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 2 - Nº 14 - S 2010

Literatura Científica Seleccionada en Medicina Interna

www.clinica-unr.org

Índice:

Puesta al día

- Importancia de la frecuencia cardíaca en la insuficiencia cardíaca: el mensaje del estudio shift
- Revisando el manejo de la crisis asmática
- Síndrome confusional subagudo: a propósito de un caso

Revista de Revistas

- Screening for prostate cancer: systematic review and metaanalysis of randomised controlled trials
- A Randomized, Controlled Trial of Early versus Late Initiation of Dialysis

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

- Bifosfonatos orales y riesgo de cáncer del tubo digestivo
- Tratamiento del Asma en el Departamento de Emergencia

Análisis racional

- ¿Tiene Ascitis este paciente?

© 2010 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

Puesta al día

Coordinación: Dr. Javier Montero

Importancia de la frecuencia cardíaca en la insuficiencia cardíaca: el mensaje del estudio shift

The Lancet – Volumen 376; 11 de Septiembre de 2010.

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

En los últimos años, algunos estudios metodológicamente bien diseñados alertaron sobre la importancia de la frecuencia cardíaca (FC) en el pronóstico de la insuficiencia cardíaca (IC), señalando que ésta se relacionaba directamente con el riesgo de muerte por todas las causas, incluida la cardiovascular (CV), y de reingresos por IC descompensada, y que su reducción mejoraba el pronóstico de estos pacientes.

Los β-bloqueantes (β-B), piedra fundamental del tratamiento de la IC junto a los inhibidores del sistema renina-angiotensina, reducen la mortalidad de forma independiente al mejorar el remodelado ventricular y reducir la muerte súbita, en parte gracias a su efecto bradicardizante. A pesar de su extensa utilización, incluso a dosis máxima toleradas (como sugieren las guías), en muchos pacientes no se logra un "beta-bloqueo" adecuado.

Investigando sobre un fármaco exclusivamente bradicardizante, hace unos años surgió la Ivabradina (IBD), un inhibidor selectivo de la corriente I_f en las células del nodo sinusal que logra una prolongación del tiempo de despolarización diastólica y, con ello, una significativa reducción de la FC sin otros efectos hemodinámicas (ejemplo, reducción de la presión arterial). En la revista *The Lancet* se publicaron dos artículos que se desprenden del **estudio SHIFT** (***S****ystolic* ***H****eart failure treatment with the* ***I****f inhibitor ivabradine* ***T****rial*), el segundo ensayo a larga escala con este fármaco.

- El trabajo de los investigadores del grupo SHIFT es un ensayo multicéntrico (preferentemente países de Europa del este), prospectivo, doble ciego, control-placebo que aleatorizó 6.558 pacientes con IC y fracción de eyección < 35%, sintomática (II-IV de la clasificación NYHA) a recibir IBD (titulando la dosis hasta una dosis máxima de 7,5 mg/12 hs) vs placebo. Para su inclusión, los pacientes debían estar estable clínicamente durante los últimos 4 meses, en ritmo sinusal y con una FC > 70 lat/min. El *endpoint* primario estaba compuesto por muerte cardiovascular e ingreso hospitalario por IC descompensada.
- Los resultados reseñados en el primer reporte (liderado por *Swedberg*) demostraron que, luego de un seguimiento promedio de 23 meses, la IBD redujo de forma significativa el objetivo primario (24% en el grupo IBD y 29% en el grupo placebo; HR 0·82, 95% CI 0,75–0,90; p<0·0001), principalmente por disminución en el número de reingresos. En el análisis de subgrupos (figura 5 del artículo), este beneficio no fue significativo en pacientes con FC < 77 lat/min y en aquellos > 65 años. Por último, cabe remarcar de cara al análisis crítico del estudio, que sólo el 23% de los pacientes recibían la "dosis óptimas" de β-B recomendadas (dosis máximas), aparentemente la mayoría por hipotensión si bien las cifras de presión arterial sistólica promedio de los pacientes antes de empezar el estudio era de 122 mmHg.
- Brevemente, el otro reporte (*Böhm*) analiza dichos *endpoints* CV dividiendo a los pacientes en quintiles según la FC con el objetivo para evaluar y comprobar la existencia de asociación entre FC y eventos CV en IC. En el grupo placebo, aquellos que presentaban FC mayores (>87 lat/min) tuvieron más del doble de riesgo de padecer un evento CV primario que los del percentilo inferior (entre 70 y 72 lat/min; hazard ratio [HR] 2,34, 95% CI 1,84–2,98). En el grupo IBD, los que lograban una FC < 60 lat/min a los 28 días padecieron una reducción del número de eventos CV (tasa de eventos 17·4%; 95% CI 15,3–19,6).

A la hora de analizar los reportes del estudio SHIFT creo conveniente comentar dos aspectos. El primero es que, si bien el resultado fue globalmente contundente, "reducción significativa del compuesto mortalidad-reingresos en pacientes que recibieron Ivabradina", los subgrupos de pacientes con FC de base < 77 lat/min y los mayores de 65 años no se beneficiaron de forma "estadísticamente significativa" con el agregado de IBD, siendo esta una situación muy común en la práctica cotidiana (anciano con IC en ritmo sinusal y con FC ≤ 75 lat/min). Y el otro aspecto que desnuda este estudio es que un porcentaje muy alto de pacientes (un 76% en este ensayo) no recibían las dosis óptimas de β-B recomendadas por las guías de manejo de la IC, un fármaco que reduce mortalidad ampliamente demostrada (grado de evidencia IA).

¿Qué es lo que nuestros lectores deben llevarse de los reportes del estudio SHIFT publicados en septiembre en Lancet? Primero, recordar la importancia de la FC como un factor pronóstico en IC y que se debe alcanzar frecuencias cardíacas lo más bajas tolerables posibles como objetivo terapéutico primordial en IC. ¿Con que fármacos? Con los que han demostrado reducir claramente la morbimortalidad: los β-B (por ejemplo, carvedilol). En aquellos pacientes que realmente toleren mal los β-B, reciban dosis máxima de β-bloqueantes y continúen con FC elevada, o que presenten contraindicaciones absolutas para recibirlos (por ej. EPOC moderado a muy severos), otras opciones deberán considerarse; será aquí donde la IBD tendrá su lugar en la IC (éste, es el segundo mensaje).

© 2010 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

Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al, on behalf of the SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet 2010; 376: 875–85.

Böhm M, Swedberg K, Komajda M, et al, on behalf of the SHIFT Investigators. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2010; 376: 886–94.

Revisando el manejo de la crisis asmática

New England Journal of Medicine – 19 de Agosto de 2010

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

El asma continúa siendo un problema mayor de salud en todo el mundo y su exacerbación, más comúnmente llamada crisis asmática (CA), un motivo de consulta frecuente en los servicios de guardia. Hace algunas semanas la revista *New England Journal of Medicine* presentó en su sección de C*linical Practice* una revisión actualizada sobre el manejo adecuado de esta situación clínica. Repasamos los conceptos más importantes teniendo en cuenta el abordaje habitual y los últimos estudios y consensos sobre el manejo de la reagudización asmática.

- Cuando un paciente con CA se presenta a la guardia lo primero debe evaluarse rápidamente es la severidad de la misma y por ende, la necesidad de intervención urgente. *Mientras se inicia el tratamiento*, se obtendrá una breve historia clínica a través de él o de un familiar, focalizando la atención en el antecedente de ingresos previos en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) o en sala general (más de 2 en el último año) o guardia (3 en el último año), y un rápido examen físico en búsqueda de signos de insuficiencia respiratoria inminente como son la somnolencia (expresión de hipercapnia), la respiración paradojal y el silencio auscultatorio pulmonar.
- Los datos clínicos que distinguen una CA severa de aquella que no lo es, son: la presencia de habla entrecortada, frecuencia respiratoria y cardíaca > 30 ciclos/min y 120 latidos/min respectivamente, saturación por oximetría de pulso < 90% (o PO_2 <60 mmHg), el hallazgo de pulso paradojal (disminución de la presión arterial sistólica > 25 mmHg durante la inspiración), el silencio auscultatorio pulmonar, y la reducción < 40% del flujo máximo espiratorio medido habitual (conocido como "*peak flow*" o pico flujo -PF-).
- El tratamiento inicial, que nunca debe retrasarse por la evaluación clínica, consiste en administrar oxígeno para obtener una saturación por oximetría de pulso superior al 90%, broncodilatadores y corticoides sistémicos (CS).
- Los agonistas β_2–adrenérgicos de acción corta (A$\beta_2$ac) son los broncodilatadores de elección. Si bien pueden administrarse aerosolizados, la forma nebulizada es más segura. En la primera hora debe realizarse 3 veces, cada 20 minutos, para luego reevaluar la situación clínica. Una revisión sistemática de Cochrane del año 2003 halló que la administración continua de A$\beta_2$ac resultaba en una gran reducción de las hospitalizaciones, sobre todo en pacientes con CA severa. Estos datos avala este abordaje durante, al menos, la primera hora en casos severos.
- Los agentes anticolinérgicos de acción corta, hablamos del bromuro de ipatropio, no se recomiendan como monoterapia por su comienzo de acción más tardío, aunque pueden combinarse con los A$\beta_2$ac por tener un mayor tiempo de acción.
- Los corticoides deben darse por vía sistémica. No hay diferencia en administrar los CS por vía oral o intravenosa (IV) por lo cual, de poder utilizarse la primera, se prefiere. ¿La dosis? Aquella equivalente a 1 mg/kg de prednisona repartida en una o 2 dosis (entre 40 y 80 mg/día). Obviamente, la primera dosis en la guardia conviene administrarse por vía IV.
- La decisión de ingreso o alta hospitalaria debe realizarse en las primeras 3 o 4 horas si el tratamiento estuvo bien realizado. El dato que mejor predice esta determinación es la evaluación del paciente luego de la primera hora de tratamiento adecuado (O_2, A$\beta_2$ac y CS):
    - En aquellos pacientes que continúan presentando datos clínicos de CA severa debe optimizarse el tratamiento (nebulizar continuamente si no se realizó previamente) y considerar la admisión hospitalaria junto a "otras medidas terapéuticas" que gozan de menor aval científico (ver luego).
    - Cuando existe una clara mejoría subjetiva, un examen físico normal y PF > 70% los pacientes pueden ser dados de alta hospitalaria con un tratamiento adecuado.
    - Por último, aquellos que continúan sintomáticos pero sin datos clínicos de CA severa, deben continuar recibiendo el tratamiento durante 1 a 3 horas más y decidir posteriormente según la respuesta clínica, antecedentes personales y el aspecto social.
- Al momento del alta hospitalaria, habiéndose admitido o no al paciente, deben combinarse 3 medidas terapéuticas: A$\beta_2$ac cada 6 horas aerosolizado o nebulizado (y a demanda de requerirse), CS por vía oral entre 3 y 10 días más, y corticoides inhalados (CI). En relación a esto último, un estudio canadiense demostró que el agregado de budesonide inhalado por

© 2010 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

21 días a la pauta habitual de $A\beta_2ac$ y CS se asoció a una reducción del 50% en las tasas de recaída y con una mejoría en la calidad de vida en relación al asma. Es por esto que los CI deben cerrar el tridente terapéutico al alta.

- Cuando hablamos de las "*otras medidas terapéuticas*" para los pacientes que no mejoraron luego de 1 hora de tratamiento intensivo, nos referimos al magnesio intravenoso, la inhalación de helio y la ventilación no invasiva (VNI) con BiPAP. De éstos tres, la primera ha demostrado eficacia en población pediátrica por lo que expertos sugieren su uso en estos pacientes con CA severa que no responden al tratamiento inicial. En adultos no se demostraron claros beneficios, (se esperan estudios para el 2011).

- El Helio al ser 3 veces más liviano que el aire permite que el flujo turbulento en las vías aéreas obstruidas se haga "más laminar" con lo que se logra una reducción del trabajo respiratorio y una mejor llegada de la medicación aerosolizada. Las guías de manejo proponen que la inhalación de una mezcla gaseosa de Helio, conformada por un 21% de O2 y un 79% de helio, puede considerarse en aquellos pacientes con CA severa no respondedores.
- Por último, la BiPAP puede ser una opción en pacientes que no son candidatos a intubación orotraqueal o para casos graves seleccionados (dependiendo más que nada de la cooperación del paciente).

Creo que esta revisión nos deja conceptos útiles para lograr un manejo adecuado de esta emergencia médica. Me quedo con tres "perlitas terapéuticas", si me permiten el término, que son: 1) la administración continua de $A\beta_2ac$ en la primera hora, siempre nebulizado y la reevaluación a la hora para perfilar la decisión de ingreso o no; 2) los CS no necesariamente intravenosos; y 3) los CI *siempre* al momento del alta hospitalaria. Espero que les haya servido e invito a la lectura del artículo.

Lazarus SC. Clinical practice: Emergency Treatment of Asthma. N Engl J Med 2010;363:755-64.

Síndrome confusional subagudo: a propósito de un caso

New England Journal of Medicine – 15 de Abril de 2010.

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

El síndrome confusional (SC) es un cuadro clínico caracterizado por una deterioro cognitivo y/o de la conciencia de curso fluctuante que solemos afrontar frecuentemente en la práctica clínica. Es muy importante averiguar el tiempo de evolución del mismo ya que este dato determina la conducta médica inmediata. El SC de horas o pocos días de evolución constituye el llamado ***SC Agudo*** (SCA) o Delirium y suele requerir una evaluación médica urgente ya que puede ser el preámbulo de una condición potencialmente letal. En cambio, un cuadro de varias semanas o meses de evolución, lo que denominamos ***SC Subagudo*** (SCS), requiere un abordaje diagnóstico quizás menos "intensivo", aunque no por eso "lento", en el cual las técnicas por imágenes, principalmente la resonancia magnética (RM), juega un papel diagnóstico crucial. A estas dos situaciones clínicas hace referencia el caso Nº 11 del *Massachusetts General Hospital* de este año.

El caso se trata de una mujer de 69 años con antecedentes de patologías autoinmunes (síndrome de "lupus-like" y púrpura trombocitopénica idiopática de varios años de evolución por lo que recibió múltiples tratamientos inmunosupresores y que al momento del ingreso recibía 10 mg de prednisona por día), que presentaba con cuadro de dos meses de evolución manifestado por inatención y letargia fluctuante, apatía y alucinaciones visuales y táctiles. Al examen físico destacaba su inatención, disminución de la fluidez verbal y de la habilidad para el cálculo (memoria, lenguaje y praxis conservadas), reflejos osteotendinosos aumentados en el lado izquierdo, y deambulación lenta e inestable con incapacidad de realizar la prueba punta-talón.

Más allá del diagnóstico final, el discusor comenta las causas SCS posibles en esta paciente en particular y nos recuerda detalles clínicos muy útiles para el abordaje diagnóstico de este cuadro. Paso a detallar algunos pasajes del texto, añadiendo comentarios útiles.

- Muchas situaciones clínicas pueden producir estados confusionales, desde efectos adversos famacológicos fácilmente identificables hasta enfermedades potencialmente mortales (meningitis, sepsis severa o hiponatremia severa). Si bien el abanico de posibilidades es muy amplio, la historia clínica que incluye antecedentes personales, las características de la enfermedad actual a través de terceros, un examen físico dirigido y un par de simples exámenes complementarios suelen cercar el número de causas.
- Cuando el SC es claramente de evolución subaguda, las técnicas por imágenes son tan importantes que las posibles causas pueden diferenciarse según presenten o no alteraciones en la RM. Obviamente, deben solicitarse todos los estudios pertinentes.
- Tres situaciones clínicas pueden aparentar un SC y deben ser rápidamente descartadas. Los "**simuladores del SC**" son: la afasia de Wernicke, la enfermedad de Wernicke y el status epiléptico parcial complejo no convulsivo del lóbulo temporal.
    - La **Afasia de Wernicke** (AW) ocurre cuando existen lesiones, habitualmente ictus, en el lóbulo temporal izquierdo. Cuando el cuadro no se acompaña de otros signos focales como hemiplejía, este cuadro

© 2010 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

puede ser fácilmente confundido con un SC. La AW se expresa por una alteración total de la comprensión del habla (y de lo escrito), y un habla fluida pero completamente desprovista de sentido (con parafasias, neologismos). Las imágenes del SNC son muy útiles para su diagnóstico.

- La **Encefalopatía de Wernicke** por déficit de tiamina suele ocurrir en el contexto de alcoholismo crónico y desnutrición, y puede caracterizarse inicialmente por un SC aislado. Vale la pena comentar que la tríada clásica de alteración de la conciencia, trastornos de la marcha y anormalidades oculomotoras (confusión-ataxia-oftalmoplejía) ocurren solo en 1/3 de los pacientes. La mayoría (70%) sólo presentan la alteración mental en forma de SC hipo o hiperactivo. El diagnóstico se sospecha por el cuadro clínico y se confirma con la resolución del mismo tras la administración de tiamina durante unos días.
- El **status epiléptico parcial complejo del lóbulo temporal** puede presentarse como un estado crepuscular mantenido, con fluctuación del estado de la conciencia con fases de desconexión total del medio que alternan con otras donde la capacidad de respuesta es parcial. Los automatismos orofaríngeos, como morderse los labios o besuqueo, suelen coexistir y ayudan en la sospecha diagnóstica. El electroencefalograma es diagnóstico, aunque puede no ser fácil su interpretación adecuada.

- En pacientes con antecedentes de enfermedades del tejido conectivo, como el caso planteado, deben tenerse considerarse el compromiso cerebral por **enfermedades autoinmunes** y, al ser pacientes que reciben tratamientos inmunosupresores, por infecciones del SNC. Tener en cuenta entre las primeras:
  - La Encefalopatía Lúpica puede dar lugar a un SC subagudo, aunque suelen coexistir el aspecto psiquiátrico (ideas delirantes paranoides, labilidad emocional), cefaleas y convulsiones. Ocurre en pacientes con lupus activo pero puede aparecer en sin enfermedad activa o en el contexto de un síndrome lupus-like, estos son pacientes que presentan algunas manifestaciones habituales en el LES, como por ejemplo, artritis no erosiva, linfopenia o anticuerpos antinucleares, pero que no reúnen al menos cuatro criterios para la clasificación. La RM suele ser normal o presentar hallazgos inespecíficos (hiperintensidades en sustancia blanca). No hay un marcador diagnóstico específico de esta entidad por lo que el diagnóstico es de exclusión y la respuesta a los corticoides confirma la sospecha.
  - El SC subagudo ha sido reportado en asociación con niveles elevados de anticuerpos antitiroideos, principalmente antiperoxidasa microsomal (en todos los pacientes) y antitiroglobulina (presentes en el 70%) y es conocida como Encefalopatía de Hashimoto. La mayoría de los pacientes son eutiroideos y la RM suele ser normal o con hallazgos inespecíficos. La respuesta a dosis altas de corticoides es la regla.
  - La presencia de anticuerpos antifosfolídos en el caso expuesto la pone en riesgo de desarrollar trombosis de los senos venosos cerebrales como expresión de un Síndrome Antifosfolípido. La trombosis del seno longitudinal superior puede producir infartos frontales bilaterales que se expresan en forma de SC subagudo.
  - Otras entidades a considerar de origen autoinmune son las vasculitis cerebrales y la púrpura trombótica trombocitopénica.

- La mayoría de las **enfermedades infecciosa del SNC** pueden producir estados confusionales, pero en pacientes inmunodeprimidos como el caso planteado deben sospecharse enfermedades oportunistas (ej. criptococosis meníngea, sífilis, micobacterias, nocardiosis, toxoplamosis, CMV y VVZ). El diagnóstico de estas entidades se realiza por las imágenes, estudios serológicos y microbiológicos.
  - El discutidor hace mención a la encefalitis por Herpes Simple y Herpesvirus Humano 6 (HHV-6) que tienen similar presentación aunque reconoce que luego de 2 meses de evolución este tipo de enfermedades suele presentar un deterioro neurológica mucho más marcado que el del caso expuesto o incluso puede producir la muerte en este período, y que el HHV-6 suele ocurrir en pacientes receptores de transplante de médula ósea.
  - Otro diagnóstico que se plantea es la enfermedad por priones (Creutzfeldt–Jakob). En este caso, el cuadro clínico, las imágenes y la detección de proteína 14-3-3 en LCR pueden aseverar el diagnóstico, aunque

© 2010 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

muchas veces se hace luego del deceso.

- Si bien el texto no se explaya sobre los **tumores del SNC**, debemos comentar que tanto los tumores primarios como las metástasis pueden producir estados confusionales particularmente cuando están localizados en la región promotora del lóbulo frontal, medial del lóbulo temporal, occipital, núcleo caudado y tálamo. Las características en la RM y la biopsia cerebral son los determinantes del diagnóstico.
    - Los primarios benignos más frecuentes son el meningioma y entre los malignos, los gliomas y astrocitomas. Los linfomas primarios de SNC debe considerarse principalmente en pacientes inmunodeprimidos.
    - El SC por metástasis suele ocurrir en el contexto de un primario conocido (60-80%) y los más frecuentes son pulmón, mama, riñón, melanoma, tiroides.

Para finalizar el comentario y continuando con el caso, la RM mostró una gran área confluente hiperintensa en T2 que comprometía la sustancia blanca del lóbulo frontal derecho, sin efecto de masa y que reforzaba mínimamente con el contraste. Con estas imágenes se planteaban tres diagnósticos diferenciales: **leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEMP) por virus JC**, y formas atípicas de **linfoma primario de SNC** y **glioma**, aunque la ausencia de efecto de masa y de realce postcontraste inducían a sospechar definitivamente la LEMP, hecho que se confirmó en a través de la biopsia estereotáxica. Espero que este "resumen" sea útil para recordar las posibilidades diagnósticas del síndrome confusional subagudo, cuadro clínico que pone nuestra cabeza rápidamente en acción.

Venna N, Gonzalez G, Carmelo-Piragua SI. Case 11-2010: A 69-Year-Old Woman with Lethargy, Confusion, and Abnormalities on Brain Imaging. N Engl J Med 2010;362:1431-7.

Revista de revistas

Coordinación: Dr. Bruno Paradiso

Screening for prostate cancer: systematic review and metaanalysis of randomised controlled trials.
BMJ 2010;341:c 4543
.

Un tema controvertido en medicina preventiva es el *screening* de rutina para la detección temprana del cáncer de próstata en personas asintomáticas y la posiblidad de mejorar la expectativa de vida y lograr eventualmente la curación de esta enfermedad, considerado el cáncer más frecuente en la población masculina. Esta controversia como se sabe se debe en parte a la historia natural de esta enfermedad, especialmente prolongada lo cual hace que potenciales pacientes que nunca desarrollarían síntomas o que sus vidas no se verían condicionadas por la enfermedad en sí, tengan un diagnóstico con un fuerte impacto psicológico y por otro lado sean sometidos a tratamientos que generan por si mismos morbilidad afectando la en cierta forma la calidad de vida.
Este trabajo es un metanálisis que incluye dos o tres importantes estudios, randomizados, recientemente publicados. Su objetivo fue establecer si el rastreo por medio de la determinación de PSA, con o sin tacto rectal, reducía la mortalidad global y específica por cáncer de próstata en pacientes asintomáticos. Se incluyeron estudios con un periodo de seguimiento variable, entre 4 y 15 años. La conclusión es que el *screening*, si bien aumenta el número de casos diagnosticados en estadio temprano, no modifica la mortalidad global por cáncer de próstata.
Si bien se destaca que el número de pacientes globalmente incluidos es muy alto (mayor a 300.000), las principales limitaciones de este estudio son la heterogeneidad de los estudios incluidos, la inadecuada randomización y la pérdida de pacientes en el seguimiento, entre otros. A esto se debería agregar la ausencia de datos en relación a alteraciones en la calidad de vida de los pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata, que fueron sometidos a distintas modalidades terapéuticas.

En definitiva no existe evidencia definitiva a favor o en contra de la realización de este *screening* en pacientes asintomáticos y personalmente creo que lo más adecuado sería brindarle una adecuada información al paciente sobre los riesgos y beneficios para que participe en la decisión de realizarlo.

Comentario: Dr. Bruno Paradiso. Jefe de Trabajos Prácticos de la 1ª Cátedra de Clínica Médica, UNR

A Randomized, Controlled Trial of Early versus Late Initiation of Dialysis.
N Engl J Med 2010;363:609-19.
Comentario: Dr. Bruno Paradiso. Jefe de Trabajos Prácticos de la 1ª Cátedra de Clínica Médica, UNR.

¿Cuál es el momento óptimo para iniciar el tratamiento de reemplazo dialítico en pacientes con insuficiencia renal crónica? Más allá de las indicaciones tradicionales de inicio, hay estudios cuyos resultados avalarían un inicio más precoz del tratamiento. Ninguno de estos estudios es randomizado sino que están basados en observaciones y diseños de casos y controles.

© 2010 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

La diálisis temprana conlleva un aumento en los costos, complejidad en el manejo e infraestructura mayor, por lo cual se requeriría de una sólida evidencia para universalizar esta conducta. Este trabajo es el único de tipo randomizado, y fue realizado en más de 800 pacientes con insuficiencia renal crónica progresiva, mayores de 18 años, muchos diabéticos, realizado en Australia y Nueva Zelandia (multicéntrico). El objetivo fue establecer si el inicio de diálisis precoz basado en el aclaramiento de creatinina calculado, tiene impacto en cuanto a mortalidad y mejoría de la calidad de vida en estos pacientes. Se estableció el cálculo del tamaño muestral necesario por método estadístico y se llegó a incluir el número de pacientes requeridos. Previamente hubo un alto porcentaje de exclusión que se debió a diferentes motivos, entre ellos edad menor a 18 años, cáncer, no aceptación de participar en el estudio, etc.
La conclusión final fue que el inicio precoz no mejora el porcentaje de sobrevida ni los parámetros de calidad de vida, por lo que no pude recomendarse la terapia dialítica precoz a partir de este trabajo.

Comentario: Dr Bruno Paradiso- JTP de Clínica Médica, Hospital Centenario.

Artículos *on line* Recomendados

Coordinación: Prof. Dr. Alfredo Rovere

Bifosfonatos orales y riesgo de cáncer del tubo digestivo

Oral bisphosphonates and risk of cancer of oesophagus, stomach, and colorectum: case-control analysis within a UK primary care cohort
British Medical Journal – 2 de Septiembre de 2010.

Comentario Prof. Dr. Alfredo Rovere.

El estudio de Green y colaboradores concluyen que en su estudio caso-control hubo un exceso de riesgo de cáncer de esófago con bisfosfonatos, restringido particularmente a aquellos pacientes que los recibieron por mas de tres años, aunque consideran que la evidencia epidemiológica es limitada. No observaron asociación entre el empleo de bisfosfonatos y cáncer gástrico o colorrectal. Discuten las limitaciones y los aspectos firmes del estudio.
Muy poco antes, en la revista JAMA, Cardwel y col publicaron un artículo comunicando que los bisfosfonatos no se asociarían significativamente ni al cáncer de esófago ni al de estómago, trabajo que naturalmente es mencionado y analizado en la discusión por Green y cols.
Simultáneamente en la revista BMJ se publica el Editorial "*Oral bisphosphonates and oesophageal cancer*" escrito por la epidemióloga Diane K Wysovsky de la FDA, con un subtítulo que resume el estado actual del conocimiento: "a evidencia no es concluyente pero la prescripción debe ser cautelosa y se sugiere un seguimiento activo". La editorialista analiza las causas que podrían explicar la discrepancia entre los resultados de Green y de Cardwel, cuyos datos, llamativamente, provienen de la misma fuente; cree que la diferencia mas importante fue la duración del estudio: 4.5 años en el estudio que no mostró asociación entre bisfosfonatos y cáncer de esófago y 7.7 años en el que sugiere tal asociación. Wysovsky en una carta al editor (N Engl J Med 2009; 360:89-90) mencionó que la FDA había recibido notificaciones voluntarias, acerca de la aparición de cáncer de esófago en pacientes que consumían alendronato.

Para finalizar, en relación a esto, el año pasado comentamos en este mismo sitio el artículo denominado "Bifosfonatos: una relación beneficio-riesgo dudosa" publicada en Buttletí Groc (julio - septiembre 2009). Este trabajo enfatiza que la eficacia de los fármacos empleados para reducir la incidencia de fracturas osteoporóticas es muy limitada, y que por lo tanto la relación beneficio-riesgo de todos ellos es incierta, pero seguramente muy escasa. Concluían que en personas en alto riesgo se puede sacar mas provecho de las medidas tendientes a prevenir las caídas, que intentando aumentar la densidad mineral ósea.
Si en caso de confirmarse, a los efectos adversos ya conocidos de los bisfosfonatos, algunos serios, tuviéramos que agregar el riesgo de cáncer de esófago, en el contexto de una eficacia dudosa o limitada para prevenir fracturas, habría que analizar mejor el balance beneficio-riesgo antes de prescribir estos fármacos, que en muchos casos vemos que se prescriben indiscriminadamente.

Green J, Czanner G, Reeves G, Watson J, Wise L, Beral V. Oral bisphosphonates and risk of cancer of oesophagus, stomach, and colorectum: case-control analysis within a UK primary care cohort
BMJ 2010; 341:c4444 doi: 10.1136/bmj.c4444 (Published 2 September 2010)
Link: http://www.bmj.com/content/341/bmj.c4444.full

Cardwell CR, Abnet CC, Cantwell MM, Murray LJ. Exposure to Oral Bisphosphonates and Risk of Esophageal Cancer. JAMA. 2010;304(6):657-663.
Link: http://jama.ama-assn.org/cgi/content/abstract/304/6/657

Wysowski DK. Editorial: Oral bisphosphonates and oesophageal cancer. BMJ 2010; 341:c4506
Link: http://www.bmj.com/content/341/bmj.c4506.full

© 2010 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

Tratamiento del Asma en el Departamento de Emergencia

Emergency Treatment of Asthma
New England Journal of Medicine – Agosto de 2010

Comentario: Prof. Dr. Alfredo Rovere.

El asma es una enfermedad heterogénea, con variados estímulos desencadenantes, manifestaciones y respuesta al tratamiento. Algunos pacientes con asma agudo que se presentan al departamento de emergencia (DE), o guardia, responden rápidamente a un tratamiento agresivo y pueden ser enviados prontamente a su domicilio; otros requieren hospitalización para recibir un tratamiento más prolongado o intensivo. Las razones para esa diferencia en la respuesta al tratamiento incluyen el grado de inflamación de la vía aérea, la presencia o ausencia de tapones mucosos y la respuesta individual a los agonistas beta adrenérgicos y a los corticosteroides. El mayor desafío en el DE es determinar que pacientes pueden ser enviados prontamente a su domicilio a continuar el tratamiento y quienes deben ser hospitalizados.
Este artículo, cuya lectura se recomienda, analiza:

Estrategia y evidencias

- Evaluación inicial en el DE (resumida en Figura 1)
- Tratamiento en el DE: consideran estimulantes adrenérgicos beta 2 de corta duración por vía inhalatoria, no por vía oral ni por vía parenteral (comentan que el albuterol, sinónimo salbutamol, es el más empleado); anticolinérgicos inhalatorios (ipratropio) y corticosteroides (intervalos y dosis de estos fármacos en Tabla 1).
- Manejo del paciente con asma en el DE hasta tanto se lo envíe a su domicilio o se lo hospitalice (resumido en Figura 2).
- Tratamientos no recomendados: aunque las metilxantinas en una época fueron el tratamiento usual para el asma, prevalece ahora la idea de que su empleo aumenta el riesgo de eventos adversos, sin mejorar los resultados; los antibióticos no deben usarse rutinariamente, sino mas bien reservarse para los pacientes en quienes una infección bacteriana (ej neumonía o sinusitis) parecen probables; similarmente, en las exacerbaciones agudas del asma, no se aconsejan ni la hidratación agresiva ni la administración de agentes mucolíticos.
- Evaluación de la respuesta al tratamiento (resumido en Figura 2)
- Indicaciones para la hospitalización
- Tratamiento de la insuficiencia respiratoria
- Descarga desde el DE (tratamiento que el paciente debe continuar en su domicilio, resumido en Tabla 2)
- Educación del paciente

Áreas de incertidumbre
Bajo este título señala las dudas sobre la eficacia del Magnesio (Mg) intravenoso (IV) (a la vez que nos comenta que para el 2011 se espera un estudio randomizado que evalúa la eficacia del Mg IV, Mg nebulizado y tratamiento habitual); la utilidad del Helio inhalado reseñando que "puede ser beneficioso en casos severos que no responden al tratamiento habitual"; y la utilidad de los inhibidores orales del leucotrienos (montelukast) que no han demostrado un claro lugar en el maejo de la crisis asmática.

Guías
Aclara que las recomendaciones de este artículo son consistentes con las guidelines del *National Asthma Education and Prevention Program* (NAEPP) y de la guía *Global Initiative for Asthma* que han actualizado el tema.

Conclusiones y recomendaciones
Se explaya sobre la resolución del cuadro clínico planteado en el encabezamiento del artículo.

Nota: si no pueden leer el artículo comentado, por cuestiones de tiempo, recomiendo al menos revisar el resumen propuesto por el Dr. Montero en esta misma Gacetilla.

Lazarus SC. Clinical practice: Emergency Treatment of Asthma. N Engl J Med 2010;363:755-64.
Link:
http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMcp1003469

Análisis racional - De la literatura a la práctica cotidiana

Coordinación: Dr. Sebastian García Zamora

¿Tiene Ascitis este paciente?

Does this patient have ascites? How to divine fluid in the abdomen.
Williams JW Jr, Simel DL.
JAMA. 1992 20;267(19):2645-8.

La Ascitis es la acumulación de líquido libre en la cavidad abdominal. Su presencia puede deberse a múltiples causas, correspondiendo la mayoría de ellas a enfermedad hepática, insuficiencia cardíaca, síndrome nefrótico o neoplasias. Este hallazgo clínico tiene gran importancia ya que, por ejemplo, tiene significado pronóstico en pacientes con hepatopatía crónica, reduciendo la expectativa de vida de quienes

© 2010 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

la presentan. Asimismo, suele ser útil como indicador de respuesta al tratamiento de la patología de base.
La detección clínica de ascitis, confirmada posteriormente mediante la paracentesis diagnóstica, tiene algunas ventajas: principalmente ahorra tiempo y dinero. Ante la duda o si se quisiera recurrir a un método menos invasivo que la paracentesis, la ecografía abdominal constituye el "*gold standar*" para aseverar su presencia, pudiendo detectar hasta 100 ml de líquido ascítico. Si bien la tomografía es también un método excelente, los costos y disponibilidad favorecen a la ultrasonografía.
Cuando se realiza el **interrogatorio** a un paciente con sospecha de ascitis hay algunos puntos que han demostrado ser parámetros de utilidad para aumentar la probabilidad de esta condición clínica. Así, de acuerdo al trabajo de David Simel, co-autor del artículo analizado, el antecedente de "problemas hepáticos" tendría un razón de verosimilitud o *Likelihood Ratio* (LR) positivo de 3,2 para predecir ascitis, mientras que la referencia de padecer insuficiencia cardíaca tendría un LR+ de 2,04. Otras preguntas parecerían ser aún más útiles; de esta forma la referencia de un incremento en el perímetro abdominal, el aumento de peso y la presencia de edemas periféricos tendrían un LR+ de 4,16, 3,2 y 2,8, respectivamente. El antecedente de alcoholismo y una historia de enfermedad neoplásica tendrían, según este mismo trabajo, poco valor como predictores de ascitis, con LR+ calculados de 1,44 y 0,91. Asimismo el interrogatorio sería útil para disminuir la probabilidad *pretest* de ascitis; de este modo la ausencia de un incremento en el perímetro abdominal (LR- 0,17) o de edemas en miembros inferiores (LR- 0,1) son dos factores que han demostrado tener valor pronóstico. Como se puede observar, un interrogatorio apropiado tendría al menos dos beneficios: por un lado, aportar elementos de valor para incrementar o disminuir la sospecha de ascitis; y por otro, detectar aquellos individuos en quienes debería realizarse un examen físico más minucioso en busca de este signo.
En lo que al **examen físico** respecta, una revisión focalizada destinada a detectar ascitis debería incluir la inspección en busca de un abdomen globuloso, especialmente, el "abultamiento" de los flancos. Puede ocurrir que resulte difícil diferenciar entre un abdomen globuloso debido a ascitis de aquel causado por obesidad. La forma de diferenciarlos es mediante la percusión abdominal: en presencia de ascitis se detecta matidez de concavidad superior. A su vez, el desplazamiento de la matidez es una forma de reafirmar los hallazgos detectados por percusión. Se le pide al paciente que adopte un decúbito lateral, percibiéndose matidez a la percusión de la zona más declive, con timpanismo en las regiones superiores del abdomen. Al adoptar el decúbito opuesto se obtienen idénticos hallazgos, corroborando que el líquido que produce la matidez se encuentra "libre" en la cavidad abdominal.
Por último, el signo de la "onda ascítica" es otra maniobra que permite diferenciarlos, y se realiza de la siguiente forma: un asistente coloca el borde de ambas manos sobre la línea media del abdomen del paciente, generando una especie de "barrera"; el explorador percute uno de los flancos, mientras que con los dedos de la otra mano intenta percibir la presencia de un impulso. Las manos del ayudante actúan en este caso impidiendo que lo que se perciba sea la transmisión del impulso a través del celular subcutáneo.
Se han descrito inicialmente otras dos maniobras semiológicas para el diagnóstico de Ascitis, las cuales han caído en desuso debido a que no han mostrado utilidad real; estos son el "signo del charco" y la percusión auscultada.
Dos trabajos analizaron el grado de concordancia entre observadores en la detección de signos clásicos de ascitis. Esta fue muy buena en general, alcanzando niveles sumamente altos entre gastroenterólogos experimentados. Esto sin duda refuerza la importancia de una exploración minuciosa para el diagnóstico de ascitis.
Es importante destacar que el examen extra-abdominal puede ser de gran valor, entre otros aspectos, para orientar la causa de la posible ascitis. Deben buscarse principalmente estigmas de hepatopatía crónica (ginecomastia, eritema palmar, hipertrofia parotídea, hábito de Chovstek, telangiectasias) y manifestaciones de insuficiencia cardíaca.
Respecto al valor exacto del examen físico, no hay ningún signo que sea altamente sensible y específico. De las maniobras mencionadas, la "onda ascítica" tuvo el mayor valor de LR+, siendo este de 6. Es seguida por la "matidez desplazable", con un LR+ de 2,7; la "matidez de concavidad superior" y un abdomen "globuloso" a predominio de flancos tuvieron un LR+ de 2,0, mientras que el "signo del charco" tuvo un LR+ de apenas 1,6. Dos trabajos evaluaron a su vez, el valor de la impresión general del médico como predictor de ascitis. En ambos estudios, en los casos en que el médico se encontraba seguro de su diagnóstico, el valor de ello fue alto; en cambio, en las situaciones de duda, el valor de la impresión general fue limitado.

Conclusiones

- Un signo de la onda ascítica positiva, la presencia de matidez desplazable y la detección de edemas periféricos constituyen los signos de mayor valor para el diagnóstico de ascitis.
- Los hallazgos clínicos más útiles para descartar ascitis son la ausencia de aumento del perímetro abdominal y de edemas periféricos, así como la imposibilidad de demostrar matidez de concavidad superior, matidez desplazable y un abdomen globuloso a predominio de los flancos.

Comentario

Se denomina Ascitis a la acumulación de líquido intraabdominal en una cantidad mayor a la normal. En base a la cantidad acumulada y a la forma de detectar esta, la misma se gradúa en (1):
* Grado 1 o leve: solo es detectable mediante métodos de imágenes
* Grado 2 o moderada: distensión abdominal simétrica detectable clínicamente
* Grado 3 o severa: ascitis a tensión
Se estima que serían necesarios 500 a 1000 ml para que esto se traduzca en la presencia de "matidez desplazable" (2), uno de los signos más sensibles de ascitis. De los dos signos comunicados como más sensibles para el diagnóstico de ascitis, el aumento del

© 2010 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

perímetro abdominal y edemas periféricos, uno de ellos es “extra abdominal” (2,3).

Al estudiar un paciente con ascitis, el enfoque del mismo varía considerablemente si ésta se presenta por primera vez, o si se trata de un sujeto con un diagnóstico previo, en el cual dicho cuadro se repite. En el primero de los casos, debemos centrarnos en dilucidar la causa que ocasiona ascitis. De todas las posibles, la cirrosis da cuenta de la mayoría de ellas, representando alrededor del 80% (4,5). Sin embargo, existen muchas otras causas que podrían justificar su presencia. Entre las más frecuentes podemos jerarquizar la insuficiencia cardíaca, la tuberculosis, el síndrome nefrótico, las afecciones pancreáticas y las neoplasias (6,7). Es interesante hacer notar que si bien se tiende a suponer que una ascitis de causa neoplásica se debe a carcinomatosis peritoneal, las neoplasias pueden causar ascitis por diversos mecanismos, siendo la carcinomatosis peritoneal solo uno de ellos (6).

Un dato que debemos tener en cuenta en nuestro medio es la presencia de foco epidemiológico para tuberculosis (4,8). Un signo “clásico” relacionado con esta etiología sería la tabicación de la ascitis, lo que provocaría fenómenos acústicos muy particulares denominados percusión “en damero” (5).

Debido a la amplia variedad de causas responsables de Ascitis una historia clínica detallada es fundamental para orientar el estudio de estos pacientes. Además de lo antes expresado, deberíamos indagar respecto a datos orientativos de neoplasias como pérdida de peso, antecedentes personales y familiares, alteración del hábito evacuatorio, entre otros. Al examen físico la presencia de ingurgitación yugular y/o la auscultación de un 3° ruido resulta altamente sugestivo de insuficiencia cardíaca. Un hallazgo infrecuente pero sumamente sugestivo de malignidad es la presencia de una tumoración umbilical, correspondiente a metástasis cutánea, que se ha dado en llamar “Nódulo de la hermana María José” (9).

En el abordaje inicial de estos pacientes la paracentesis es una práctica casi obligada, ya que permite, entre otras cosas, el cálculo del gradiente sero-ascítico de albúmina (GASA). Respecto a particularidades específicas del líquido, el aspecto “lechoso” del mismo, si bien se pensó inicialmente que podría ser predictor de patología neoplasia subyacente, posteriormente se demostró que, si bien podía asociarse a estas patologías, se presentaba y era incluso más frecuente en casos de cirrosis. La tuberculosis es otro diagnóstico importante a considerar en estos casos. En cambio, un líquido serohemático o hemático franco sería altamente sugerente de patología maligna subyacente.

En definitiva, y como suele ocurrir en casi todas las situaciones, más allá del invaluable rol de los métodos complementarios, la semiología sigue desempeñando un rol hegemónico, no solo en el diagnóstico de las patologías sino también como regulador del empleo de los métodos adicionales de que disponemos.

Referencias

1- Baccaro ME, Ferretti S, Vorobioff J. Sindrome ascítico. En: Battagliotti C. Greca A. Terapéutica Clínica. Editorial Corpus. Rosario. 2005

2- McGee, S. Evidence-Based Physical Diagnosis. 2º Edición. Editorial Elsevier.

3- McGibbon A, Chen GI, Peltekian KM, van Zanten SV. An evidence-based manual for abdominal paracentesis. Dig Dis Sci. 2007 Dec;52(12):3307-15.

4- Runyon BA. Diagnosis and evaluation of patients with ascites. UpToDate 18.1

5- Argente H, Álvarez M. Semiología Médica. Fisiopatología, semiotecnia y propedéutica. Editorial Médica Panamericana. 1º Edición, Buenos Aires, Argentina; 2005.

6- Runyon BA. Malignancy-related ascites. UpToDate 18.1

7- Cárdenas A, Gelrud A, Chopra S. Chylous, bloody, and pancreatic ascites. UpToDate 18.1

8- Parodi R, García M. Sindrome ascítico edematoso. En: Parodi R. Chiganer G. Sosa J. Greca A. Guardia Médica: enfoque práctico de urgencias y emergencias. Editorial Corpus. Rosario 2008.

9- Rodríguez, J. M. et al. Nódulo de la hermana María José como manifestación de cáncer de origen desconocido: presentación de un caso. An. Med. Interna (Madrid) 2005;22,6: 285-287.

© 2010 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