Clínica-UNR.org

Publicación digital de la 1ra 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 - Nº 8 - Diciembre 2009

Literatura Científica Seleccionada en Medicina Interna

www.clinica-unr.org

Puesta al día

- La Enfermedad Vascular periférica Silente: un biomarcador aun no incluido en la estratificación del riesgo cardiovascular
- Una nueva opción para la EPOC: los inhibidores de la fosfodiesterasa-4
- Cuando el paciente sangra

Revista de Revistas

- Utilidad del "Score Cándida" para diferenciar entre colonización por cándida y candidiasis invasiva en pacientes críticos no neutropénicos: estudio multicéntrico prospectivo
- Infecciones sistémicas asociadas a catéteres centrales por Staphylococcus aureus Metecilino-Resistentes en Unidades de Cuidados Intensivos de Estados Unidos de América de 1997 a 2007.

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

- Reports of altered kidney function in patients using exenatide
- Update to the labeling of Clopidogrel Bisulfate to alert healthcare professionals about a drug interaction with omeprazole

Análisis racional

- ¿Tiene este paciente una Apendicitis?

© 2009 Clínica-UNR.org
Publicación digital de la 1ra 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
Junio de 2009

Puesta al día

Coordinación: Dr. Javier Montero

La Enfermedad Vascular periférica Silente: un biomarcador aun no incluido en la estratificación del riesgo cardiovascular

Circulation – Volumen 120; 9 de Noviembre de 2009.
Comentario: Dr. Javier Montero. Servicio de Medicina Interna. Hospital Povisa, Vigo, España.

La enfermedad vascular periférica de los miembros inferiores (EVP) constituye una manifestación más de la aterosclerosis y cuando es sintomática, es decir presenta claudicación intermitente, o antecedente de revascularización o amputaciones por enfermedad vascular, se asocia a un aumento del riesgo de mortalidad prematura y de eventos cardio y cerebrovasculares. Esta enfermedad es subdiagnosticada porque muchas veces es asintomática, el médico no suele pesquisarla y porque aún no se sabe ciertamente si es "tan malo" tener EVP asintomática. El estudio de Diehm y colaboradores realizado en Alemania, aporta información clarificadora sobre el riesgo cardiovascular de los pacientes con EVP asintomática.

- El estudio getABI (*German Epidemiology Trial on Ankle Brachial Index*) es un estudio prospectivo observacional que incluyó 6.821 pacientes mayores de 65 años a los cuales se les realizó la medición del Índice Tobillo/Brazo (ITB) por ecodoppler para el diagnóstico de EVP cuando el resultado era < 0.9. Se realizó un seguimiento de 5 años y los objetivos primarios (*end points*) fueron infarto de miocardio, revascularización miocárdica y carotídea, ictus, amputación o revascularización periférica.
- De los 6.821 pacientes, 1.429 pacientes presentaron EVP (≈25%); de éstos, 593 tenían patología sintomática (definida por claudicación, revascularización o amputaciones por enfermedad vascular), y 836 eran asintomáticos. En el seguimiento a 5 años, los pacientes con EVP, sintomáticos y asintomáticos, tuvieron mayor mortalidad que los pacientes sin EVP (HR 1.66 y 1.89, respectivamente; P=<0.05) y, si bien aquellos con EVP sintomática tuvieron mayor número de eventos cardiovasculares, llamativamente, la mortalidad global de los pacientes con EVP fue similar entre los 2 grupos (sintomáticos y asintomáticos).

Las herramientas que utilizamos habitualmente para estimar el riesgo cardiovascular (Framingham, SCORE y REGICOR entre otros) son útiles, aunque el hecho de que muchos de los eventos cardiovasculares ocurren en los pacientes clasificados como de "moderado riesgo", demuestra sus serias limitaciones. Teniendo en cuenta esto, se han propuesto evaluar otros elementos para mejorar la capacidad predictiva, entre ellos la detección de enfermedad arterial periférica a través de la determinación del Índice Tobillo/Brazo (ITB) por ecodoppler.
Lo que aporta el estudio de este grupo germano es que la EVP es frecuente (1 de cada 5 ancianos), que la mayoría es asintomática (≈ 60%) y que aquellos sin síntomas tienen una mortalidad elevada a los 5 años y un riesgo de padecer eventos cardio y cerebrovasculares es alto. Lo que deberá establecerse en un futuro cercano es si intensificando el control de los factores de riesgo en estos pacientes con EVP asintomática se logran reducir la morbimortalidad. Mientras se esperan estos estudios, probablemente muchos especialistas sugieran realizar el rastreo de EVP en ancianos e intensificar el control de los factores de riesgo cardiovascular en aquellos pacientes en los que se detecte.
Como médicos que evaluamos el riesgo cardiovascular, debemos insistir en pesquisar la EVP a través del interrogatorio y mediante la medición de la presión arterial en brazo y pierna por auscultación o palpación, si no disponemos fácilmente del ecodoppler.

Diehm C, Allenberg JR, Pittrow D, et al. Mortality and vascular morbidity in older adults with asymptomatic versus symptomatic peripheral artery disease. Circulation 2009;120;2053-2061.

Una nueva opción para la EPOC: los inhibidores de la fosfodiesterasa-4

The Lancet – Volumen 374; 29 de Agosto de 2009.
Comentario: Dr. Javier Montero. Servicio de Medicina Interna. Hospital Povisa, Vigo, España.

El arsenal terapéutico de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) incluye el uso de β_2-agonistas de acción prolongada, antimuscarínicos de acción prolongada, y corticoides inhalados. Si bien estas opciones son efectivas, el beneficio terapéutico es limitado y ninguno ha logrado el objetivo más deseado: desacelerar la declinación de la función pulmonar, es decir, detener la progresión de la enfermedad. Esta es la razón por la cual hace unos años se están investigando nuevos fármacos.
Mediante la inhibición de la fosfodiesterasa-4 (PDE-4) presente en células inflamatorias (neutrófilos, eosinófilos, macrófagos, linfocitos T CD8), músculo liso de la vía aérea y vías nerviosas pulmonares, *Roflumilast* y *Cilomilast*, dos inhibidores de la PDE-4 (IPDE-4) de segunda generación, han demostrado mejorar a corto plazo la función pulmonar, la calidad de vida y, en algunos casos, la tasa de exacerbaciones. Como contrapartida, la alta frecuencia de efectos adversos (nauseas, diarrea y cefalea entre otros) han limitado el entusiasmo inicial en estos fármacos. La

© 2009 Clínica-UNR.org
Publicación digital de la 1ra 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

revista *The Lancet* publicó recientemente los resultados de 2 estudios controlados y randomizados con *Roflumilast* en pacientes con EPOC.

- El estudio de Carverley (*Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials*) randomizó 3.091 pacientes con EPOC severo y muy severo (VEF1 <50%), síntomas de bronquitis e historia de exacerbaciones, a recibir 500 µg/día de roflumilast (n=1537) versus placebo (n=1554) durante 52 semanas con el objetivo primario de evaluar los cambios en la función pulmonar y tasa de exacerbaciones que requieren corticoides sistémicos e ingreso hospitalario. Obviamente, los pacientes podían continuar utilizando β_2-agonistas de acción corta y antimuscarínicos de acción corta o prolongada, pero no β_2-agonistas de acción prolongada ni corticoides inhalados.
- Por su parte, el estudio de Fabbri (*Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators*) evaluó, en dos estudios paralelos controlados y randomizados, el beneficio en la función pulmonar de agregar el IPDE-4 al tratamiento basal con salmeterol (n=931; 466 recibieron tratamiento combinado) o tiotropio (n=743; 371 pacientes recibieron tratamiento combinado) en pacientes con EPOC moderado y severo (VEF1 <80 y 30%>). En este caso, la tasa de exacerbaciones fue un objetivo secundario.
- Los resultados de estos dos trabajos, del mismo grupo de investigadores, demuestran la mejoría estadísticamente significativa de los parámetros de función pulmonar con el uso de Roflumilast o con su adición a la terapia broncodilatadora de acción prolongada (P<0.0001). En el estudio de Calverley, las exacerbaciones moderadas y severas, también fueron reducidas con el IPDE-4. El principal inconveniente, sobre todo en el estudio de Fabbri, fue la alta tasa de efectos adversos y de abandono asociado en el grupo que recibía Roflumilast.

Si bien estos dos estudios aportan evidencia sobre los beneficios de los IPDE-4 en pacientes con EPOC, aún algunos ítems deben definirse con más precisión. Debido a que aún ningún fármaco ha demostrado ser capaz de reducir la progresiva declinación de la función pulmonar (varios mejoran la función pulmonar, pero no detienen su descenso), los otros objetivos que se evalúan en los estudios de la EPOC son la repercusión del tratamiento administrado en la capacidad funcional del paciente (determinada por el índice BODE) y en la reducción del número de exacerbaciones.

Los estudios de Calverley y Fabrbi, muestran mejoría en los parámetros espirométricos de la función pulmonar pero no aportan información sobre su repercusión en la capacidad funcional del paciente. A su vez, la reducción en las exacerbaciones obtenida con Roflumilast es similar a la que se logra con la adición de corticoides inhalados y estos últimos no tienen los efectos adversos de los primeros. Y, por último, aún no hay estudios a largo plazo que evalúen los efectos de los IPDE-4 sobre la mortalidad, como si los hay con los broncodilatadores de acción prolongada más corticoides inhalados (estudios TORCH y UPLIFT) donde se demostró una reducción de la mortalidad, aunque no significativa, de estas combinaciones. En resumen: aún no está claro el lugar de los IPDE-4 en el manejo de la EPOC; con el tiempo los trabajos pondrán a estos fármacos en su lugar.

Calverley PM, Rabe KF, Goehring U-M, et al. Rofl umilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. Lancet 2009; 374: 685–94.
Fabbri LM, Calverley PMA, Izquierdo-Alonso JL, et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. Lancet 2009; 374: 695–703.

Cuando el paciente sangra

New England Journal of Medicine – Volumen 361, Nº 19; 5 de Noviembre de 2009.
Comentario: Dr. Javier Montero. Servicio de Medicina Interna. Hospital Povisa, Vigo, España.

Los trastornos hemorragíparos son entidades que producen temor e incertidumbre en los pacientes y ponen a prueba al médico que debe recordar los complejos mecanismos involucrados en la coagulación. La revista *The New England Journal of Medicine* aborda este tema en formato "resolución de problemas clínicos", a partir del caso de una paciente de 62 años que presenta un sangrado incoercible luego de una extracción dentaria, constatándose una prolongación del Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado (TTPA o KPTT), junto con un Tiempo de Protrombina (TP) y recuento plaquetario normales.

Durante la discusión se van diferenciando los trastornos de la hemostasia de una forma sencilla y práctica hasta desembocar en el tipo de trastorno hematológico y la enfermedad responsable. Destacamos los pasajes más importantes de la discusión.

- La aproximación inicial de las diátesis hemorrágicas va dirigida a diferenciar entre trastornos hereditarios y adquiridos (los primeros tienen antecedentes de algún tipo de sangrado en el pasado, por ejemplo durante el parto, cirugías o traumatismos; los segundos, no), y a caracterizar el "tipo" o "patrón de sangrado": los sangrados mucocutáneos como epistaxis, púrpura, gingivorragia o hipermenorrea son característicos de los trastornos plaquetarios y de la enfermedad de von Willebrand (EvW); mientras que los sangrados espontáneos o ante traumas mínimos en tejidos blandos y articulaciones son más comúnmente secundarios a desordenes de la coagulación (el ejemplo clásico es la Hemofilia A y B, por déficit de VIII y XI respectivamente). Otro dato clínico distintivo es el tiempo de aparición de la manifestación hemorrágica tras el trauma: en

© 2009 Clínica-UNR.org
Publicación digital de la 1ra 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

los trastornos primarios (trastorno plaquetario o enfermedad de VW), es inmediata mientras que en los trastornos de la coagulación suelen ocurrir luego de varias horas.

- La prolongación del KPTT aislada ocurre por déficit o inhibición de los factores involucrados en la vía intrínseca: VIII, IX y XI. Debido a que el factor de von Willebrand (FvW) tiene por función estabilizar los niveles circulantes de factor VIII (impidiendo su proteólisis por la proteína C activada y por la proteína S, prolongando hasta 5 veces su tiempo de vida media en plasma), al mismo tiempo que favorecer la aglutinación de plaquetas para la formación del trombo plaquetario, su déficit también puede prolongar el KPTT (como ocurre en la EvW).
- La diferenciación inicial entre déficit e inhibición de factores de coagulación se realiza cruzando el plasma del paciente con plasma normal y determinando el KPTT en la mezcla: si el KPTT se normaliza es por déficit de factores (el plasma normal aporta los factores necesarios para su normalización), mientras que la persistencia del KPTT prolongado es expresión de la presencia de inhibidores, en general anticuerpos, que inhabilitan los factores aportados por el plasma normal.
- La excepción a la regla del plasma cruzado ocurre cuando el anticuerpo inhibidor está dirigido contra el FvW (Ac anti-FvW). Este anticuerpo no solo produce inhibición, sino también déficit del FvW, al parecer por aumento de su aclaramiento. Es así que, cuando se mezcla el plasma rico en Ac anti-FvW con plasma normal, el KPTT se normaliza al aportarse FVIII con el plasma normal (que es deficitario como consecuencia por la disminución de la actividad del FvW). Esta situación es la que ocurre en el paciente en discusión.
- A esta diferenciación inicial a través del entrecruce de plasmas, debe agregarse la determinación de la actividad plasmática de los factores de coagulación sospechados como responsables del cuadro. Ante una prolongación exclusiva del KPTT, debe investigarse la actividad de FVIII, FvW y del cofactor Ristocetina, mediador que induciendo un cambio conformacional en el FvW que facilita la unión al receptor de glicoproteína Ib plaquetario. El paciente presentaba disminución de la actividad de FvW, y por ende de FVIII, lo que hace "diagnóstico sindrómico" de EvW *adquirida* por la ausencia de antecedentes de sangrado (y por la detección de la disminución predominantemente de multímeros de FvW de alto peso molecular, a través de un estudio multimérico mediante electroforesis en gel de agarosa).
- La EvW adquirida por la presencia de "inhibidores" o anticuerpos anti-factores de coagulación, y en particular de Ac anti-FvW, suele ocurrir en enfermedades hematológicas (linfo y mieloproliferativas) o autoinmunes. El caso clínico expuesto presentaba algunos datos clínicos que proponían el diagnóstico presuntivo de mieloma múltiple (MM): anemia, eritrosedimentación elevada, proteínas totales elevadas y albúmina normal (8.6 g/dl y 3.9 g/dl respectivamente, lo que hace sospechar hipergammaglobulinemia -monoclonal o no-), calcemia en el límite superior de la normalidad y una discreta insuficiencia renal (Cr 1.4 mg/dl); finalmente, el proteinograma por electroforesis (2.37 g/dl de gammaglobulinas siendo IgG 2.05 g/dl, detectándose por inmunofijación, IgG kappa monoclonal) y la biopsia de médula ósea (normocelular con infiltración de plasmocitaria del 20%) terminaron confirmando el MM tipo IgG kappa.

Debido a la complejidad fisiopatológica de los trastornos de la hemostasia y a su baja frecuencia en la práctica cotidiana, solemos acudir con celeridad al especialista para resolver estos casos; sin embargo, los especialistas en Clínica Médica debemos saber estudiar estos trastornos y trabajar conjuntamente con el hematólogo en el manejo global de estos enfermos. Este Clinical Problem-Solving nos ayuda a repasar este tema. Si prefieren, pueden autoevaluarse de forma interactiva a través de http://content.nejm.org/cgi/interactive-case/361/16/e33/. Vale la pena.

Cuker A, Connors JM, Katz JT, Levy BD, Loscalzo J. Interactive Medical Case: A Bloody mystery. N Engl J Med 2009;361:1887-94.

Revista de revistas

Coordinación: Dr. Bruno Paradiso

Utilidad del "Score Cándida" para diferenciar entre colonización por cándida y candidiasis invasiva en pacientes críticos no neutropénicos: estudio multicéntrico prospectivo

Crit Care Med 2009; 37(5):1624-1633.

Introducción:
Las infecciones fúngicas invasivas en la UTI son preocupantes por varias razones: 1) creciente prevalencia de especies no *albicans*, 2) ausencia de

© 2009 Clínica-UNR.org

Todos los derechos reservados.

signos y síntomas sugestivos específicos, 3) complejidad de las condiciones subyacentes de los pacientes, 4) presentacion insidiosa, 5) alta mortalidad.
La diferenciación entre colonización y candidiasis invasiva (CI) es difícil y así suelen verse pacientes que no reciben antifúngicos a pesar de cursar CI mientras que otros tantos son tratados empíricamente resultando en un aumento del uso de antifúngicos, de los costos de tratamiento y del riesgo de emergencia de especies resistentes.
Conocer los factores de riesgo para CI puede contribuir a identificar a aquellos pacientes más susceptibles a desarrollarla y en quienes un tratamiento antifúngico temprano será beneficioso.
Este grupo de trabajo desarrolló un Score Cándida (SC) usando los datos del Estudio de Prevalencia de Candidiasis. Un SC ≥ 3 selecciona pacientes en alto riesgo de CI. Este score simple puede ayudar a los médicos a diferenciar entre pacientes colonizados de aquellos que ya están cursando CI aunque todavía en forma silente u oculta.

Materiales y método
Población de estudio:

- Pacientes ≥ 18 años internados por al menos 7 días en alguna de las 36 UTIs del estudio (32 de España, 3 de Argentina y 1 de Francia) entre abril del 2006 y junio del 2007.
- Criterios de exclusión: edad < 18 años, neutropenia: ≤500 leucocitos, expectativa de vida <1 semana, mujeres embarazadas o amamantando, infecciones fúngicas que no fueran por especies de cándida, pacientes que ya tuvieran aislamiento de cándida o hubieran recibido tratamiento antifúngico durante la primera semana de internación en UTI.

Diseño:

- Estudio multicéntrico, prospectivo, de cohorte, observacional.
- En todos los pacientes se realizaron cultivos de vigilancia de heces (o hisopado rectal), orina, piel (axilar), aspirados traqueales (o muestras con cepillo protegido o BAL), aspirados gástricos o faríngeos y muestras de sangre.
- Las muestras iniciales se obtuvieron a la semana de la admisión y después semanalmente hasta el alta de la UTI o la muerte.

Los pacientes fueron seguidos hasta el alta de la UTI y del hospital o la muerte. Se recogieron las siguientes variables: edad, sexo, fecha de ingreso a la UTI, fecha del alta de la UTI y del hospital, motivo de ingreso a la UTI, enfermedades subyacentes, infecciones concomitantes, tratamientos previos con ATB o corticoides y factores de riesgo.
De acuerdo al diagnóstico de ingreso los pacientes se clasificaron en quirúrgicos, trauma o médicos. Se registró el tipo de cirugía (abdominal, no abdominal, electiva y de urgencia) y el número de procedimientos mayores durante la estadía en UTI. Los pacientes médicos que requirieron cirugía mayor durante la internación en UTI se consideraron quirúrgicos.
Las enfermedades subyacentes incluidas fueron: diabetes (tratamiento con insulina), condiciones neurológicas, EPOC, enfermedad hepática crónica e insuficiencia cardíaca severa.
Factores de riesgo: tratamiento con corticoides dosis diaria ≥ 20 mg prednisona o equivalentes por al menos 2 semanas, uso de ATBs de amplio espectro dentro de los 10 días antes del estudio, ventilación mecánica antes del día de inclusión en el estudio, sonda vesical al momento de inclusión.
También se registraron: nutrición parenteral total, nutrición enteral, catéteres venosos centrales, catéter arterial, terapia de reemplazo renal y ventilación mecánica no invasiva.
Se registraron el APACHE II y el SOFA al ingreso a UTI y después semanalmente y al momento de iniciar tratamiento antifúngico.

Score Cándida e Índice de colonización por Cándida
El índice de colonización y el SC se calcularon tan pronto como los cultivos de vigilancia estuvieron disponibles y al momento de iniciar tratamiento antifúngico en los pacientes con infección candidiásica probada
El SC redondeado para un valor de corte ≥ 3 (sensibilidad 61%, especificidad 86%) fue el siguiente: NTP total=1; cirugía=1; colonización candidiásica multifocal=1; sepsis severa=2.
El índice de colonización se calculó como la relación entre el número de sitios de cultivo de vigilancia positivos/número total de sitios cultivados. Los cultivos de sangre se excluyeron. El punto de corte para discriminar entre colonización y CI ≥ 0.5

Marcadores serológicos
Se seleccionaron 18 centros para la obtención de los marcadores: (1-3)beta-d-glucan y anticuerpos anti-cándida. Las muestras se colectaron durante la primer semana de ingreso en la UTI y después semanalmente durante 4 semanas.

Definición de colonización e infección
- Colonización unifocal: cándida aislada de un solo foco

- Colonización multifocal: aislamiento de varios focos no contiguos incluso con diferentes especies de cándida. Orofaringe y estómago se consideran igual a un foco (digestivo). Candiduria:10^4 UFC/ml.

- Infección candidiásica probada (CI):
  Por lo menos 1 de los siguientes criterios:
  - candidemia: uno o más hemocultivos (+) con clínica compatible
  - aislamiento de cándida de líquidos normalmente estériles: pleural, pericárdico
  - peritonitis candidiásica (cultivo de muestra por laparotomía o punción en paciente con clínica compatible: perforación de víscera hueca, dehiscencia de sutura, pancreatitis severa, catéter de dialisis peritoneal ambulatoria continua)
  - examen oftalmológico consistente con endoftalmitis candidiásica en paciente séptico
  - candidiasis histológicamente documentada

Los pacientes se clasificaron en 3 grupos:

© 2009 Clínica-UNR.org
Publicación digital de la 1ra 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

- Nunca colonizados ni infectados
- Colonizados sin CI
- Pacientes con infección candidiásica probada (CI)

La decisión de tratar un paciente con antifúngicos durante el curso de la investigación dependía exclusivamente del criterio del investigador y no estaba condicionado por el resultado del SC o del índice de colonización. En todos los casos, se registraba la fecha de inicio de tratamiento, la indicación clínica y microbiológica y el tipo de droga usada.

Resultados

De 1205 pacientes elegibles se excluyeron 85 por recolección inadecuada de datos y 13 por expectativa de vida < 1 semana (APACHE II >35)

Quedan 1107 pacientes, 67% hombres, con edad promedio 60 años, APACHEII 18, media de SOFA 7. El motivo de ingreso fue médico (48.7%), quirúrgico (34.9%) y trauma (16.4%). La media de estadía en UTI fue 17 días y en el hospital 37 días. La mortalidad en UTI y en el hospital fue de 21.7% y 30.5%

Hubo 215 pacientes (19.4%) en el grupo no colonizados ni infectados, 834 (75%) en el de colonizados y 58 (5.2%) en el de CI. El máximo score SOFA antes del desarrollo de CI fue significativamente mayor en el grupo CI que en los otros. Los pacientes quirúrgicos particularmente los quirúrgicos abdominales y los peritoníticos mostraron una incidencia significativamente mayor de CI. La incidencia de CI fue también significativamente mayor entre los pacientes sometidos a dos o más cirugías comparados con una sola cirugía o ninguna. El porcentaje de pacientes con colonización multifocal fue significativamente mayor en el grupo CI así como el porcentaje de pacientes con sepsis, sepsis severa o shock séptico.

A la segunda semana del ingreso a UTI se detectó colonización por cándida en 734 pacientes (66%). La mayoría de los casos de CI se detectaron entre la segunda y tercera semana en UTI.

De los 58 pacientes con CI, 37 tuvieron candidemia (8 con candidemia relacionada a catéter), 19 peritonitis, 1 coriorretinitis y 1 candidemia y peritonitis concomitantemente. Se documentó colonización unifocal en 5 y multifocal en 53 pacientes.

48 pacientes (84.4%) recibieron tratamiento y el tiempo desde el ingreso al inicio del tratamiento fue 17 días (11-24).

La mortalidad en CI (51.7%) y en colonización multifocal (31.9%) fue significativamente mayor que en los no colonizados ni infectados.

CI en relación a SC, índice de colonización y tratamiento antifúngico

De los 892 pacientes colonizados o infectados, 565 tuvieron un SC < 3 y 327 un SC ≥ 3. De los 565 con SC < 3, 13 desarrollaron CI (incidencia 2.3%) y 45 de los 327 con SC ≥ 3 (incidencia 13.8%).

Hubo una asociación linear estadísticamente significativa entre valores crecientes del puntaje SC y la incidencia de CI

La incidencia de CI de acuerdo al índice de colonización fue de 3.9% con índice <0.5 y 8.7% con índice ≥ 0.5.

El SC tuvo significativamente mejores resultados en comparación con el índice en todas las variables analizadas.

Cirugía abdominal, CI y SC

De los 892 pacientes colonizados o con CI, 182 eran quirúrgicos abdominales. En pacientes con CS < 3 la presencia de cirugía abdominal para predecir CI fue irrelevante. En pacientes con SC >3 la cirugía abdominal significativamente predijo CI (30.3%) comparado con cirugía no abdominal (11.5%).

Número de pacientes necesarios para predecir una infección

El número de pacientes necesarios para predecir una infección atribuible al incremento del puntaje del SC fue 8.7 comparado a los 20.8 necesarios cuando se aplica el índice.

Marcadores serológicos

Del total de 240 pacientes colonizados o con CI en quienes se midió (1-3)-beta-d-glucano, 8 desarrollaron CI. Para un punto de corte de 75 pg/ml, la sensibilidad fue de 77.8% y la especificidad 52.7%. En el grupo con niveles < 75 pg/ml la incidencia fue de 3.3% y en el grupo > 75, 11.8%. Se evaluó la capacidad del SC y del (1-3) glucano para discriminar colonización de CI con un modelo logarítmico encontrándose que son predictores independientes de CI con mejoría de los resultados cuando se utilizan juntos.

Del total de 323 pacientes colonizados o con CI en quienes se determinaron Ac anti-cándida, 18 (7.8%) desarrollaron CI. Para un valor de corte de 9 UI/l, no hubo diferencias significativas en la incidencia de CI.

Sitio anatómico colonizado y riesgo de CI

Se analizaron un total de 4198 cultivos fúngicos de vigilancia de 5 sitios anatómicos. El riesgo relativo para CI fue significativamente mayor para pacientes con cultivos de vigilancia (+) de heces o hisopado rectal comparados con los que tenían esos cultivos (–) y en pacientes con urocultivos (+) comparados con los que tenían urocultivos (-).

Peso de los componentes del SC

Evaluación de los diferentes pesos de los componentes del SC evaluados por el área bajo la curva ROC: la nutrición parenteral total mostró el peso más alto seguido de sepsis, colonización multifocal y cirugía inicial.

Discusión

- Se confirma la confiabilidad de un SC < 3 para discriminar entre colonización y CI en pacientes críticos no neutropénicos brindando las bases para seleccionar a los pacientes que se beneficiarán con tratamiento antifúngico temprano. Un estudio basado en tratar o no con SC < 3 y >3 no era ético, por eso el diseño observacional y la selección del tamaño de la cohorte de colonizados con SC < 3 para demostrar en ese escenario una incidencia < 5% de CI (2.3%). Sin embargo, los médicos a cargo de los pacientes indicaron tratamiento aunque tuvieran SC < 3.
- Un hallazgo significativo de este estudio es la asociación linear entre los puntajes del SC y la

© 2009 Clínica-UNR.org
Publicación digital de la 1ra 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

incidencia de CI. La sensibilidad y especificidad del valor de corte 3 fueron diferentes de las informadas en el estudio previo (77 vs 61% y 66 vs 86%), probablemente el SC ha sido validado en condiciones diferentes (mejoría en los métodos diagnósticos, y de las medidas de soporte y tratamiento en los pacientes críticos, introducción de nuevos antifúngicos, etc.) en relación a la situación a fines de los 90 cuando los datos del estudio anterior fueron recolectados.

- A diferencia de los resultados de otros trabajos se considera la colonización multifocal una condición clínica relevante. Se decidió comparar el SC con el índice de colonización porque éste todavía se utiliza encontrándose que el SC tiene mejores resultados considerando AUC, sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y riesgo relativo. Esto demostraría que una alta densidad de colonización per se no debería disparar el inicio del tratamiento.
- La implementación del SC podría disminuir el número de tratamiento antifúngicos en algunas UTIs. Realizar cultivos de rutina podría ser de ayuda. Conocer las especies colonizantes puede guiar la elección de la droga cuando se inicia un tratamiento empírico. Los costos-beneficios de esta práctica deben evaluarse.
- Los cultivos de vigilancia podrían no constituir una sobrecarga demasiado grande al servicio de microbiología porque la mayoría de estos pacientes suelen requerir cultivos frecuentes de orina y respiratorio por lo que no serían muchos más los que se agregarían.
- Se evidencia el impacto de los cultivos urinarios y rectales en la incidencia de CI pero sólo la colonización multifofocal fue un factor de riesgo independiente de CI
- En los 327 pacientes colonizados con SC ≥ 3 la incidencia de CI fue 13.8% (45 paceintes) que aumentó a 15.7% (51 pacientes) cuando se consideraron los pacientes colonizados que evitaron la CI con el uso de antifúngicos. El riesgo relativo de desarrollar CI en colonizados con SC ≥ 3 sin tratamiento es de 6.83 (comparado con 5.98) mejorando el poder discriminativo del SC.
- La presencia de cirugía abdominal aumenta significativamente el riesgo de desarrollar CI especialmente en los pacientes con SC ≥ 3.
- El (1-3)-beta-d-glucano es un componente de la pared del hongo. En este trabajo la incidencia de CI en pacientes con test serológico (+) fue menor que en otros trabajos probablemente porque no se incluyen pacientes neutropénicos o trasplantados. Sin embargo cuando se los usó con valores de SC ≥ 3 su poder discriminativo aumentó y esta capacidad podría ser aún mayor en pacientes con cirugía abdominal.

Comentario: Dra. Mariela Fumale

Especialista en Clínica Médica y Terapia Intensiva
Ex residente Clínica Médica – Hospital Provincial del Centenario - Rosario

Infecciones sistémicas asociadas a catéteres centrales por *Staphylococcus aureus* Metecilino-Resistentes en Unidades de Cuidados Intensivos de Estados Unidos de América de 1997 a 2007.

Burton D; Edwards J; Horan T; Jernigan J ; Fridkin J.
JAMA. 2009; 301(7):727-736

Las infecciones severas por *Staphylococcus aureus* Meticilino-Resistentes (SAMR) se han convertido en un foco de atención en los últimos años debido a sus complicaciones potencialmente letales. El creciente número de brotes de infecciones por SAMR en la comunidad han ayudado a iniciar una polémica acerca de los mejores medios de control, incluyendo una mayor vigilancia de las infecciones por SAMR y nuevas actividades de prevención.

En medio de esta alarma mundial se publica el informe de Burton y colaboradores donde se observa una disminución en la tasa de infecciones por SAMR relacionados con vías centrales en los hospitales que participan en la red de vigilancia del CDC en EUA principalmente desde 2001 hasta el 2007.

El presente informe detalla la experiencia con infecciones sistémicas asociadas a catéteres centrales (ISACC) por SAMR en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) desde 1997 a 2007, y demuestra que, a pesar de un aumento global de la incidencia de infecciones por SAMR, la tasa de ISACC a SAMR descendió un 49,6% en hospitales bajo la red de vigilancia.

Cuatro tipos de UCIs (cirugía, cardiotorácica, coronarias y médico-quirúrgicos sin una afiliación de enseñanza) experimentaron inicialmente un aumento de ISACC a SAMR hasta 2001, pero esto fue seguido por la disminución de la tasa de ISACC a SAMR hasta el año 2007. Todas las unidades, excepto la UCI pediátrica, experimentaron una disminución general de las infecciones desde el año 2002 al 2007.

El estudio de Burton deja la inquietante realidad de que las reducciones observadas en la infección no pueden atribuirse a alguna intervención en particular. Es probable que la reducción de infecciones estén relacionados con una serie de intervenciones que se han aplicado durante la última década, incluida una mejor higiene de las manos, métodos de barrera, prácticas en la atención durante la inserción, normatización en la realización de asepsia, la mejora en la calidad de catéteres, y períodos más cortos de uso. Por lo tanto, es imposible determinar qué práctica tuvo el mayor efecto.

Las estrategias de prevención destinadas a reducir todos los ISACC podrían tener mayor efecto en la reducción de las infecciones adquiridas en hospitales y al mismo tiempo la reducción de infecciones por SAMR. La adopción de estas estrategias de prevención, junto con el análisis cuidadoso de sus efectos, debería permitir a la mayoría de los hospitales justificar los medios para poner fin a las infecciones hospitalarias.

Comentario

© 2009 Clínica-UNR.org
Publicación digital de la 1ra 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

Guillermo D'Ottavio. Residente de Clínica Médica. Hospital Provincial del Centenario. Rosario.

Artículos *on line* Recomendados

Coordinación: Prof. Dr. Alfredo Rovere

Reports of altered kidney function in patients using exenatide
Information for Healthcare Professionals

http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInf

En febrero de 2009 la FDA aprobó las revisiones sobre exenatida (EX), un incretina-mimético aprobado como adjunto a la dieta y al ejercicio, para mejorar el control glicémico en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2. Debido a las serias consecuencias potenciales de la alteración de la función renal y a la relación temporal observada entre el inicio de su administración y el desarrollo de la alteración renal, detectada en el periodo post comercialización, se decidió incluir esta información en el prospecto.
Desde abril 2005 hasta octubre 2008 la FDA recibió 78 informes de alteración de la función renal en pacientes que recibían EX (62 casos de falla renal aguda y 16 casos de insuficiencia renal). Durante ese periodo se dispensaron mas de 6.6 millones de prescripciones.
La alteración renal se presentó entre tres días y dos años después de iniciada la administración de EX. El rango de edades osciló entre 23 y 83 años, con una edad promedio de 60.
71 de los 78 pacientes requirieron hospitalización; hubo 4 muertes. 18 pacientes requirieron diálisis y dos requirieron transplante renal luego de iniciar la EX. De los que requirieron diálisis, seis no tenían antecedentes previos de disfunción renal, dos tenían antecedentes de disfunción renal; los 10 restantes no brindaron información relativa a su historia renal previa. La EX se suspendió en 63 de los 78 pacientes; 39 pacientes reportaron mejoría al suspender la EX y un paciente experimentó una alteración renal recurrente, después de reiniciarse la EX.
14 de los 78 pacientes tenían antecedentes de enfermedad renal crónica.
74 de los 78 pacientes tuvieron al menos un factor de riesgo que podría haber contribuido a la alteración renal, tales como insuficiencia cardíaca, hipertensión, pancreatitis, rabdomiolisis o infección urinaria o medicaciones concomitantes como antirretrovirales, antihipertensivos, diuréticos o AINES.
42 de los 78 pacientes presentaron síntomas asociados con depleción de volumen, tales como diarrea y/o vómitos, que están entre los efectos adversos más comunes de la EX.
Aconsejan no emplear EX en pacientes con un clearance de creatinina (Clcr) menor de 30 ml/min, o en la enfermedad renal terminal. Asimismo recomiendan precaución cuando se desea aumentar la dosis de EX de 5 a 10 microgramos, o cuando se va a iniciar el tratamiento con dosis de 10 microgramos, en pacientes con Clcr de 30 a 50 ml/min. Recomiendan que se controle cuidadosamente al paciente para detectar si desarrolla disfunción renal mientras recibe EX, y ante la sospecha de disfunción, evaluar la necesidad de continuar con EX.
En el informe de la FDA encontrarán detalles acerca de las instrucciones a los pacientes (signos y síntomas que podrían presentar en caso de disfunción renal y que hacer en esa situación) y otros aspectos importantes.
Esta información refleja el análisis actual de los datos que dispone la FDA, que piensa actualizarla cuando disponga de datos adicionales.
Resumiendo, estamos empleando un fármaco sospechado de inducir alteración renal, en una enfermedad que por sí misma altera la función renal.

Instrucciones para el paciente (en español) sobre EX pueden verse en:
http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/druginfo/meds/a605034-es.html

En la información sobre Byetta Eli Lilly (exenatida) en el Manual Farmacoterapéutico on-line, no se menciona ni la posibilidad de alteración renal ni que es desaconsejable administrarla cuando el Clcr es menor de 30 ml/min

http://alfabeta.net/main?svc=content&cmd=viewscreen&sid=mft&consulta=producto&id=14517

Update to the labeling of Clopidogrel Bisulfate to alert healthcare professionals about a drug interaction with omeprazole
Information for Healthcare Professionals

http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/P

Datos recientes muestran que cuando se asocia clopidogrel con omeprazol, disminuye la efectividad del clopidogrel. Pacientes en riesgo para sufrir accidentes cerebrovasculares o coronarios que reciben clopidogrel, estarían menos protegidos si recibieran omeprazol simultáneamente.
La interacción se mantiene, ya sea que ambas drogas se administren simultáneamente o se den espaciadas 12 horas una de otra.
El omeprazol inhibe la enzima metabolizadora de drogas CYP2C19, responsable de convertir al clopidogrel en su metabolito activo. En pacientes que recibían ambas drogas se detectó un 45 % de reducción del metabolito activo aproximadamente, en

© 2009 Clínica-UNR.org
Publicación digital de la 1ra 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

ellos el efecto sobre las plaquetas se redujo hasta en un 47 % aproximadamente.
Menciona otras drogas que se supone disminuirían la efectividad del clopidogrel y que deberían evitarse: fluconazol, ketoconazol, voriconazol, etravirina, felbamato, fluoxetina, fluvoxamina y ticlopidina.
La FDA aclara que no tiene suficiente información acerca de la interacción de clopidogrel con diversos inhibidores de la bomba de protones (excepto omeprazol y esomeprazol), como para efectuar recomendaciones acerca de su asociación.
Asimismo menciona que no existe evidencia de que otras drogas que reducen la acidez gástrica, como los antiácidos o los bloqueadores de los receptores H2 (ranitidina, famotidina o nizatidina), interfieran con la actividad del clopidogrel; aclaran, que la cimetidina, uno de los bloqueadores de los receptores H2, por bloquear la enzima CYP2C19, no debiera asociarse al clopidogrel.

Bibliografía acerca de la interacción de clopidogrel con otros inhibidores de la bomba de protones:

A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel
DN Juurlink and colls
CMAJ 2009;180:713-8
http://www.cmaj.ca/cgi/content/full/180/7/713?etoc

Commentary
The drug–drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel
WC Lau and PA Gurbel
CMAJ 2009 180: 699-700

http://www.cmaj.ca/cgi/content/full/180/7/699

Análisis racional - De la literatura a la práctica cotidiana

Coordinación: Dr. Sebastian García Zamora

¿Tiene este paciente una Apendicitis?
Wagner JM, McKinney WP, Carpenter JL. Does this patient have appendicitis?
JAMA. 1996 Nov 20;276(19):1589-94.

La apendicitis es una entidad frecuente; se ha calculado un riesgo del 7% de padecer esta patología a lo largo de la vida. Su papel como causa de dolor abdominal depende del ámbito en que nos situemos: entre menores de 60 años que acuden a un servicio de emergencia, hasta un 25% de quienes consultan por dolor abdominal agudo podrían tener una apendicitis como causa de su padecimiento; en cambio, entre sujetos mayores de dicha edad, alrededor de un 4% sufrirían esta patología. En cambio, entre pacientes ambulatorios la prevalencia sería del 0,7% al 1,6%. A su vez, estas cifras serían algo superiores en la población infantil.

Actualmente las tasas de mortalidad entre quienes reciben un tratamiento adecuado son menores al 1%, pero permanecen elevadas entre los ancianos, con cifras comunicadas del 5% al 15%. La incidencia de perforaciones apendiculares se halla entre el 17% y el 40%, con una media de 20%; esta eventualidad incrementa considerablemente la morbilidad. Estas cifras son mayores entre los ancianos, llegando al 60% - 70%, explicando de este modo el aumento de mortalidad en este grupo etario. Varios factores influyen en esto, entre ellos la demora en la búsqueda de atención, disminución de la respuesta febril, presencia de signos y síntomas menos típicos y, muchas veces, inespecíficos, y menores alteraciones en los parámetros de laboratorio. En la mayoría de las series, las tasas de laparotomías negativas oscilan entre un 15% y un 35% y se asocia también con considerable morbilidad. Este porcentaje es más elevado (>45%) entre mujeres jóvenes debido a la prevalencia de desórdenes obstétricos y ginecológicos.

Debido a las dificultades que el diagnóstico de esta entidad plantea, se han estudiado algoritmos y programas computarizados para facilitar dicha tarea. Los trabajos han tenido deficiencias metodológicas importantes, arrojando, por tanto, resultados inconsistentes. Así, la utilidad del diagnóstico “guiado” comparado con el diagnóstico clínico “no asistido” requiere de futuras investigaciones. Los autores de la mayoría de estos trabajos creen que su mayor aporte ha sido el hecho de enfatizar la necesidad de que el médico se centre en datos clínicos específicos fácilmente disponibles, los cuales podrían ser ingresados en un árbol de decisiones. Además los investigadores observaron que todas estas modalidades diagnósticas eran dependientes de la exactitud de los datos recabados e interpretados por parte del médico, previo al ingreso de los mismos en el algoritmo o programa. A su vez, el concepto de “observación” del paciente durante algunas horas cuando la etiología del dolor abdominal no era clara ha sido comunicado como efectivo por parte de algunos autores. Aquí nuevamente su verdadero valor, como en el caso de los algoritmos y programas computarizados, depende principalmente de las habilidades del médico tratante para obtener datos a partir del paciente. De este modo, una exhaustiva anamnesis y un detallado examen físico continúan siendo los elementos más costo-efectivos para arribar al diagnóstico de apendicitis.

Entre los exámenes complementarios, la radiografía y el enema con bario no serían métodos

© 2009 Clínica-UNR.org
Publicación digital de la 1ra 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

sensibles ni específicos para el diagnóstico de apendicitis. Por su parte la ecografía es mejor para detectar un apéndice dilatado que la perforación del mismo. Ningún estudio ha podido demostrar que estos métodos sean superiores a la clínica; el papel de la tomografía es también variable según distintos ensayos. Asimismo el papel de la laparoscopia es controvertido; si bien hay estudios que la avalan, especialmente en mujeres jóvenes donde los procesos ginecológicos generan gran confusión, otros han comunicado altas tasas de falsos negativos, haciendo dudar de su valor. Por lo tanto, si bien la ultrasonografía, la tomografía y la laparoscopía exploradora pueden ser de utilidad, ninguno son métodos ideales y la mayoría de los autores consideran que su papel debería ser el de complementar la presunción diagnóstica cuando los hallazgos clínicos sean confusos o poco claros.

La posición del apéndice en la cavidad abdominal es variable, y esto puede influir en la signo-sintomatología del cuadro de apendicitis. En general este cuadro se presenta con una cronología característica: comienza como un dolor visceral mal delimitado, principalmente ubicado en región epigástrica o periumbilical, presumiblemente debido a la distensión inicial del apéndice; el cuadro suele seguirse de nauseas y vómitos. Cuando progresa la inflamación del apéndice se genera la irritación del peritoneo o de las estructuras adyacentes, lo que origina que el dolor se localice mejor, habitualmente en fosa ilíaca derecha -FID-, acompañándose de febrícula o fiebre baja.

Siempre debe recordarse que localizaciones atípicas del apéndice pueden ocasionar presentaciones inusuales. En el caso de apéndices retrocecales o retroilíacos el dolor puede ser pobremente localizado y puede faltar la migración típica del mismo. Por su parte los apéndices localizados en la cavidad pélvica frecuentemente causan dolor en fosa ilíaca izquierda -FII- y aumento del dolor durante el examen rectal. También pueden producirse síntomas inusuales de urgencia miccional o defecatoria, debidos a irritación del uréter y del recto, respectivamente, sumados a disuria y diarrea.

Mientras durante el primer trimestre del embarazo el diagnóstico de apendicitis plantea una serie de diagnósticos diferenciales con patologías ginecoobstétricas específicas, en el tercer trimestre suele representar un desafío para el médico tratante, debido al desplazamiento del apéndice por el útero grávido. En estos casos, el dolor puede localizarse periumbilical o subcostal derecho.

En general el dolor es el primer síntoma de apendicitis. Clásicamente es epigástrico o periumbilical, inespecífico, que despierta al paciente por la noche, pero no es inicialmente severo. El dolor alcanza su pico en alrededor de 4 hs, para luego disminuir y migrar hacia FID. La mayoría de los pacientes busca atención médica entre las 12 hs y 48 hs de iniciado el cuadro. Habitualmente el dolor precede a los vómitos y el paciente en general no ha experimentado síntomas similares previamente. Se ha descrito también que algunos pacientes relacionan el disconfort abdominal con la constipación concomitante, lo cual los lleva al empleo de laxantes; sin embargo el dolor persiste luego de la defecación.

Hay muchos signos descriptos como “clásicos” de apendicitis; sin embargo varios no tienen una adecuada descripción o no han sido validados; en esta revisión se mencionan solo aquellos consistentes y más útiles:

- Defensa: consiste en la contracción voluntaria de los músculos abdominales. En general se produce porque el paciente sabe o presume que la próxima maniobra le generará dolor.
- Contractura: se conoce también como defensa involuntaria; consiste en el espasmo de los músculos abdominales, lo cual constituye un reflejo involuntario. Nunca puede ser superado, a pesar de lograr una adecuada relajación por parte del paciente.
- Descompresión: se presiona el área dolorosa con la punta de los dedos lo suficiente para llegar al peritoneo; frente a esto el paciente experimentará dolor. Manteniendo la mano en dicha posición 30 a 60 segundos, el dolor irá disminuyendo, pudiendo incluso desaparecer -aunque generalmente esto no ocurre-. Sin avisar, y preferentemente cuando el paciente se encuentra distraído, se retirará bruscamente la mano hasta el nivel de la piel lo cual despertará nuevamente dolor. Observar los gestos del paciente podría tener mayor valor que la queja verbal.
- Signo de Rovsing: es un signo relacionado con la maniobra de descompresión. Se presiona profunda y sostenidamente la FII y luego de modo repentino se retira la presión. La presencia de dolor en la FID durante la palpación o al retirar la mano se consideran como signo positivo.
- Signo del psoas: con el paciente en posición supina se le pide a éste que eleve el muslo, ejerciendo el explorador fuerza en dirección opuesta, con la mano apoyada sobre la rodilla. Una variante consiste en colocar al paciente en decúbito lateral izquierdo, estirando la pierna derecha sobre la cadera. Con cualquiera de estas alternativas, el incremento de dolor en FID se considera como un signo positivo, indicando irritación del músculo psoas debido a una inflamación del apéndice.
- Signo del obturador: es mecánicamente similar al anterior; se flexiona pasivamente la cadera y rodilla derecha, seguido de la rotación interna de la pierna sobre la cadera, lo que provoca un estiramiento del músculo obturador. Cuando la maniobra es positiva despierta dolor sobre la FID, señalando irritación del músculo homónimo. Este signo no se ha estudiado independientemente del signo de psoas, sin embargo la mayoría de los médicos le atribuyen el mismo significado.
- Examen rectal: clásicamente se describe que la sensibilidad (dolorosa) y la percepción de plenitud en el lado derecho, pero no en el izquierdo, apreciados mediante el tacto rectal sería indicativo de una apendicitis de localización pélvica. Este signo es subjetivo y se halla pobremente descrito en la mayoría de los textos revisados. De hecho ningún estudio que evaluó la sensibilidad percibida por esta maniobra describe la técnica exploratoria utilizada.

Varios estudios durante las últimas décadas analizaron la precisión de los datos clínicos para el diagnóstico de apendicitis. Existe una considerable heterogeneidad en lo que a metodología de los mismos

© 2009 Clínica-UNR.org
Publicación digital de la 1ra 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

respecta; los autores de la presente seleccionaron los diez trabajos con mayor rigor científico, reuniendo de esta forma más de cinco mil pacientes, proveyendo la mejor evidencia disponible hasta el momento sobre el examen clínico frente a la sospecha de apendicitis. Cada estudio recabó datos sobre distintos signos y síntomas, pero no existió uniformidad respecto de los datos recabados, lo cual constituye una primera limitación. Además, muchas de las maniobras empleadas no fueron detalladas en los manuscritos, lo cual limita el valor "educativo" y la aplicabilidad en la práctica cotidiana de los resultados obtenidos.

Cuando un paciente consulta por dolor abdominal intenso y reciente -habitualmente definido como de menos de 7 días de evolución- la probabilidad pre-test de que la causa del mismo sea una apendicitis varía de un 12% a un 26%. Tres hallazgos clínicos tuvieron un LR+ considerable en todos los estudios analizados, como predictores de apendicitis aguda: dolor en el cuadrante inferior derecho (LR+ 8.0), contractura abdominal (LR+ 4.0) y la migración desde la región periumbilical hacia el cuadrante inferior derecho (LR+ 3.0). El valor de la descompresión fue estudiado en la mayoría de los trabajos, pero su LR+ calculado posee una amplia variación, lo cual dificulta saber con precisión cuál es su verdadero valor (LR+ de 1.1 a 6.4). El signo del obturador no ha sido estudiado de forma independiente del signo del psoas; sin embargo varios expertos consideran que debido a las similitudes operativas con este, su valor sería similar. El LR+ del signo del psoas ha sido calculado en 2.83.

Se ha intentado, además, encontrar predictores clínicos que permitan descartar con adecuado margen de error una apendicitis; no ha habido ningún hallazgo que por si solo cuente con un LR- capaz de lograr esto. La ausencia de dolor en el cuadrante inferior derecho y la presencia de dolores previos similares son los que mayor utilidad han demostrado en esto, con LR- de 0.2 y 0.3, respectivamente. La ausencia de la migración clásica del dolor también disminuyó la posibilidad de padecer la patología, pero en menor cuantía (LR- 0.5). La ausencia de defensa o descompresión en el cuadrante inferior derecho tuvieron excelente valor para descartar apendicitis en algunos estudios, pero no en otros. Asimismo la presencia de dolor antecediendo a los vómitos necesitaría de mayores estudios, ya que es escasa la evidencia disponible para establecer su utilidad. Por su parte la ausencia de anorexia, nauseas o vómitos tienen escaso impacto en la disminución de la probabilidad de padecer apendicitis.

Habitualmente no se emplea un solo signo o síntoma para confirmar o rechazar un diagnóstico, sino que suele ser de mayor valor la combinación de los mismos. Este aspecto no ha sido tenido en cuenta en los trabajos, ya que es casi nula la información que disponemos respecto del valor clínico de la combinación de los distintos hallazgos posibles en un paciente con sospecha de apendicitis.

Un viejo aforismo de la cirugía dice que la única forma de reducir la tasa de perforaciones apendiculares es incrementar el número de laparotomías negativas en pacientes con abdomen agudo. Esto ha sido cuestionado, y se postula que la recolección detallada de los datos clínicos sería la solución para disminuir la cantidad de laparotomías negativas, sin que se incrementen las perforaciones. Sin embargo, los autores plantean que los médicos muchas veces no recogen adecuadamente los datos clínicos del cuadro que aqueja al paciente; esto sin duda es una falencia que no debe ser soslayada.

Conclusiones

- La apendicitis es una entidad muy frecuente, especialmente entre sujetos jóvenes. Sin embargo la mayor morbilidad y mortalidad entre los pacientes ancianos nos obliga a estar atentos frente a esta posibilidad.
- La secuencia característica de signos y síntomas es: a) dolor abdominal inespecífico epigástrico o periumbilical, b) anorexia, nauseas o vómitos no sostenidos, c) migración del dolor hacia FID y d) fiebre baja.
- La migración característica del dolor, la localización del mismo en FID y la presencia de dolor precediendo a los vómitos son sugerentes de apendicitis. La presencia de contractura muscular, signo del psoas, fiebre o descompresión son hallazgos que también incrementan la posibilidad de este diagnóstico.
- A la inversa, la ausencia de: dolor en FID, migración típica del mismo y la presencia de un dolor previo similar al del episodio disminuyen la probabilidad de apendicitis aguda. En el examen físico la falta de dolor en FID, defensa o contractura hacen el diagnóstico menos probable.
- Dado que no hay elementos desde la clínica para descartar indefectiblemente la presencia de apendicitis, es necesario un seguimiento cercano de todos aquellos pacientes en los que el cuadro sea "dudoso" o poco claro.

Comentario

El diagnóstico de apendicitis no siempre es sencillo. Muchas veces plantea dificultades considerables al médico tratante, ya sea porque el cuadro se presente de forma atípica, o debido a que el mismo se halle distorsionado por empleo de medicación. La primera de estas eventualidades debe ser siempre tenida en cuenta, especialmente en sujetos de edad avanzada y cuando la etiología del dolor abdominal no es clara. Por su parte la medicación puede también causar confusión en la interpretación del cuadro. En algunos trabajos esto ha constituido la principal causa de retraso en el diagnóstico de dolor abdominal agudo (1,2), tanto por automedicación por parte del paciente como por prescripciones realizadas por algún médico. Debido a que la morbilidad y mortalidad de esta entidad crece exponencialmente con el tiempo transcurrido previo a la cirugía, es fundamental ser cautos al medicar a un paciente con dolor abdominal de reciente comienzo, cuando todavía no se ha dilucidado fehacientemente el origen del mismo

En lo que al examen físico respecta, debe recordarse que si bien "clásicamente" el cuadro cursa con fiebre, ésta puede estar ausente (3-5) y esto no debe invalidar la presunción. También se ha descrito que una diferencia mayor a 1º C entre la temperatura axilar y la rectal sería altamente sugestivo de apendicitis (4); curiosamente esto no es siquiera mencionado en muchas revisiones y guías (1,3,5,6).

© 2009 Clínica-UNR.org
Publicación digital de la 1ra 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

Otro signo bien descrito es el del psoas, el cual, si bien es de considerable valor, posee una baja especificidad puesto que detecta simplemente irritación del músculo homónimo (7).

Por su parte, los exámenes complementarios pueden contribuir al diagnóstico (8); así, la leucocitosis es un parámetro que, cuando esta presente, refuerza la sospecha clínica. Se ha comunicado que su valor aumenta en la medida en que se encuentre más elevado; un recuento de >10.000 células por mm^3 tendría un LR+ de 2.5, mientras que si es >15.000 el LR+ sería de 3.5. La presencia de más de 75% de neutrófilos en la fórmula leucocitaria poseería un LR+ de 2.4; asimismo, la presencia de más de 11.000 neutrófilos por mm^3 tendría un LR+ de 4.4 y, si el valor fuera superior a 13.000, el LR+ ascendería a 7.1 aproximadamente. Esta misma revisión plantea que la presencia de defensa o descompresión junto a un recuento de leucocitos superior a 10.000 células por mm^3 tendría un LR+ de 11.3, lo cual ciertamente es de enorme valor clínico. Pese a esto, el resultado negativo de estos hallazgos poseen LR- de relativo poco valor, con lo cual la ausencia de ellos en general no sería suficiente, de modo aislado, para descartar esta entidad. Algo similar ocurriría con la radiografía de abdomen de pie; algunos autores han demostrado su utilidad (9). Los signos radiológicos de mayor valor, según lo comunicado, serían la presencia de asa centinela en el cuadrante inferior derecho, y la asociación de este signo al borramiento de la silueta del músculo psoas. La imagen en "panal de abeja" fue descripta como característica de absceso apendicular. La principal ventaja de este método sería su bajo costo, su accesibilidad y el casi nulo riesgo asociado al procedimiento (9). En palabra de los autores, resultó confiable creer en el estudio cuando sugirió apendicitis, pero debe tenerse presente que los casos analizados se presentaron con un considerable retraso en el tiempo de consulta. Por otro lado, la normalidad del estudio en modo alguno puede descartar el diagnóstico de apendicitis. De esta manera debe resistirse la tentación de subordinar el análisis del cuadro al resultado obtenido de los exámenes complementarios.

En definitiva, el paciente con dolor abdominal constituye un verdadero desafío para el médico tratante, tanto en un consultorio como en cualquier otro ámbito que se presente, por la enorme cantidad de etiologías posibles y las distintas implicancias de cada una de ellas. Frente a esto, tomarnos el tiempo necesario para realizar una adecuada anamnesis y un completo examen físico, incluyendo maniobras especialmente destinadas para evaluar una posible apendicitis (1,4,7,10) es mandatario, ya que hasta el momento no hay exámenes complementarios que resulten más costo-efectivos, y no puede ni debe analizarse estos fuera del contexto específico del paciente que concurre a la consulta. Una herramienta que puede resultar de enorme valor es la observación estrecha de los pacientes con cuadros poco claros.

Aquí, como en tantas otras situaciones, la "clínica sigue siendo soberana" y los exámenes complementarios, aunque importantes, no pueden ni deben ocupar otro rol fuera de "complementar" la evaluación realizada al paciente.

Comentario del Dr. Luis Humberto Ortega León

Médico Especialista en Cirugía
Fellow del American College of Surgeons (FACS)
Miembro de la Asociación Mexicana de Cirugía General (AMCG) y de la Federación Latinoamericana de Cirugía (FELAC)
Presidente del Consejo Mexicano de Cirugía General A. C.

Para quienes nos dedicamos a la práctica de la Medicina y más precisamente, a la práctica quirúrgica, el diagnóstico de apendicitis forma parte de la vida profesional cotidiana, la alta frecuencia de éste diagnóstico en salas de urgencias no hace que el padecimiento sea más benigno, pero nos acostumbra a convivir tanto con ésta entidad patológica que puede suponerse que con relación al diagnóstico y tratamiento de ésta enfermedad todo está bajo control; pero, aún hoy, en el siglo XXI la morbimortalidad por apendicitis es un hecho real.

El cuadro clínico clásico con dolor abdominal en fosa iliaca derecha, malestar general, astenia adinamia, febrícula, algunos signos clínicos apendiculares positivos, en un paciente que aún no ha recibido medicación alguna que modifique la sintomatología, además de estudios de gabinete con signos radiológicos tales como: asa centinela, apendicolito y/o borramiento del psoas derecho, y leucocitosis en la biometría hemática en un paciente joven, es una situación clínica cada vez menos frecuente.

Lo común hoy en día es encontrar al momento de la revisión pacientes automedicados o tratados farmacológicamente por médicos de primer contacto y con etapas clínicas más avanzadas al momento de la intervención quirúrgica, lo que complica la convalecencia e incrementa las complicaciones postoperatorias. Sin embargo, para todos aquellos pacientes que acuden al hospital ante la presencia de dolor abdominal independientemente del momento en que lo hacen, existen condiciones que pueden hacer que el diagnóstico y/o tratamiento se retrase o no sea oportuno, algunas de éstas situaciones son inherentes al paciente: la edad, género, estado nutricional, padecimientos preexistentes, medicación previa por comorbilidades y/o automedicación para el evento actual; inherentes al Hospital: es público o privado?, es de primer, segundo o tercer nivel de atención?, cuenta con equipos de diagnóstico suficientes y accesibles?, el personal médico y paramédico presente está capacitado para realizar e interpretar los estudios?; inherentes al médico: tiene este la experiencia necesaria para descartar o no el diagnóstico?, el médico de atención en urgencias es médico interno de pregrado, médico residente de 1°,2°,3°o 4° año? o médico especialista?.

Cuando se habla de sensibilidad de un estudio para el diagnóstico de una enfermedad, se infiere que la persona que lo realiza tiene el entrenamiento adecuado, cuenta con el equipo necesario y la interpretación del estudio es óptima, en razón de los conocimientos y la experiencia del "interpretador". Mismas condiciones que se exigen del médico que revisa al enfermo desde el punto de vista clínico: preparación y experiencia; se cumplen éstas condiciones en el área de urgencias? La infraestructura

© 2009 Clínica-UNR.org
Publicación digital de la 1ra 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

hospitalaria para la atención de urgencias debe incluir además de los espacios para recibir al paciente, el equipo necesario (radiología, TAC, ultrasonido, etc.) en óptimas condiciones, el personal técnico que lo maneje y el personal médico que interprete bien los estudios y realice la correlación clínica con los hallazgos para-clínicos.

Un diagnóstico adecuado puede significar ahorros importantes para hospitales que trabajan con recursos públicos; entre otros beneficios, disminuye el número de laparotomías o laparoscopías innecesarias y hace más oportuno el tratamiento quirúrgico disminuyendo la progresión hacia estadios más avanzados de la enfermedad que requeriría a su vez estancias hospitalarias más prolongadas con el consecuente consumo de fármacos, material de curación y días cama; de la misma forma, un diagnóstico adecuado, impacta de manera positiva al paciente al darle certidumbre y confianza en el tratamiento, sea éste una intervención quirúrgica o tratamiento ambulatorio en caso de descartarse la enfermedad. En hospitales privados, donde se privilegia el consumo, se puede caer en el exceso de estudios dejando de lado el valor de la clínica en el diagnóstico, y retrasar el tratamiento quirúrgico lo que incrementa también el costo de atención que en éste caso afecta directamente el bolsillo del paciente.

Sin embargo, aún en "condiciones ideales", el diagnóstico de apendicitis no se alcanza al 100% preoperatoriamente en ninguna parte del mundo, no existe un signo clínico patognomónico de la enfermedad y tampoco un estudio para-clínico que confirme categóricamente el diagnóstico en todos los casos. Es importante tener en cuenta lo anterior, en virtud de que una duda razonable puede validar la decisión de intervenir al paciente y aunque en algunas ocasiones no se confirme el diagnóstico de apendicitis durante la intervención, se pueden detectar otras causas que justifiquen la resolución quirúrgica, aún así, la cantidad de laparotomías blancas o apendicetomías profilácticas pueden oscilar entre 5 al 10%.

Para quienes nos desarrollamos en la práctica quirúrgica diaria, es lícito decir que si estás planeando realizar una apendicetomía, debes estar preparado para realizar una hemicolectomía, en virtud de que los estadios avanzados de la enfermedad son más frecuentes cada vez, ya sea por automedicación, por retraso del paciente en solicitar atención médica, por exceso de estudios para-clínicos, por deficiencias en el personal médico, o porque además de todo lo anterior la apendicitis continúa siendo "la gran simuladora del abdomen".

Comentario Pro. Dr. Alcides Greca

Prof. Titular 1º Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica, FCM. UNR.
Jefe de Servicio de Clínica Médica Hospital Provincial del Centenario, Rosario.

El artículo analizado y comentado por el Dr. Sebastián García Zamora, pone el foco sobre un diagnóstico difícil a pesar de la moderna tecnología en imágenes disponible en la actualidad, que pone a prueba el juicio clínico del médico que evalúa al paciente por primera vez, el cual, como tantas veces en medicina, es el que marca el pronóstico.

El primer punto a destacar, a mi juicio, es la necesidad de no medicar sintomáticamente (con analgésicos y/o antiespasmódicos) un caso dudoso. La valoración de los síntomas en forma evolutiva es fundamental para no indicar laparotomías de más, pero tampoco de menos. Aun así, el diagnóstico se equivoca con cierta frecuencia, a pesar de la pericia y la experiencia del médico, debido a lo variable y a veces oscuro del cuadro clínico.

En segundo lugar, es importante pensar en los múltiples diagnósticos diferenciales. La linfadenitis mesentérica, el divertículo de Meckel, el divertículo de ciego, los cuadros ginecológicos inflamatorios anexiales, la infección urinaria alta del lado derecho, la enfermedad de Crohn y el cáncer de ciego son cuadros a considerar debido a sus diferentes estrategias terapéuticas.

La linfadenitis mesentérica es frecuente en niños y puede ser aguda o crónica. Suele relacionarse con un cuadro infeccioso de vía aérea superior y manifestarse con fiebre y dolor abdominal de localización variable (a veces de fosa ilíaca derecha) acompañado de vómitos y leucocitosis.

La diverticulitis de Meckel también se presenta preferentemente en la edad pediátrica y consiste en el proceso inflamatorio del divertículo de este nombre, resabio del cordón umbilical, que con frecuencia se presenta precedido de sangrado a la manera de enterorragia.

A menudo un apéndice extirpado, nos sorprende al recibirse el informe de anatomía patológica, cuando éste nos muestra cambios histológicos propios de enfermedad inflamatoria intestinal (específicamente enfermedad de Crohn). Los antecedentes de sufrimiento abdominal de cierto tiempo de evolución deben hacernos pensar en este posible diagnóstico.

Por fin, en pacientes mayores, una apendicitis aguda, correctamente diagnosticada puede ser la forma de presentación de un tumor de ciego que al obstruir el apéndice favorece su inflamación. Debe recordarse que la obstrucción por fecalitos, parásitos, cuerpos extraños y también tumores, es el mecanismo fisiopatológico más frecuente. En estos casos, la tomografía computada puede ser de ayuda para establecer el diagnóstico antes de la laparotomía.

En síntesis, la apendicitis aguda es un diagnóstico difícil, aun para clínicos y cirujanos con experiencia. Nunca se insistirá lo suficiente sobre sus distintos aspectos clínicos, por lo cual me parece encomiable la iniciativa del Dr. García Zamora de volver sobre este tan interesante problema médico.

Referencias

1) Vargas Domínguez, A; Ortega León, LH; Miranda Fraga, P. Utilidad de la clínica en el diagnóstico de apendicitis. Cir. & cir;63(3):93-6, mayo-jun. 1995.
2) Vargas DA, López RS, Ramírez TD, Rodríguez BA et al. Apendicitis, factores de riesgo que influyen en el retraso del tratamiento. Cir Gen 2001; 23 (3): 154-157.
3) Ebell MH. Diagnosis of appendicitis: part I. History and physical examination. Am Fam Physician. 2008 Mar 15;77(6):828-30.
4) Ferraina P, Oría A. Cirugía de Michans. Editorial El Ateneo. Buenos Aires, 2.005.

© 2009 Clínica-UNR.org
Publicación digital de la 1ra 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

5) Cartwright SL, Knudson MP. Evaluation of acute abdominal pain in adults. Am Fam Physician. 2008 Apr 1;77(7):971-8.
6) Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico de Apendicitis Aguda. Instituto Mexicano del Seguro Social, División de Excelencia Clínica. www.imss.gob.mx
7) Wong JG. The psoas signs. Well-described but often forgotten physical examination findings of iliopsoas inflammation. N C Med J. 1993 Nov;54(11):598-600.
8) Ebell MH. Diagnosis of appendicitis: part II. Laboratory and imaging tests. Am Fam Physician. 2008 Apr 15;77(8):1153-5.
9) Ortega León, LH; Vargas Domínguez, A; Athie Gutiérrez, C; Rizzo Fuentes, C. Sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la radiografía simple de abdomen en apendicitis. Rev. mex. radiol;50(3):99-102, jul.-sept. 1996
10) McGee, S. Evidence-Based Physical Diagnosis. 2º Edición. Editorial Elsevier.

© 2009 Clínica-UNR.org
Publicación digital de la 1ra 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