos, y no pueden operarse indicadores con estas unidades de modo directo.

Ahora bien, ¿para qué nos sirve todo este embrollo de la chance? Para entender la definición de LR, que son multiplicadores de chance, y para recordar (al menos luego de tanta reiteración el concepto debe quedar arraigado) que el LR no puede usarse directamente sobre una probabilidad. Ahora, y después de todo esto, ¿cuando es útil un LR? De modo muy simple, cuanto más lejos de la unidad (1) se encuentre. ¿Por qué? Porque si hablamos de “multiplicadores”, cualquier cosa que multipliquemos por 1 obtendremos lo mismo... Entonces si yo quiero multiplicar (entiéndase aumentar) la posibilidad (chance) de que un paciente tenga o no una enfermedad luego de aplicar un test, buscaré que este genere el mayor cambio sobre la posibilidad inicial. Así, el cambio será mayor cuanto más grande o pequeño sea el número por el que lo estoy multiplicando. Quizá la forma más simple de comprender esto es con la siguiente tabla:

LR	Interpretación
>10	Aumento grande y concluyente de la probabilidad de enfermedad.
5-10	Incremento moderado de la probabilidad de la enfermedad.
2-5	Pequeño incremento de la probabilidad de la enfermedad.
1-2	Mínimo incremento de la probabilidad de la enfermedad.
1	No hay cambio en la probabilidad de la enfermedad.
0.5-1	Mínimo decremento en la probabilidad de la enfermedad.
0.2-0.5	Pequeño decremento en la probabilidad de la enfermedad.
0.1-0.2	Moderado decremento en la probabilidad de la enfermedad.
<0.1	Grande y concluyente decremento en la probabilidad de la enfermedad.

¿Con esto es suficiente para evaluar el valor de una prueba diagnóstica? Casi... Si bien todo esto es fundamental, el criterio y el buen juicio clínico son fundamentales a la hora de valorar un test. Quizá un ejemplo ayude a comprender mejor esta idea: un trabajo comparó el valor de la clínica y la detección no invasiva de *H. pylori* en pacientes que consultaron por dispepsia para predecir la presencia de úlcera péptica^[1]. Tres criterios clínicos fueron predictivos de UP: haber padecido una úlcera péptica tuvo un LR+ de 4.6, el tabaquismo un LR+ de 2, dolor con el estómago vacío un LR+ de 2.8 y la detección de *H. pylori* un LR+ de 2.8. A primera vista podría parecer que, con excepción del antecedente de UP, que tendría un valor moderado, ninguno de los demás tiene un rol importante. Estrictamente hablando esto quizá podría ser así, pero si prestamos atención, conocer si el

paciente fuma y preguntarle si tiene dolor con el estómago vacío son “tests” que no poseen costos, tampoco entrañan riesgos para la persona, están ampliamente disponibles (sólo hay que preguntar) y son fáciles de recordar: por todo esto, estos dos datos clínicos son útiles pese a que su LR+ no sea el “ideal” (siempre que recordemos las limitaciones que poseen). En cambio, la detección no invasiva de *H. pylori* es costosa y aporta poco beneficios (LR+ bajo) para este propósito, es decir, predecir la presencia de UP en pacientes con síntomas de dispepsia; entonces, aunque posee el mismo LR+ que tener dolor con el estómago vacío, uno de los “tests” es útil, mientras que el otro no.

¿Queda mucho más de esto? No, afortunadamente casi hemos terminado...

El “gold standard” o “patrón de oro” mencionado al principio de este texto es el método más preciso del que se dispone para lograr el diagnóstico de una patología determinada y, por lo tanto, es el método que se emplea para comparar el valor de otras pruebas diagnósticas. El “gold standard” para una patología puede variar a lo largo del tiempo y no necesariamente es el método que se emplea rutinariamente para lograr el diagnóstico de certeza que se busca.

La **prevalencia** es la proporción de sujetos de un grupo o una población que presentan un evento determinado en un momento dado. La probabilidad pretest es la prevalencia del evento o patología que se esté investigando antes de que se lleve a cabo un test cualquiera. Esto se relaciona con la epidemiología (sexo, edad, prevalencia general en la población del lugar) y con la presentación clínica; a su vez, cada vez que apliquemos un test y este nos arroje un resultado, la prevalencia del sujeto en cuestión habrá variado, llamándose prevalencia posttest. Pero esta prevalencia posttest se transforma en la nueva prevalencia pretest, si vamos a realizar una nueva prueba. ¿Podrías explicarlo de un modo más simple? Quizá un ejemplo ayude: si una mujer de 32 años consultara por dolor tipo angor, la prevalencia “a priori” de que se trate de un síndrome coronario agudo es baja. Pero si al interrogarla refiere ser diabética desde hace 20 años, no estando controlada, ser tabaquista de jerarquía y ser, además, hipertensa, no cumpliendo con la medicación que le fue indicada, la prevalencia en ella varió considerablemente respecto de su grupo según su sexo y edad. La prevalencia pretest era inicialmente baja, cuando sólo conocíamos unos pocos datos; luego de interrogarla exhaustivamente respecto de sus factores de riesgo cardiovascular (cada pregunta puede ser entendida como un test) la prevalencia que podemos estimar en ella sería la prevalencia posttest; ahora bien, esta prevalencia posttest puede haberse incrementado suficientemente como para que consideremos realizarle un ECG a la paciente. Su anterior prevalencia posttest es ahora su pretest, y luego de obtener los resultados del ECG su prevalencia habrá vuelto a variar, y será su nueva prevalencia posttest. Si aún así quisiéramos realizarle otra prueba, su prevalencia posttest pasa a ser la nueva pretest, hasta que se obtenga una nueva posttest. Y así sucesivamente... Pero, ¿y cuándo nos detenemos? Dejaremos de hacer pruebas cuando la probabilidad de que el paciente esté enfermo sea suficientemente elevada como para autorizarnos a actuar al respecto, o

sea tan baja que podamos estar seguros que no padece la enfermedad. De modo gráfico:



Cabe preguntarnos, con tantos cálculos y fórmulas en el texto ¿realmente debemos “sentarnos a hacer números” o debemos preocuparnos más bien por atender pacientes? La verdad es que todos estos conceptos son teóricos, pero nos permiten llevar a cabo un razonamiento más crítico y que redundará en beneficio de nuestros pacientes. Sin embargo esto no implican que debemos intentar “calcular” exactamente la probabilidad de un paciente de padecer una patología. Esto es algo que suele estimarse “a ojo” ya que en la práctica, no hay diferencias entre una probabilidad de 21, 27 o 32%.

Para ir terminando, y luego de todo esto podemos preguntarnos, si deberíamos optar entre una prueba muy sensible pero menos específica, o una prueba muy específica pero menos sensible, ¿qué es lo más adecuado? Podemos decir que la selección de un test diagnóstico dependerá, en primer lugar, de su valor intrínseco (según los parámetros sobre los que hemos estado hablando), también de la prevalencia calculada de la enfermedad y en gran medida de cuál es nuestro objetivo diagnóstico. Si queremos realizar un screening, es decir, captar la mayor cantidad de sujetos con una determinada enfermedad utilizaremos pruebas muy sensibles, aún sabiendo que así incluiremos a algunos sanos en este grupo; ahora, si lo que buscamos es confirmar una enfermedad, queremos asegurarnos que ningún sujeto sano sea rotulado erróneamente como enfermo (y, por tanto, que sea tratado como tal). En este caso elegiremos las pruebas con mayor especificidad, aunque con esto “quede sin incluirse” algún paciente con la enfermedad.

Resta aún aclarar un concepto fundamental, el de Intervalo de Confianza (IC). Cuando tratamos de establecer algo, (cualquier cosa, desde la sensibilidad de un método hasta la seguridad o utilidad de un fármaco) no sólo buscamos “conseguir” un valor, tratamos también de determinar que aquello que hemos afirmado se asemeja en la mayor medida posible a la realidad, y no es mero fruto del azar. Ciertamente pretender que lo que decimos sea “la realidad” o “la verdad” es algo ambicioso, pero no cabe duda de que debemos intentar que se encuentre lo más cercana posible a ella. Entonces, los IC pueden ser definidos como la expresión estadística del grado de confiabilidad del dato que estamos informando o, de un modo más coloquial, “qué tanto se aproxima el resultado que hemos hallado a la realidad”. Quizá un ejemplo permita comprender aún mejor esto: supongamos que un trabajo informa que una prueba “x” tiene un LR+ 9 (IC 95 0,9 - 15,2). No cabe duda que el LR informado es casi excelente pero, ¿qué nos quiere

decir su IC? En primer lugar, el número que le sigue indica la probabilidad con la que se establecen los límites del intervalo, habitualmente se emplea 95% o 99% (lo que implica un margen de error del 5% o 1%, respectivamente). Segundo, nos dice que hay una probabilidad del 95% (o la que hallamos elegido) de que el LR real de la prueba sea un valor comprendido en el intervalo limitado por el rango 0,9 a 15,2. De un modo más simple, en el mejor de los casos la prueba puede ser tan buena como tener un LR de 15,2, pero en el peor de los casos sería tan inútil como si tuviera un LR+ de 0,9; y esto lo podemos afirmar con una confianza del 95% o, lo que es lo mismo, si repitiéramos 100 veces el trabajo para el cálculo del LR, en 95 de ellos se espera que el valor hallado se encuentre dentro del intervalo de confianza dado. Un IC será tanto más útil cuanto más estrecho sea, ya que esto implica mayor precisión del dato brindado; por otra parte, si un IC “cruza” la unidad (como en nuestro ejemplo) o “cambia de signo” (es decir, es positivo uno de sus extremos y negativo el otro) el dato brindado carece absolutamente de valor. ¿Por qué? Porque al analizar algo, lo que buscamos es saber “en qué grupo se encuentra”; en nuestro ejemplo queríamos saber si el LR era útil o no, si habláramos de una droga querríamos saber si es beneficiosa o perjudicial, etc. Y que el IC “cruce” la unidad implica que el valor real de lo que tratamos de estimar puede encontrarse tanto a un lado como al otro, o lo que es lo mismo, en un grupo o en su opuesto. Volvamos a nuestro ejemplo: si el LR tiene un IC 95 0,9 a 15,2 puede ocurrir que un resultado positivo en la prueba me incremente la posibilidad de que el paciente esté enfermo (que es lo que realmente estamos buscando), cómo así también que un resultado positivo haga que sea menos probable que la persona padezca la enfermedad (un LR+ 0,9 en realidad disminuye la posibilidad, ¡en vez de incrementarla!). En ese último caso cualquiera puede inferir la falta de utilidad de la prueba.

Si utilizáramos como ejemplo el beneficio de un fármaco, que el IC atravesara la unidad (o cambie de signo, según cómo se estén expresando los resultados) significaría que no es posible afirmar que la droga sea beneficiosa o perjudicial para el uso que se le pretende dar. Aquí es quizá más evidente el peligro de la misma, independientemente del valor que se haya encontrado y de la amplitud del IC (es decir, por más estrecho que sea, si atraviesa la unidad el IC no es útil).

Conclusiones:

- ✓ Sensibilidad y Especificidad nos hablan de “que tan buenas” son las pruebas diagnósticas, pero no nos permiten predecir resultados frente a un paciente concreto.
- ✓ Cuando la prevalencia pre-test sea muy baja, una prueba negativa me descartará la patología, pero una positiva no podrá aún confirmármela (VPN muy alto, pero VPP bajo) y viceversa; cuando la prevalencia pre-test sea alta, un resultado positivo me confirmará la hipótesis, pero un resultado negativo no podrá excluirme totalmente.
- ✓ Chance y probabilidad “hablan de lo mismo”, pero lo hacen de modo “diferente”, con lo cual no pueden relacionarse de modo directo.
- ✓ LR son multiplicadores de chance; su utilidad es tanto mayor cuanto más alejados del 1 se encuentren;

sin embargo, no solo debemos utilizar este parámetro para estimar el valor de un test.

✓ Cuando necesitemos hacer un screening deberemos utilizar pruebas con la mayor sensibilidad posible; en cambio, cuando la intención sea confirmar un diagnóstico deberemos utilizar las pruebas con mayor Especificidad posible.

✓ Los IC son tanto mejores cuanto más angostos son, y siempre que un IC atraviese la unidad carece de valor real.

Referencias

- 1- Reussi R. (2.002) *Evidencias en Medicina Interna. De la evidencia científica al arte de la consulta*. Roberto Reussi. 1º Edición. Buenos Aires, Edición Fundación Reussi.
- 2- Doval H.C., Tajer C. D. (2.005) *Evidencias en Cardiología IV. De los ensayos clínicos a las conductas terapéuticas*. 4º Edición. Buenos Aires, Editorial Atlante - Gedic.
- 3- Bottasso O. *Lo esencial en Investigación Clínica. Una introducción a las ciencias biológicas y médicas*. 2º Edición. Rosario, Editorial Corpus.
- 4- Pita Fernández S., Pértegas Díaz S. *Pruebas Diagnósticas*. En www.fisterra.com
- 5- Molinero L. M. *Valoración de Pruebas Diagnósticas*. Asociación Española de Hipertensión, Liga Española para la lucha contra la Hipertensión Arterial. En www.seh-lelha.org
- 6- *Como leer un artículo de diagnóstico. Parte 1. Capítulo 9*. Curso Introductorio de Medicina Basada en la Evidencia. En www.intramed.net

^[1] Evidencias en Medicina Interna. De la evidencia científica al arte de la consulta. Roberto Reussi. Edición Fundación Reussi. Buenos Aires, 2.002

¿Tiene este paciente adulto una Artritis Séptica?

Does this adult patient have septic arthritis? JAMA. 2007 Apr 4;297(13):1478-88.

Los diagnósticos diferenciales frente a un paciente con una monoartritis son amplios e incluyen causas infecciosas, depósito de microcristales, osteoartritis, trauma y una gran variedad de enfermedades sistémicas que pueden manifestarse con este síntoma. De todas ellas, la artritis infecciosa no gonocócica es sin duda el tipo más peligroso y destructivo de monoartritis.

Los términos artritis infecciosa y artritis séptica a menudo se utilizan como sinónimos; sin embargo, en el sentido correcto del término, artritis séptica es un tipo de artritis infecciosa originada por gérmenes piógenos. Sin embargo, debido al amplio empleo de los términos de modo indistinto, serán empleados de la misma

forma en el presente, aclarando solamente cuando se haga referencia a una artritis gonocócica.

A pesar de que la artritis gonocócica es la etiología más frecuente dentro de las artritis infecciosas, origina menor morbilidad y suele presentarse de modo distinto. Las mujeres se ven afectadas de 2 a 3 veces más que los hombres, y una tenosinovitis migratoria suele acompañar a la artritis. La tinción de Gram del líquido sinovial es positiva en menos del 10% de los pacientes, y los cultivos suelen ser negativos también. Como la respuesta al tratamiento es generalmente rápida y completa, esta forma de artritis infecciosa suele ser menos destructiva que la no gonocócica.

Si bien cualquier patógeno puede ocasionar una artritis séptica, los estafilococos y los estreptococos son los más frecuentes. En general la artritis séptica es monoarticular y ocurre más frecuentemente en grandes articulaciones periféricas. La descripción clásica del cuadro es una inflamación aguda y dolorosa de la articulación afectada, con limitación en el rango de movimiento. La fiebre y los escalofríos son comunes, pero pueden estar ausentes. El diagnóstico es confirmado mediante tinción de Gram del líquido sinovial o cultivo del mismo. Por ello, cuando se sospecha este diagnóstico, la artrocentesis es mandataria. Si existiera una zona de celulitis sobre el área a punzar, se debería intentar el acceso a la articulación por otro sitio. Cuando esto no es posible, hay autores que recomiendan realizar la artrocentesis de todos modos, aunque no existe acuerdo al respecto.

La sensibilidad de la tinción de Gram del líquido sinovial se ha informado entre apenas 29% a 50%. A pesar de que el cultivo de líquido sinovial es considerado el "gold standard" (patrón de oro) para evaluar la presencia de artritis séptica, este método es bastante imperfecto; tiene una sensibilidad informada de 75% a 95%, aunque se calcula que rondaría en el 82%.

Las radiografías de la articulación suelen ser normales o mostrar cambios inespecíficos durante el período agudo; incluso los cambios detectados por RNM son imprecisos y pueden observarse en otras artropatías inflamatorias no infecciosas.

Los autores de la presente revisión llevaron a cabo una extensa búsqueda bibliográfica en las Bases de Datos PubMed y Embase a fin de encontrar artículos con el rigor científico adecuado para ser incluidos en su análisis.

La prevalencia reportada de artritis séptica a partir de 2 estudios prospectivos fue de 8% y 27%; así, los autores establecieron que esta prevalencia pre-test no es lo suficientemente baja ni elevada por sí misma para adoptar un tratamiento con adecuada seguridad.

Respecto a los factores de riesgo para padecer una artritis séptica, el valor de cada uno de ellos fue calculado en base a los estudios escrutados y se menciona a continuación (ordenados según relevancia):

- ❖ Prótesis de cadera o rodilla asociada a infección de la piel: LR+ 15 (IC 8.1 , 28.0)
- ❖ Cirugía articular reciente: LR+ 6.9 (IC 3.8 , 12)
- ❖ Edad >80 años: LR+ 3.5 (IC 1.8 , 7.0)
- ❖ Prótesis de cadera o rodilla: LR+ 3.1 (IC 2.0 , 4.9)
- ❖ Infección de la piel: LR+ 2.8 (IC 1.7 , 4.5)
- ❖ Diabetes: LR+ 2.7 (IC 1.0 , 6.9)
- ❖ Artritis reumatoidea: LR+ 2.5 (IC 2.0 , 3.1)

❖ Infección por HIV: LR+ 1.7 (IC 1.0 , 2.8)

Todos ellos poseen un LR- bajo, es decir, ninguno disminuye de un modo importante el riesgo de padecer la enfermedad cuando no se encuentran en un paciente en quien se sospecha esta etiología.

Solo 6 estudios de los incluidos en la presente revisión evaluaron la sensibilidad de los síntomas para el diagnóstico de artritis séptica, pero lamentablemente ninguno de ellos evaluó especificidad (con lo cual los LR no pudieron ser calculados para estos indicadores). Así, la sensibilidad reportada para los distintos signos/síntomas fue:

- ❖ Dolor Articular 85% (IC 78 , 90)
- ❖ Historia de edema articular 78% (IC 71 , 85)
- ❖ Fiebre 57% (IC 52 , 62)
- ❖ Escalofríos 27% (IC 20 , 34)
- ❖ Rigidez 19% (IC 15 , 24)

Los dos primeros síntomas tienen una adecuada sensibilidad pero, pese a no disponer de datos respecto de su especificidad, es bien conocido que varias monoartritis de distinta etiología pueden presentarse con ellos. Esto hace suponer que su especificidad no debe ser muy elevada. Sin embargo, su valor podría radicar en el hecho de enfatizar la población en que esta patología debe ser especialmente descartada.

El único estudio que calculó el LR de la presencia de fiebre en la artritis séptica contó sólo de 80 pacientes y, sorprendentemente, arrojó un valor de LR+ 0.67; es decir que según este trabajo la posibilidad de padecer artritis séptica fue menor entre pacientes con fiebre. Lamentablemente el número escaso de pacientes estudiados no permite que las conclusiones tengan el suficiente peso. Ciertamente sería muy interesante contar con nuevos datos al respecto.

En lo que concierne al laboratorio, tanto la leucocitosis como la velocidad de eritrosedimentación (VES) tienen buena sensibilidad pero muy baja especificidad, lo que conlleva a que su LR+ sea <1.5. Sin embargo una eritrosedimentación baja es uno de los pocos parámetros con un LR- moderadamente adecuado, de 0.17. La PCR no sería, según esta revisión, un dato de interés tanto si se encuentra elevada como si su valor fuera normal.

Los leucocitos en líquido sinovial poseen un LR+ que se incrementa en la medida en que aumenta el recuento de los mismos; así, es de 2.9 cuando es >25.000/μL, pasando a 7.7 cuando es >50.000/μL y de 28.0 cuando es >100.000/μL. En este último caso, si bien su IC se incrementa notoriamente (12-66) su valor inferior continúa siendo suficientemente elevado para ser de gran utilidad. Sin embargo, a ningún valor posee un LR- adecuado. Un recuento de PMN \geq a 90% tendría un LR+ de 3.4, tampoco siendo útil su LR-.

De los otros marcadores de inflamación, la glucosa disminuida en el líquido sinovial (definida como la relación glucosa sérica/sinovial <0.5 o 0.75, glucosa en líquido sinovial <0.27 g/L o ambas) presentó un LR+ de 3.4 (IC 2.2-5.1), no demostrando valor ni el aumento en las proteínas ni el nivel de LDH en líquido sinovial. Los autores de la presente revisión consideraron que el valor de glucosa en líquido sinovial no es un marcador

de utilidad. Si bien es cierto que su LR+ no es el óptimo, atendiendo a su bajo costo y al hecho de que la artrocentesis se lleva a cabo de todos modos, disiento frente a esta afirmación y considero que encontrar cifras disminuidas de la misma hablaría a favor de una artritis infecciosa (ciertamente no de modo concluyente), aunque encontrar niveles normales no disminuiría la posibilidad de padecer la enfermedad (en otras palabras, no tiene un adecuado LR-).

Algunos marcadores de inflamación menos difundidos han sido y siguen estudiándose, pese a no estar disponibles aún para la práctica diaria. En general poseen muy buena sensibilidad, aunque su especificidad es baja, como ocurre con IL-6 e IL-1 β . Una excepción es el TNF- α , el cual a una sensibilidad muy elevada agrega una especificidad bastante aceptable. Sin embargo más evidencia es necesaria al respecto.

Si bien no era el objetivo principal de la misma, los autores aclaran que es importante interrogar detalladamente respecto del comportamiento sexual del paciente que consulta por mono-oligoartritis y, frente a conductas de riesgo, incluir tratamiento frente a *Neisseria gonorrhoeae*.

Esta revisión presenta como principal contra, en palabra de sus propios autores, la falta de estudios con alto nivel de evidencia. Esto puede haber afectado el cálculo de los LR en ambos sentidos. Adicionalmente, el no poseer un adecuado "gold standard" puede afectar también el análisis de la utilidad de otras pruebas. Quizá la mejor alternativa frente a un relativamente poco efectivo gold standard es combinar tanto el empleo de la tinción de Gram, el cultivo y el seguimiento clínico del paciente afectado.

Conclusiones

- ✓ En general ni la historia clínica, ni el examen físico ni los datos de laboratorio tienen un peso suficiente para confirmar ni descartar esta patología cuando ella sea nuestro principal diagnóstico (es decir, tenga una prevalencia pre-test moderada).
- ✓ La mayoría de los signos-síntomas descriptos como "clásicos" tienen mayor valor al estar presentes que al estar ausentes.
- ✓ Por lo antes expuesto, una artrocentesis debe ser efectuada en la práctica totalidad de los pacientes que consultan por monoartritis, cuando no exista evidencia fundada de otro diagnóstico más probable. En caso de que esto último ocurra, la pericia del médico deberá ponerse en juego para decidir si aún así debe realizarse una artrocentesis.
- ✓ Nunca debemos olvidar que pueden coexistir más de una causa de dolor monoarticular (ej. gota o artritis reumatoidea y artritis séptica sobreagregada).
- ✓ La ausencia de fiebre en modo alguno descarta una posible causa infecciosa (e incluso podría incrementar esta posibilidad).
- ✓ La artritis séptica es una urgencia infectológica en la que se ha demostrado que un diagnóstico temprano y un tratamiento adecuado disminuyen la destrucción articular y la morbilidad asociada.
- ✓ La artrocentesis tiene la capacidad potencial de cambiar el manejo clínico de estos pacientes. Dada la potencial gravedad del cuadro, establecer un

diagnóstico operativo antes de contar con la confirmación del mismo puede ser necesario.

- ✓ Un recuento bajo de leucocitos en el líquido sinovial no puede descartar la posibilidad de una artritis séptica.
- ✓ No hay hasta el momento evidencia de que los síntomas del paciente ni los hallazgos del examen físico sean útiles para predecir una artritis infecciosa no-gonocócica.

Comentario

Al evaluar un paciente con monoartritis establecer la etiología de la misma puede ser difícil utilizando sólo la historia clínica y el examen físico, debido a la falta de signos y síntomas específicos 1. Identificar la presencia de factores de riesgo y realizar una artrocentesis son las acciones más útiles para arribar a un diagnóstico adecuado. Algunos factores de riesgo que deben ser tenidos en cuenta, y que no se analizaron en la presente revisión son el empleo de drogas endovenosas, el alcoholismo y el bajo nivel socio-económico 2, algunos de especial relevancia en pacientes jóvenes, junto a conductas sexuales de riesgo.

La Liga Europea Contra el Reumatismo (EULAR) ha establecido que frente a una monoartritis, si el paciente es masculino la probabilidad de que se trate de gota se incrementa notoriamente; además, la insuficiencia renal crónica, hipertensión, obesidad y la presencia de otras enfermedades cardiovasculares también incrementan la probabilidad de esta etiología, aunque de modo menor 1 (y en forma decreciente según se han listado). La presencia de cuadros similares anteriores, el rápido desarrollo de la máxima inflamación (menor o igual a un día), la afectación de la primera articulación metatarsofalángica o la observación de tofos son también datos de gran peso a favor de una crisis gotosa, principal diagnóstico diferencial de la artritis séptica.

Por otro lado la articulación que con mayor frecuencia se afecta en la artritis séptica es la rodilla 1-4, seguida por la cadera y el hombro. Los microorganismos posiblemente relacionados dependerán de la edad, patologías articulares previas y de otros factores de riesgo, como así también de la presencia de infecciones concomitantes en otros sitios 1-4. El recuento de leucocitos y el porcentaje de polimorfonucleares proveen la mayor utilidad para identificar una posible artritis séptica, mientras se aguarda el resultado de la tinción de Gram y del cultivo. Si bien los métodos de imágenes no tendrían mayor utilidad para el diagnóstico durante la fase aguda, se ha sugerido que la obtención de radiografías sería de valor para evaluar el daño articular futuro 2 (grado de recomendación C).

La biopsia de la sinovial no es un procedimiento que se realice de rutina, pero debe considerarse ante la sospecha de gérmenes de crecimiento lento (como *Mycobacterium tuberculosis*) 2,3; esta decisión debe ser coordinada por especialistas.

Los pacientes con afecciones articulares previas tienen mayor riesgo de artritis séptica; por lo tanto, ésta debe ser considerada antes de aceptar que los síntomas se deben a una exacerbación de su patología de base 3,4. En ellos, las formas de presentación poliarticulares son más frecuentes, como así también el

comienzo solapado y las manifestaciones menos floridas. Por otro lado la exacerbación de su enfermedad puede deberse a una artritis séptica concomitante 4. *Una articulación con mayor sintomatología que el resto, o un dolor desmedido en relación con la magnitud de la exacerbación deben alertarnos respecto de una posible artritis séptica* 3. Especial atención merecen los pacientes con Artritis Reumatoidea que estén recibiendo corticoides, drogas modificadoras de la enfermedad (DARME) y principalmente anticuerpos monoclonales, ya que en ellos los síntomas pueden ser casi imperceptibles, pero las consecuencias sumamente devastadores 3,4, con riesgo incrementado de sepsis e incluso muerte.

Si bien este cuadro constituye una urgencia infectológica, prácticamente no existen motivos para instaurar un tratamiento antibiótico antes de tomar las muestras correspondientes; hacerlo sería perder la posibilidad de rescatar el germen causal de la misma, con todo lo que ello significa 1-4.

Referencias

- 1- Ma L, Cranney A, Holroyd-Leduc JM. *Acute monoarthritis: what is the cause of my patient's painful swollen joint?* CMAJ. 2009 Jan 6;180(1):59-65.
- 2- Coakley G, Mathews C, Field M, Jones A, Kingsley G, Walker D, Phillips M, Bradish C, McLachlan A, Mohammed R, Weston V; British Society for Rheumatology Standards, Guidelines and Audit Working Group. *BSR & BHPR, BOA, RCGP and BSAC guidelines for management of the hot swollen joint in adults.* Rheumatology (Oxford). 2006 Aug;45(8):1039-41. Epub 2006 Jul 6.
- 3- Kherani RB, Shojania K. *Septic arthritis in patients with pre-existing inflammatory arthritis.* CMAJ. 2007 May 22;176(11):1605-8.
- 4- Al-Ahaideb A. *Septic arthritis in patients with rheumatoid arthritis.* J Orthop Surg. 2008 Jul 29;3:33.

