



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 - Nº 10 - Mayo 2010  
**Literatura Científica Seleccionada en Medicina Interna**  
[www.clinica-unr.org](http://www.clinica-unr.org)

### Indice:



#### **Puesta al día**

- Estudio Accord: nuevos "acuerdos" en Diabetes Mellitus tipo 2
- Actualización en el manejo de la hemorragia intracraneal
- Repasando los trastornos del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal



#### **Revista de Revistas**

- Using oxygen delivery targets to optimize resuscitation in critically ill patients
- A Novel Influenza A (H1N1) Vaccine in Various Age Groups



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

- The FDA and Safe Use of Long-Acting Beta-Agonists in the Treatment of Asthma
- Effect of body mass index and alcohol consumption on liver disease: analysis of data from two prospective cohort studies



#### **Análisis racional**

- ¿Tiene este paciente una Meningitis Aguda?



## Puesta al día

Coordinación: [Dr. Javier Montero](#)

### Estudio Accord: nuevos “acuerdos” en Diabetes Mellitus tipo 2

The New England Journal of Medicine – Artículo publicado primero “online”: 14 de Marzo, 2010.  
Comentario: Dr. Javier Montero. Servicio de Medicina Interna. Hospital Povisa, Vigo, España.

A partir de la publicación de los resultados del estudio UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) en 1998, se reconoció que el manejo óptimo de la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) consistía no solo en el control de la hiperglucemia, sino también de los factores de riesgo cardiovasculares (FRCV). Teniendo en cuenta este estudio, posteriormente se diseñó el estudio ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) en el que se evaluaron distintas formas de tratamiento, no sólo de la hiperglucemia, sino también de la hipertensión arterial (HTA) y de la dislipidemia (DLP).

En el año 2008 se publican los primeros resultados en relación a las distintas estrategias de manejo de la hiperglucemia en el artículo titulado “Efectos del control intensivo de la glucemia en DM tipo 2” (*NEJM 2008;358:2545-2559*). La conclusión de esta primera publicación fue “la estrategia de control intensivo de la glucemia se asociaba a un aumento de la mortalidad y no reducía significativamente los eventos cardiovasculares mayores (ECVM) (muerte de causa cardiovascular, infarto de miocardio no fatal e ictus no fatal)”. El 14 de marzo del corriente año, la Revista NEJM publicó online los resultados restantes de este estudio en relación al control de la hipertensión arterial y dislipidemia, llamados ACCORD Blood Pressure y Lipid, respectivamente. Resumidamente:

- El ensayo inicial (ACCORD) fue un estudio randomizado, abierto y multicéntrico realizado en Estados Unidos y Canadá entre los años 2.001 y 2.005. Se incluyeron a 10.251 pacientes con DM tipo 2 con una HbA1C  $\geq 7,5\%$  y que además tenían: 1) enfermedad cardiovascular, o 2) evidencia anatómica de aterosclerosis, albuminuria, HVI o al menos dos otros FRCV (hipertensión, dislipidemia, tabaquismo o obesidad). Estos pacientes eran randomizados a tratamiento intensivo de la DM (objetivo: HbA1C 6 %) versus tratamiento estandar (objetivo: HbA1C entre 7 y 7.9 %).
- De estos 10.251 pacientes, a su vez, 5.518 fueron incluidos en la rama ACCORD Blood Pressure (BP) y 4.733 en la rama ACCORD Lipid (L). En ACCORD BP se comparó el efecto beneficioso de obtener cifras de presión arterial sistólica (PAS)  $< 120$  mmHg versus PAS  $< 140$  mmHg. El resultado fue que luego de un seguimiento de 4.7 años, no hubo diferencias en la tasa anual de ECVM y los efectos adversos serios (hipotensión,

síncope, arritmias, aumento de creatinina entre otros) fueron más frecuentes en el grupo PAS  $< 120$  mmHg. Por su parte, en el estudio ACCORD L randomizó a 5.518 pacientes diabéticos tratados con simvastatina a añadir fenofibrato o placebo. A los 4.7 años tampoco hubo diferencias en el endpoint primario (si bien se encontró una tendencia beneficiosa para aquellos pacientes que recibieron fenofibrato cuando los valores de CT y HDL eran  $\geq 200$  mg/dl y  $\leq 35$  mg/dl, respectivamente).

El ensayo ACCORD tiene las limitaciones de su diseño (principalmente que se trata un estudio abierto, no doble ciego), y que el número de ECVM que ocurrieron durante el seguimiento fue menor al esperado (sobre todo de ictus). Esto puede deberse a que muchos pacientes incluidos no eran en realidad “de alto riesgo”; de hecho, solo 1/3 de los pacientes presentaban antecedentes de enfermedad cardiovascular. El mensaje de este estudio es que el tratamiento intensivo de la hiperglucemia, hipertensión y dislipidemia no ha demostrado ser lo bueno que se suponía que fuera.

Hoy por hoy, este estudio nos dice “debemos ser un tanto “más flexibles” con los llamados “goals therapies” u objetivos de tratamiento en pacientes diabéticos”. HbA1C entre 6,5 y 7,5%, PAS entre 120 y 130 mmHg y alcanzar los objetivos del ATP III para el tratamiento de la alteración lipídica es suficiente.

*The ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010. DOI: 10.1056/NEJMoa1001286.*

*The ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010. DOI:10.1056/NEJMoa1001282.*

### Actualización en el manejo de la hemorragia intracraneal

Critical Care Medicine – Volumen 38, N° 3; Marzo de 2010.

Comentario: Dr. Javier Montero. Servicio de Medicina Interna. Hospital Povisa, Vigo, España.

La hemorragia intracraneal (HIC) es el subtipo de accidente cerebrovascular (ACV) que mayor mortalidad y discapacidad produce. Al mes de su presentación, la mitad de los pacientes va a fallecer, y al año, sólo 1 de 5 será funcionalmente independiente. En su edición de marzo, la revista *Critical Care Medicine* publica una revisión de la información recientemente disponible sobre el manejo agudo de esta patología. Remarcaremos los puntos más interesantes.

- Cuadro clínico: en general, al inicio del cuadro los pacientes presentan un compromiso neurológico discreto estando totalmente concientes. Sin embargo, con el transcurrir de

- los minutos y horas el cuadro clínico puede empeorar como consecuencia de la expansión del hematoma, edema cerebral e hidrocefalia. Estos pacientes deben ser controlados siempre en una Unidad de Terapia Intensiva.
- Diagnóstico por imágenes: la tomografía axial computada (TAC) sin contraste es la técnica por imagen inicial de elección para realizar el diagnóstico. Las áreas susceptibles para el desarrollo de la HIC son los ganglios basales, tálamo, corona radiada y corteza cerebral a nivel supratentorial, y cerebeloso y tronco encefálico entre los infratentoriales.
    - En pacientes menores de 50 años o con HIC en sitio y/o morfología inusual, debe realizarse un estudio vascular cerebral en el transcurso de la internación. La angiografía digital es el "gold standard" para detectar defectos vasculares (malformación arteriovenosa, fístula dural arteriovenosa, angiomas cavernomatosos, telangiectasias arteriales, aneurismas, etc.). La angiografía por TAC, que puede realizarse conjuntamente con la TAC de ingreso, puede ser de gran ayuda para detectar defectos vasculares, aunque la sensibilidad para la detección de lesiones en vasos pequeños no está bien establecida.
    - En pacientes mayores de 50 años con antecedentes de hipertensión arterial o HIC situada en los ganglios basales, la TAC de cráneo sin contraste es suficiente.
  - Tratamiento estabilizador de la HIC: el 40% de los casos de HIC presentan una expansión en las primeras 24 horas y en un tercio de ellos, el aumento ocurre en las primeras 3 horas. En un estudio reciente (*Meyer; N Eng J Med 2008*), la administración de Factor VII activado Recombinante (FVIIaR; 80 ug/kg) ha demostrado detener el crecimiento de la HIC aunque no demostró reducciones en la tasa de discapacidad severa ni mortalidad. Al parecer un subgrupo de pacientes podrían beneficiarse de su administración (menores de 70 años y menos de 2,5 horas de iniciado el cuadro). Hay estudios en marcha para definir el lugar del FVIIaR en la HIC.
  - Reversión de la anticoagulación terapéutica: en pacientes que reciben inhibidores de la síntesis de vitamina K (acenocumarol o warfarina), la reversión de la anticoagulación debe ser inmediata. La administración de plasma fresco y vitamina K endovenosa logra su objetivo luego de 4 a 6 horas. El FVIIaR a dosis de 20 ug/kg puede normalizar el INR en minutos aunque su efecto beneficioso sobre la morbimortalidad en este contexto aún no ha sido plenamente demostrada. Hay estudios en marcha al respecto.
  - Profilaxis tromboembólica: la enfermedad tromboembólica venosa ocurre en el 1,6% de los pacientes con HIC. La profilaxis con heparina sódica (5.000 UI cada 12 u 8 horas) o enoxaparina (40 mg cada 24 horas) no produce riesgo de progresión del sangrado. Debe indicarse siempre.
  - Manejo de la presión arterial (PA): es muy controvertida la influencia de la PA en la evolución de la HIC. Si bien inicialmente algunos estudios demostraron que la hipertensión arterial (HTA) se relacionaba con el aumento del tamaño del hematoma y de la zona de penumbra isquémica perilesional, otros fallaron en demostrar dicha asociación. Dos estudios recientes no pudieron demostrar mejoría de la morbimortalidad en pacientes con control intensivo de la PA en HIC (*INTERACT study, Lancet Neurol 2008; ATACH Study International Stroke Conference 2008*).
    - Por lo expuesto, el manejo de la PA en el HIC sigue siendo grado de evidencia D (opinión de expertos). La *American Heart Association* sugiere: 1) si PAS > 200 mmHg o PA media (PAM) > 150 mmHg, considerar tratamiento agresivo de la HTA con perfusión endovenosa (EV) continua de fármacos antihipertensiva; 2) si PAS > 180 mmHg o PAM > 130 mmHg y signos clínicos de aumento de la presión intracraneal (PIC), considerar monitorizar PIC y reducir la PA con fármacos antihipertensivos por vía EV intermitentemente o en perfusión para alcanzar presión de perfusión cerebral (PPC) entre 60 y 80 mmHg; 3) si PAS > 180 mmHg o PAM > 130 mmHg y no hay signos clínicos de aumento de la PIC, considerar monitorizar PIC y reducir la PA con fármacos antihipertensivos por vía EV intermitentemente o en perfusión.
    - El Nitroprusiato sódico produce aumento de la PIC en pacientes con lesión cerebral, por lo que se prefiere otros; por ejemplo, Labetalol 5-20 mg en bolo EV cada 15 minutos o en perfusión a 2 mg/min, o Enalapril 1.25 – 5 mg EV cada 6 horas.
  - Manejo del edema cerebral (EC): el EC en el contexto de la HIC aumenta rápidamente en las primeras 72 horas hasta estabilizarse hacia el séptimo día. Ante la aparición de aumentos de la PIC por encima de 18-20 mmHg o signos de herniación tentorial, la primer medida que debe realizarse, por rapidez de acción y eficacia, es la hiperventilación controlada para mantener la PCO<sub>2</sub> entre 25 y 35 mmHg. Esta medida debe realizarse de forma temporal en el cuadro agudo. La Osmoterapia, tanto con manitol 20% como la solución hipertónica (al 3%, 7% o 23%), puede reducir también la PIC aunque no hay evidencia de que altere el pronóstico.

El coma barbitúrico (tiopental a 3 mg/Kg/hora) sería el último escalón farmacológico, aunque la evidencia de su efectividad es escasa. La craneotomía descompresiva y los corticoides no tienen indicación.

- Manejo de las convulsiones: estudios con electroencefalogramas continuos han demostrado que el 60% de los pacientes con HIC presentan convulsiones, por lo que el uso profiláctico de antiepilépticos está ampliamente aceptado y deben suspenderse luego de 2 a 4 semanas. En las HIC profundas (ganglios basales) o infratentoriales no están indicados.
- Manejo quirúrgico de la HIC: no está indicado el tratamiento neuroquirúrgico para evacuar el hematoma, excepto que sean cerebelosos. En estos casos, cuando el hematoma es de un volumen mayor de 40 ml o se asocia con un deterioro neurológico (Escala de Glasgow < 14), se requiere un drenaje urgente.
- Nuevas técnicas: la cirugía mínimamente invasiva para drenar el hematoma a través de la colocación de un catéter por vía estereotáxica para instilar agentes trombolíticos (rt-PA o uroquinasa), disolver el coágulo y luego removerlo es una nueva opción introducida en los últimos años, aunque no ha demostrado mejorar el pronóstico claramente.

Lamentablemente, hasta el momento, las nuevas alternativas terapéuticas no demostraron un claro beneficio en esta enfermedad nefasta. Al parecer, las nuevas terapias están siendo dirigidas a lograr una rápida estabilización del crecimiento del hematoma al tiempo que reducir el daño neuronal asociado.

Nyquist P. Management of acute intracranial and intraventricular hemorrhage. *Crit Care Med* 2010; 38:946–953.

### Repasando los trastornos del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal

New England Journal of Medicine – Volumen 362, N° 6; 14 de Febrero de 2010.

Comentario: Dr. Javier Montero. Servicio de Medicina Interna. Hospital Povisa, Vigo, España.

En el 2009, la Revista *New England Journal of Medicine* propuso entre sus secciones, una denominada “Casos Médicos Interactivos”. Esta consiste en desarrollar un caso clínico y, a través de preguntas con respuesta de opción múltiple, poner a prueba al lector sobre sus habilidades diagnósticas y terapéuticas a medida que va resolviéndose el caso. Al final, refuerza algunos conceptos volcados durante el desarrollo del caso y califica al lector, a la vez de compararlo con la calificación media general.

El primer caso interactivo de este año presenta a una mujer de 58 años con antecedentes personales y familiares de enfermedades autoinmunes (lupus

cutáneo y trastornos tiroideos) que presenta un cuadro de varios días de astenia y debilidad asociado a malestar abdominal, náuseas, vómitos escasos e hipotensión. A su vez presentaba una pérdida de peso de 5 kg (no dice el período de tiempo). Al examen físico destacan solamente signos de deshidratación y una adenopatía cervical izquierda indolora de 20 mm. En la analítica básica inicial destaca hiponatremia e hipopotasemia discretas (Na 132 meq/l; K 2.9 meq/l) y al solicitarse el cortisol plasmático a las 8 a.m. es de 3,2 ug/dl (extremadamente bajo para la situación clínica). Durante el ingreso la paciente desarrolla una hipernatremia asociada a poliuria con densidad urinaria baja. Luego de discutir la aproximación diagnóstica de los trastornos del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (EHHSR), la biopsia de la adenopatía cervical y axilar hace el diagnóstico de adenocarcinoma ductal de mama invasor. Les dejo los pasajes más interesantes del caso interactivo.

- Los niveles de cortisol plasmático (CP) son variables durante el día, presentando el pico de liberación a las 8 am; en este momento deben determinarse sus niveles. En un paciente sano, valores entre 8 y 10 ug/dl o mayores indican una función adecuada del EHHSR. Valores menores son anormales en personas sanas y muy bajos para un paciente enfermo.
- Para detectar el sitio disfuncional del EHHSR debe estimularse la función adrenal (con un bolo de 250 mcg de cosintropina -análogo de la adrenocorticotrofina-) y evaluar su respuesta del CP antes y 30-60 minutos después de la misma: un aumento de 9 ug/dl sobre el valor basal o un CP mayor a 18 ug/dl indica una respuesta adecuada de la glándula adrenal. Debe tenerse precaución con esta prueba porque la administración de cosintropina en un paciente con insuficiencia suprarrenal (ISR) puede desencadenar una crisis adrenal o Addisoniana; por lo cual, luego de realizada la estimulación y de retirada la muestra de CP, debe administrarse hidrocortisona (50 – 100 mg).
- En el caso planteado, el CP fue de 18.2 ug/dl luego de la estimulación, lo cual excluye la ISR primaria, y focalizó el problema a nivel hipotálamo-hipofisario. Las causas de ISR secundarias a considerar son: ACV isquémico o hemorrágico, tumores, hipofisitis linfocítica autoinmune, sarcoidosis y hemocromatosis. El paso diagnóstico posterior es visualizar la región hipotálamo-hipofisaria mediante una Resonancia Magnética cerebral y el definitivo es la biopsia.
- En el caso que el test de estimulación no se obtenga la respuesta esperada (aumento de CP 9 ug/dl sobre el valor basal o CP mayor a 18 ug/dl), la insuficiencia glandular es suprarrenal, aunque puede ser de origen primario (de la propia glándula adrenal crónicamente atrofiada y que no responde a una única dosis de cosintropina), secundaria (hipofisaria) o terciaria (hipotalámica). En este caso, la determinación de ACTH basal y/o la

prueba de estimulación prolongada con cosintropina (250 mcg cada 8 horas por 48 horas y determinar CP plasmático) diferencia primaria del resto: la ACTH elevada y/o la ausencia de aumento de CP basal focaliza la lesión definitivamente en la glándula adrenal. En este caso las causas más frecuentes son la adrenalitis autoinmune (Enfermedad de Addison) y la tuberculosis. Otras: hemorragia suprarrenal, invasión tumoral e infección por *Cryptococco neoformans*.

- Cuando se sospecha una crisis suprarrenal, el paciente debe recibir rápidamente corticoides. La dexametasona es el corticoide ideal para utilizar ya no interfiere en la determinación de CP, útil para realizar posteriormente el diagnóstico de localización de la afección del eje (como se describió arriba).
- Por último, vale la pena mencionar que el diagnóstico de Diabetes Insípida (DI) se sospecha por la presencia de hipernatremia y

poliuria diluida (densidad < 1.005). La ingesta libre de agua es esencial en el tratamiento de la DI. La desmopresina es útil en la DI central, mientras que en la DI nefrogénica los pacientes pueden beneficiarse de la restricción hídrica y la depleción leve de volumen con el uso de diuréticos tiazídicos.

Más que concluir sobre lo expuesto, considero altamente recomendable, desde el punto de vista académico y laboral, que los especialistas en Clínica Médica nos expongamos a este tipo de ejercicios de razonamiento diagnóstico y terapéutico. Este caso en particular, nos aclara como estudiar adecuadamente el eje hipotálamo-hipofisis-suprarrenal. La invitación está servida, ¿a ver quién se anima?

Vaidya A, Morris CA, Ross JJ. *Interactive Medical Case: Stalking the Diagnosis*. *N Eng J Med* 2010;362:e16 [revista electrónica]. Consultado el 22/03/2010: disponible en <http://content.nejm.org/cgi/content/short/362/6/e16>.



## Revista de revistas

Coordinación: Dr. Bruno Paradiso

### Using oxygen delivery targets to optimize resuscitation in critically ill patients.

Tarannum Rampal, Shaman Jhanji and Rupert M. Pearse

Current Opinion in Critical Care 2010 (publicación electrónica previa a edición impresa)

Tanto el trauma, la cirugía mayor y la sepsis severa comparten la presencia de hipovolemia, disfunción miocárdica y disminución del tono vascular. Parece razonable suponer que los pilares del tratamiento en estas situaciones se basan en la administración de líquidos y drogas vasopresoras e inotrópicas. Una óptima utilización de estos recursos terapéuticos permanece en el terreno de las controversias debido a que los mismos si bien pueden ser beneficiosos, no carecen de riesgos.

El concepto de optimización hemodinámica se origina hace más de 25 años y se basa en los resultados de estudios observacionales, donde los parámetros rutinarios ("signos vitales") se estabilizaban en todos los pacientes, los sobrevivientes tenían valores de transporte de oxígeno (DO<sub>2</sub>), consumo de oxígeno (VO<sub>2</sub>) y gasto cardíaco (GC) mayores que los que no sobrevivían.

En consecuencia, se propuso alcanzar objetivos predefinidos en el tratamiento de estos pacientes, pero un número importante de trabajos no alcanzó a clarificar la utilidad de esta estrategia terapéutica. Es de destacar que hubo una confusión en este terreno con el intento de demostrar si había beneficios o no con el uso del catéter de Swan-Ganz, aunque esto parece estar claro en el momento actual (no se pudo relacionar el uso del catéter de Swan-Ganz con un aumento de la mortalidad por el uso del mismo)

De acuerdo a la fórmula del DO<sub>2</sub>:  $GC \times (SaO_2 \times Hb \times 1,36) + (0,003 \times PaO_2)$ , se deduce que es importante una buena función cardíaca, respiratoria y nivel de Hb para un adecuado DO<sub>2</sub>.

- SaO<sub>2</sub>: saturación arterial de oxígeno
- Hb: hemoglobina
- 1,36: ml de oxígeno transportados por un gramo de Hb
- 0,02: coeficiente de solubilidad de oxígeno en la sangre
- PaO<sub>2</sub>: presión parcial de oxígeno en la sangre

El desafío con fluidos es una medida razonable y tiene como objetivo elevar en forma sostenida el GC por al menos 20'. El principio que sustenta esta estrategia es la ley de Starling y si bien el fundamento fisiológico es absolutamente válido, no siempre es fácil identificar una respuesta adecuada del GC al tratamiento con líquidos. Los denominados marcadores dinámicos de respuesta al tratamiento con fluidos (por ejemplo la variación de la presión del pulso con el ciclo respiratorio de los pacientes en ventilación mecánica) parecen ser más efectivos que los llamados marcadores estáticos como la presión venosa central (PVC) o la presión de oclusión de la arteria pulmonar (PAOP). De todos modos, los marcadores dinámicos tienen limitaciones tales como menor confiabilidad cuando existe respiración espontánea.

La necesidad de drogas vasoactivas puede ser prácticamente concomitante con el inicio de tratamiento con fluidos. El uso de altas dosis de las mismas como se proponía en el pasado, puede asociarse a isquemia miocárdica, pero el uso de dosis bajas en forma prudente parece que se puede vincular a algún beneficio clínico.

Determinados valores de saturación venosa mixta de oxígeno (SVO<sub>2</sub>) y de saturación venosa central de oxígeno (SvcO<sub>2</sub>) son utilizados como objetivos predefinidos en la estrategia de optimización hemodinámica. Dichos parámetros pueden reflejar el balance entre DO<sub>2</sub> y VO<sub>2</sub>.

No hay un mecanismo claro que explique algún tipo de beneficio con estos enfoques terapéuticos. Shoemaker observó y propuso que los valores de GC de los pacientes quirúrgicos de alto riesgo que sobreviven al acto quirúrgico pueden ser utilizados como meta terapéutica. Esto se explicaría porque en esas situaciones existe un desbalance entre el DO<sub>2</sub> y VO<sub>2</sub>, fenómeno que se denominó dependencia patológica del VO<sub>2</sub>. Esto se asociaría a una deuda de oxígeno, que si no se corrige en tiempo y forma progresa a disfunción multiorgánica y muerte.

Esta situación es real cuando el DO<sub>2</sub> es bajo, pero no se ha demostrado con valores de DO<sub>2</sub> normales o incluso elevados. Esta situación de dependencia patológica del VO<sub>2</sub> sobre el DO<sub>2</sub> se explicaría por el llamado acoplamiento matemático (uso de variables compartidas en las fórmulas de DO<sub>2</sub> y VO<sub>2</sub>)

Durante el shock hay una severa disfunción microcirculatoria. En estudios observacionales, los pacientes con una perfusión microvascular mas deteriorada tienen menor supervivencia que aquellos en los que el trastorno de la microcirculación es menos marcado. El uso de metas hemodinámicas logradas a través del uso de fluidos, se asocia a mejoría de la microcirculación y de la presión tisular de oxígeno en el colon en estudios experimentales. En pacientes con shock séptico, hay una mejoría en los flujos microcirculatorios con el uso de fluidos e inotrópicos.

Optimización del DO<sub>2</sub> en diferentes grupos de pacientes:

**Cirugía:** en los trabajos iniciales se optimizó el DO<sub>2</sub>, asociándose este hecho a una disminución de la mortalidad. Estos estudios fueron criticados por importantes defectos metodológicos. Posteriormente, con el uso de diseños más confiables, se observó una disminución de la mortalidad.

El uso de valores predeterminados de SvcO<sub>2</sub> como objetivo terapéutico, pueden asociarse a una disminución de la disfunción multiorgánica pero no de la mortalidad.

La optimización intraoperatoria utilizada para lograr objetivos hemodinámicos, puede tener beneficios clínicos (menos estadía hospitalaria, menor número de complicaciones en el postoperatorio). Algunas de estas estrategias intraoperatorias permitieron el uso de menor cantidad de fluidos.

Las modalidades terapéuticas de optimización también pueden ser efectivas cuando se establecen en el postoperatorio inmediato.

La eficacia del tratamiento óptimo con líquidos probablemente haya sido confundido con los resultados contradictorios de los estudios que comparan estrategias liberales y restrictivas de fluidos.

**Sepsis:** el uso de protocolos de tratamiento precoz en la sepsis guiada por valores prefijados de SvcO<sub>2</sub>, demostró una disminución de la mortalidad utilizando fluidos y dobutamina si fuese necesario.

**Trauma:** los resultados de los trabajos de optimización hemodinámicas en el trauma han sido poco claros y algunas cuestiones metodológicas o de sesgo pueden haber colaborado para estos resultados contradictorios.

**Pacientes con enfermedades críticas avanzadas:** cuando se intentó optimizar hemodinámicamente a pacientes críticos con procesos ya evolucionados y estabilizados, no se pudo demostrar beneficio con esta estrategia. Estos estudios contribuyeron a entender que una vez que se alcanza una resucitación completa, el intento de optimización hemodinámica puede ser inefectivo y que el uso de drogas vasoactivas puede ser perjudicial cuando no se logra una respuesta determinada con la administración de las mismas. Se destaca además que muchos pacientes se encontraban ya ingresados en las unidades de cuidados intensivos y que el tratamiento se prolongó varios días. Esto se opone a lo recomendado a la luz de trabajos que muestran efectividad con estas medidas cuando se aplican precozmente y durante períodos de tiempo menor.

La optimización del DO<sub>2</sub> es solo un enfoque de la resucitación hemodinámica del paciente crítico. El beneficio es difícil de demostrar en aquellos que no los necesitan o las posibilidades de supervivencia son bajas. Hay heterogeneidad en los grupos de paciente estudiados y en los tiempos y metas hemodinámicas buscadas. No se confirman ni rechazan hasta ahora este tipo de tratamientos con los resultados que se conocen. La mejoría del flujo microcirculatorio tendría un rol significativo en estas situaciones y se planean estudios multicéntricos de optimización hemodinámica.

**Comentario:** Dr. Juan Carlos Pendino- Especialista en Clínica Médica y Terapia Intensiva. Médico de planta de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Hellín. Albacete, España.  
Recibido: Marzo 2010

### A Novel Influenza A (H1N1) Vaccine in Various Age Groups

N Engl J Med 2009; 361:2414-23

La rápida extensión global en 2009 del Virus de la Gripe A (H1N12009), provocó la declaración por parte de la Organización Mundial de la Salud, el 11 de junio, de la primera pandemia de gripe en 41 años.

La gripe A produjo 626 muertes y 12.075 casos confirmados de la enfermedad en nuestro país, según el Boletín Epidemiológico Influenza Pandémica H1N1 2010 N° 6, febrero 2010.

A pesar de cierta incertidumbre acerca de lo que puede suceder la próxima temporada, la disponibilidad de una vacuna segura y efectiva es un elemento crítico para prevenir la infección y atenuar su impacto.

El estudio analizado consiste en un ensayo clínico, randomizado doble ciego, placebo-control, sobre el perfil de seguridad e inmunogenicidad de una vacuna monovalente para H1N12009. Evaluándose además el rol de un coadyuvante en la formulación de la vacuna, la dosis óptima de antígeno, y la necesidad de una segunda dosis en niños y ancianos.

El estudio fue patrocinado por Hualan Biological Bacteria Company, el mismo grupo encargado de la fabricación de la vacuna; lo que puede haber generado conflictos de interés.

Las personas que participaron en el estudio fueron sujetos mayores de 3 años, sanos, sin historia de infección por H1N12009, sin antecedentes de vacunación contra la misma. Se excluyeron mujeres embarazadas.

En este, como en otros estudios similares (Greenberg ME, et al. Response to a monovalente influenza A 2009 vaccine. N Engl J Med 2009;361:2405-13), fueron excluidos del análisis subgrupos que mostraron durante la pandemia de 2009 patrones de susceptibilidad a la infección por el virus H1N1 como es el caso de mujeres embarazadas. Tampoco se discriminó, dentro de la muestra, la presencia de comorbilidades (EPOC, DBT, Obesidad, Puerperio, etc) que han demostrado comportarse como factores de riesgo.

Los *end points* considerados fueron: Seguridad (presencia de cualquier reacción sistémica o en el sitio de inyección a los 21 días después de la primera dosis y a los 14 días después de la segunda dosis) Inmunogenicidad (incremento en los títulos de anticuerpos mayor o igual a 4 veces el valor basal a los 21 días de la primera dosis y a los 35 días)

**La verdadera eficacia de la inmunogenicidad brindada por la vacuna anti H1N12009 se conocerá al comparar los datos de incidencia, morbilidad y mortalidad por Influenza A durante el periodo estacional de 2010, con las estadísticas obtenidas durante el año anterior.** Se destaca la necesidad de nuevos estudios en este período, que fijen nuevas metas de conocimiento en cuanto a la protección brindada por la vacunación en los diferentes grupos poblacionales.

El estudio publicado concluye que una simple dosis de 15 ug sin coadyuvante en la formulación de la vacuna anti H1N12009 induce una respuesta inmune protectora en la mayoría de los pacientes entre 12 y 60 años, con menor respuesta en niños y ancianos.

A excepción de los niños, en los otros grupos etarios, los niveles de anticuerpos no mostraron incremento significativo luego de la segunda dosis.

Las actuales recomendaciones en cuanto a vacunación contra Influenza A disponibles formuladas por organismos nacionales e internacionales son las siguientes.

Recomendaciones del CDC (Centers for Disease Control and Prevention)

Los grupos recomendados para recibir las vacunas contra la influenza H1N12009 son:

- **Mujeres embarazadas:** mayor riesgo de sufrir complicaciones
- **Personas de la casa y padres con niños menores de 6 meses de edad:** porque los niños pequeños tienen mayor riesgo de sufrir complicaciones y no pueden ser vacunados.
- **Personal de atención médica y servicios médicos de emergencia:** potencial de foco de infección para los pacientes vulnerables. Además, el aumento de ausentismo en esta población podría disminuir la capacidad del sistema de atención médica;
- **Todas las personas entre 6 meses a 24 años de edad**
- **Personas de 25 a 64 años que tienen afecciones de salud relacionadas con mayores riesgos de sufrir complicaciones médicas por influenza.**

**Luego de cubrir la demanda de la vacuna para estos grupos prioritarios, los programas y proveedores deberán comenzar a vacunar a todas las personas.**

**Los niños menores de 10 años deben recibir dos dosis de la vacuna contra la gripe H1N12009, con un intervalo entre dosis no menor a 21 días.**

El Programa de Inmunizaciones, Argentina 2010 del Ministerio de Salud de la Nación y la CONAIN (Comisión Nacional de Inmunizaciones) proponen Población objetivo priorizada: (recomendación dinámica en función de los datos epidemiológicos y disponibilidad de dosis)

- **Personal esencial (Trabajadores de la salud que presten cuidado a pacientes o manejen muestras respiratorias, tomadores de decisiones)**
  - **Embarazadas en cualquier momento de la gestación**
  - **Puérperas con niños menores de 6 meses**
  - **Niños menores de 5 años**
  - **Individuos entre 5-64 años que pertenezcan a grupos de riesgo (incluye Obesos mórbidos IMC >40)**
- En niños de 6 a 35 meses se recomiendan dos dosis, con un intervalo de al menos tres semanas**

**Comentario:** Dra. Eliana Virga - Especialista en Clínica Médica- Hospital Intendente Carrasco. Ex residente del Hospital Intendente Carrasco.

**Recibido:** Marzo 2010





## Artículos *on line* Recomendados

Coordinación: Prof. Dr. Alfredo Rovere

### The FDA and Safe Use of Long-Acting Beta-Agonists in the Treatment of Asthma

BA. Chowdhury and G Dal Pan

#### LINK:

<http://content.nejm.org/cgi/content/full/362/13/1169>

En 2006 comentamos el artículo "Meta-Analysis: Effect of Long-Acting beta Agonists on Severe Asthma Exacerbations and Asthma-Related Deaths" publicado en junio de ese año en NEJM.

Durante una década la FDA y la comunidad médica han discutido como emplear en forma segura los beta agonistas de larga duración diseñados para proveer broncodilatación por 12 horas o más, a través de la estimulación de los receptores beta 2.

Tras haber conducido una revisión de los beneficios y riesgos de estos fármacos, la FDA decidió modificar el prospecto.

En este artículo se discuten las razones que justifican esos cambios y al final del mismo, aparecen los cambios específicos introducidos.

#### LINK:

[http://www.bmj.com/cgi/reprint/340/mar11\\_1/c1240.pdf](http://www.bmj.com/cgi/reprint/340/mar11_1/c1240.pdf)

Tanto el índice de masa corporal (BMI) elevado, como el consumo de alcohol, se relacionan con la enfermedad hepática; el principal aporte de este trabajo es que existe un efecto supraaditivo entre ambos para inducir daño hepático. Este trabajo es muy interesante considerando que muchos pacientes con BMI elevado consumen alcohol, y que como consecuencia y a los fines de prevención y políticas de salud, ambos deberían considerarse en la población en la que concurren esos dos factores.

En un artículo simultáneo del BMJ, se consideran aspectos relacionados:

### Body mass index and risk of liver cirrhosis in middle aged UK women: prospective study

B Liu, A Balkwill, G Reeves, V Beral, professor of epidemiology on behalf of the Million Women Study Collaborators

[http://www.bmj.com/cgi/reprint/340/mar11\\_1/c912.pdf](http://www.bmj.com/cgi/reprint/340/mar11_1/c912.pdf)

Concluyen que el exceso de peso corporal aumenta la incidencia de cirrosis hepática en las mujeres de edad mediana en el Reino Unido; mencionan los porcentajes que ellos adjudican al exceso de peso y al consumo de alcohol, en la inducción de cirrosis hepática en dichas mujeres.

### Effect of body mass index and alcohol consumption on liver disease: analysis of data from two prospective cohort studies

CL Hart, DS Morrison, GD Batty, RJ Mitchell, GD Smith  
BMJ 2010; 340:c1240



## Análisis racional - De la literatura a la práctica cotidiana

Coordinación: Dr. Sebastian García Zamora

### ¿Tiene este paciente una Meningitis Aguda?

Does this adult patient have acute meningitis? JAMA. 1999 Jul 14;282(2):175-81. Attia J, Hatala R, Cook DJ, Wong JG.

Dr. Sebastián García Zamora

Tan pronto como en el siglo V antes de Cristo los médicos describieron la gravedad de la infección meníngea. Si bien ha habido numerosos avances, esta realidad no ha variado sustancialmente. La incidencia de meningitis varía ampliamente de acuerdo a la región analizada, pero aún hoy dicha afección conserva una mortalidad que ronda el 15% a 20%, y con un porcentaje similar de secuelas entre quienes han padecido esta enfermedad, presentando esto amplias variaciones dependientes del agente etiológico. Sin embargo está demostrado que el inicio precoz de la terapéutica mejora el pronóstico; por tanto un

reconocimiento temprano es crucial en pos de una menor morbimortalidad.

La presentación clásica de una meningitis aguda está constituida por la tríada de fiebre, rigidez de nuca y alteración del estado de conciencia. Sin embargo, menos de dos tercios de los pacientes se presentan con las tríada completa. En la anamnesis es importante recabar datos generales de infección, como fiebre, escalofríos y mialgias, junto a los específicos de afección del sistema nervioso central, como cefalea, fotofobia, náuseas y vómitos, signos neurológicos focales y/o alteraciones del estado de conciencia.

El examen físico debe incluir la toma de signos vitales y un breve examen del estado de conciencia. La impresión general puede revelar la presencia de rash. En casos de irritación meníngea severa el paciente puede adoptar espontáneamente la posición de trípede, llamada también signo de Amos o de Hoyne, con las

rodillas y la cadera flexionadas, la espalda arqueada "lordóticamente", el cuello extendido y los brazos traídos hacia la espalda para sostener el tórax. Por su parte la revisión específica incluye la evaluación de la rigidez de nuca, la búsqueda de los signos de Kernig y Brudzinski y la acentuación de la cefalea con la sacudida de la cabeza. La rigidez de nuca se evalúa flexionándola suavemente en dirección anterior, con el paciente recostado en posición supina, buscando percibir resistencias a este movimiento.

Al igual que la rigidez de nuca, los signos de Kernig y Brudzinski indican irritación meníngea. El primero de ellos fue publicado por vez primera en 1884 por Vladimir Kernig, un médico Ruso, si bien dicho signo había sido descrito previamente por Lazarevic en 1880 y por Forst en 1881. En la descripción original de Kernig, cuando el paciente se sienta en el borde de la cama con los pies colgado, el intento de extender la articulación de la rodilla más allá de los 135° -o en los casos severos, más allá de los 90°- provoca un espasmo en la extremidad, que desaparece al adoptar el paciente la posición supina o de pie. Hoy en día la maniobra es habitualmente realizada con el paciente en posición supina y la cadera flexionada 90°. Se considera un signo positivo cuando la extensión de la rodilla en esta posición provoca resistencia o dolor en la espalda baja o en la cara posterior del muslo.

En 1909 Josef Brudzinski, un médico polaco, describió varios signos de irritación meníngea en niños. El más conocido de ellos, que lleva su nombre -signo de Brudzinski-, está presente cuando la flexión pasiva del cuello en un paciente en decúbito dorsal provoca la flexión de sus rodillas y caderas. Un signo adicional consiste en la flexión pasiva de una de las rodillas y cadera, lo cual ocasiona la flexión de la pierna contralateral.

Otra maniobra mencionada, pero quizá menos difundida que las anteriores, consiste en pedirle al sujeto que gire horizontalmente su cabeza a una frecuencia de 2 a 3 rotaciones por segundo; el empeoramiento de la cefalea frente a esto se considera un signo positivo y habla a favor de una posible meningitis.

El examen de estos signos específicos de meningitis es seguido por un examen neurológico completo, lo cual debe incluir la búsqueda del reflejo de Babinski. Posteriormente debe hacerse un examen físico exhaustivo general, poniendo especial énfasis en la revisión de los oídos, los senos y el sistema respiratorio.

Los componentes individuales de la anamnesis tienen baja Sensibilidad (S) para el diagnóstico de meningitis; así, la Cefalea tendría una S del 50% (IC 95% 32-68), las náuseas y vómitos una S del 30% (IC95% 22-38) y el dolor de cuello una S del 28%, ésta comunicada solo en un trabajo. De los 10 estudios analizados, uno solo tuvo diseño prospectivo con grupo "control", con lo cual la Especificidad (E) calculada para los distintos hallazgos provienen de este trabajo; de él se deriva que la anamnesis también carece de E adecuada en el diagnóstico de meningitis. Así, la E de una cefalea no pulsátil sería del 15%, la E de una cefalea holocraneal del 50% y la de las náuseas y vómitos, del 60%. Por tanto, la anamnesis aislada carece de valor suficiente para establecer el diagnóstico de Meningitis. Sin

embargo, la inexactitud de la anamnesis podría estar relacionada con la frecuente alteración del estado de conciencia de los pacientes, lo cual tuvo una S del 67% (IC 95% 52-82) lo cual podría explicar la dificultad a la hora de recabar un adecuado detalle de los síntomas.

En contraposición a lo antes expuesto, los elementos del examen físico si tendrían una S clínicamente útil. A pesar de que la presentación de la tríada clásica de fiebre, rigidez de nuca y alteración del estado de conciencia (o cefalea) presentó una S de tan solo 46% (IC 95% 22-69), 95% de los pacientes presentaron 2 o más síntomas, y 2 estudios comunicaron que entre el 99% y 100% de los pacientes tuvieron al menos 1 de los hallazgos clínicos mencionados. Por tanto, el diagnóstico de meningitis podría ser adecuadamente descartado en adultos que se presenten sin fiebre, rigidez de nuca ni alteraciones del estado de conciencia o cefalea.

Por su parte, la documentación de fiebre tuvo una S del 85% (IC 95% 78-91); sin embargo y como es de esperar, su E fue baja, 45%. Así, pues, una temperatura normal disminuye la probabilidad de que un paciente padezca meningitis. Pero no debe olvidarse que la meningitis puede presentarse también con hipotermia. La rigidez de nuca también demostró ser útil, con una S del 70% (IC 95% 58-82).

Los signos de Kernig y Brudzinski no han sido bien estudiados; sin embargo, de la descripción original de Brudzinski -la cual cuenta con apenas 42 casos de meningitis-, el signo de Kernig tuvo una S del 57%, mientras que el signo que lleva su nombre presentó una S del 97%, y el reflejo contralateral una S del 66%. En el único estudio prospectivo citado, el signo de Kernig tuvo una S del 9%, pero una especificidad del 100%; mientras que la rigidez de nuca tuvo una S del 15% pero también una E del 100%. Sin embargo, como este estudio excluyó pacientes con alteraciones en el estado de conciencia o signos de foco neurológico, la baja sensibilidad comunicada podría deberse a la exclusión de aquellos pacientes con mayores probabilidades de presentar signos meníngeos.

Un autor encontró que si bien la rigidez de nuca y el signo de Kernig eran infrecuentes entre pacientes jóvenes sin meningitis, no ocurría lo mismo entre sujetos adultos mayores (35% y 12%, respectivamente). Una posible explicación sería la frecuente presencia de artrosis y espondilosis cervical entre sujetos ancianos.

Otro estudio que comparó directamente las alteraciones en el estado de conciencia entre las meningitis de causa bacteriana contra aquellas meningitis "asépticas", encontró que las primeras presentaron una mayor incidencia de este signo.

Por otro lado, según el estudio prospectivo de Uchihara y Tsukagoshi la acentuación de la cefalea con las sacudidas de la cabeza tendría una S del 97% y una E del 60%, con un LR+ de 2,4 y un LR- de 0,05. Sin embargo estos datos deben ser analizados cuidadosamente debido al pequeño número de pacientes incluidos en el trabajo (n=34).

El rash cutáneo ocurre más frecuentemente en la meningitis debida a Neisseria Meningitidis, con una prevalencia del 63% al 80%; sin embargo también puede estar presente en las infecciones por otros agentes. Debido a que la incidencia de meningitis extrahospitalarias por Neisseria Meningitidis es baja, la

presencia de rash presentó una S de apenas 22%, (IC 95% 1-43) lo cual lo vuelve un indicador poco útil.

La presencia de uno o más signos neurológicos focales, como babinski bilateral, anormalidades pupilares, hemiparesias, afectación de pares craneales, nistagmus y convulsiones tuvieron, en conjunto, una S muy baja, con lo cual prácticamente carecen de valor para descartar el diagnóstico de meningitis.

Debemos tener presente al leer esta revisión que se excluyeron de ella aquellos estudios que incluyeron solo niños o pacientes inmunocomprometidos, con lo cual lo antes expuesto no puede aplicarse a dichos grupos. Asimismo, la mayor limitación encontrada por los autores fue el hecho de que solo un estudio tuvo un diseño prospectivo y con "grupo control"; el resto fueron trabajos retrospectivos. Además, la ausencia de grupo control en ellos impidió el cálculo de la especificidad y los LR de la mayoría de las maniobras clínicas.

### Conclusiones

- A pesar de las extensas descripciones respecto al síndrome meníngeo y el examen físico de los pacientes con meningitis, hay muy pocos trabajos que analicen el valor de los mismos. Por tanto, más y mejores estudios prospectivos son necesarios para validar el rol de los mismos.

Basado en la limitada evidencia disponible podemos decir que:

- La ausencia de todos los componentes de la tríada de fiebre, rigidez de nuca y alteraciones en el estado de conciencia (o cefalea) virtualmente excluye el diagnóstico de meningitis.

- La fiebre es el signo más sensible de la tríada, siendo la rigidez de nuca el segundo en frecuencia. Las alteraciones en el estado de conciencia también poseen una adecuada sensibilidad.

- Los signos de Kernig y Brudzinski tendrían baja sensibilidad pero especificidad muy alta; sin embargo se necesitan más estudios antes de enunciar conclusiones al respecto.

- La acentuación de la cefalea con las sacudidas de la cabeza parece ser una maniobra de gran valor en pacientes con fiebre y cefalea. Según esta revisión, en pacientes con suficiente riesgo de meningitis el hallazgo positivo del test sería altamente sugestivo de la necesidad de una punción lumbar, mientras que su negatividad podría alejar considerablemente la necesidad de realizar este procedimiento.

### Comentario Dr. Sebastián García Zamora

La meningitis aguda de causa infecciosa representa una urgencia infecciosa. Esto supone, por un lado, que los pacientes afectados presentan riesgo de vida y, por otro, que un pronto y adecuado accionar puede y ha demostrado mejorar sustancialmente el pronóstico de los sujetos afectados (1,2). En este sentido, sorprende la escasa evidencia sólida disponible respecto del valor del examen físico en esta patología (3), pese a su vital importancia y su amplia descripción en los manuales clásicos (4,5). Esto se aplica especialmente a los signos de Kernig y Brudzinski que, además, presentan diferencias marcadas es su "técnica" dependiendo del sitio donde son descriptos (3,4,5). Pese a ello, parecería que si bien su ausencia de dichos signos es

de escasa relevancia clínica, su presencia apoyaría fuertemente el diagnóstico de meningitis.

Respecto a las dificultades para valorar la rigidez de nuca en pacientes ancianos, que se menciona en la revisión, un concepto clásico que no figura en la mayoría de los textos pero que podría resultar de utilidad es el de rotar lateralmente la cabeza del paciente previo a la flexión. Podría esperarse que una artrosis cervical o cualquier otro proceso que afecte la movilidad de dicha región lo haga en todas las direcciones, y no solamente en sentido anterior. Así pues, el detectar resistencia ante este movimiento restaría valor al hallazgo de "rigidez de nuca" en un paciente dado.

Pero quizá el concepto más importante surgido de esta revisión es el hecho de que el Síndrome Meníngeo no siempre se presenta en su forma "florida" y que esta entidad debe al menos tenerse presente en todo paciente febril, especialmente si se acompaña de algún otro síntoma sugerente, como la cefalea. Ante una entidad de esta gravedad, todo esfuerzo por arribar al diagnóstico del modo más precoz posible resulta valedero.

Por lo antes expuesto, y atendiendo a que la evidencia disponible indica que el signo más sensible y precoz del cuadro es la fiebre, no podemos menos que enfatizar que bajo ningún punto de vista debe **nunca** medicarse con antibióticos a un paciente febril en el cual no hayamos documentado fehacientemente el origen de la misma (6). Hacerlo implica no solo una irresponsabilidad respecto del delicado arte de la prescripción médica, sino que conlleva un riesgo para el sujeto en cuestión que supera infinitamente el "beneficio" potencial que podríamos estar buscando con esto.

### Referencias

- 1) Société de pathologie infectieuse de langue française (SPIILF). Practice guidelines for acute bacterial meningitis (except newborn and nosocomial meningitis). *Med Mal Infect.* 2009 Jun;39(6):356-67.
- 2) López-Medrano F. Meningitis en el anciano: la importancia de la sagacidad del médico para el diagnóstico. *Rev Clin Esp.* 2010 Feb;210(2):75-6
- 3) Ward MA, Greenwood TM, Kumar DR, Mazza JJ, Yale SH. Josef brudzinski and Vladimir Mikhailovich Kernig: signs for diagnosing meningitis. *Clin Med Res.* 2010 Mar;8(1):13-7.
- 4) Argente H, Álvarez M. *Semiología Médica. Fisiopatología, semiotécnica y propedéutica.* Editorial Médica Panamericana. 1ª Edición, Buenos Aires, Argentina; 2005.
- 5) McGee, S. *Evidence-Based Physical Diagnosis.* 2ª Edición. Editorial Elsevier.
- 6) Consenso SADI-SATI-INE-ADECI Guía para el manejo racional de la antibioticoterapia en la Unidad de Terapia Intensiva - Parte I. *Rev Panam Infectol* 2008;10(3):48-64