



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 3 - N° 18 - Abril 2011

## Literatura Científica Seleccionada en Medicina Interna

[www.clinica-unr.org](http://www.clinica-unr.org)

### Índice:



#### Puesta al día

- [Haciendo EMPHASIS en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca](#)
- [Revisando el manejo de la faringitis estreptocócica](#)
- [Cuando el cerebro no está "suficientemente dulce"](#)



#### Revista de Revistas

- [Effect of Eplerenona versus Spironolactona on cortisol and Hemoglobin A1c Levels in Patients with Chronic Heart Failure](#)
- [Uric Acid Level and Allopurinol Use as Risk Markers of Mortality and Morbidity in Systolic Heart Failure](#)



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

- [Es necesario prevenir las infecciones por Acinetobacter baumannii \(más que tratarlas\)](#)
- [Nueva guía para el manejo del paciente neutropénico febril](#)



#### Análisis racional

- [Examen físico del "hígado"](#)



## Puesta al día

Coordinación: [Dr. Javier Montero](#)

### Haciendo EMPHASIS en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca

New England Journal of Medicine – Volumen 364 (1); 6 de Enero de 2011.

Dr. Javier Montero.

Departamento de Medicina Interna. Hospital Povisa, Vigo, España. Ex Jefe de Residentes de Clínica Médica, Hospital Provincial del Centenario, Rosario, Argentina.

En la década del 60 del siglo XX hubo una intensa investigación experimental sobre los efectos de la aldosterona y su antagonista espironolactona en cardiopatía isquémica. Recién en los albores del nuevo milenio se recobró el interés de los antialdosterónicos por sus efectos beneficiosos en el remodelado cardíaco y pleiotrópicos sobre el miocardio isquémico. A partir del estudio RALES, en el año 2.000 se introdujo la espironolactona dentro del arsenal terapéutico de la insuficiencia cardíaca (IC) sistólica severa (FEVI  $\leq$ 30%) con síntomas moderados a severos (clasificación NYHA III-IV), al demostrarse una reducción de la mortalidad global y de los ingresos hospitalarios por causas cardiovasculares. En enero del 2.011 la revista NEJM publicó el estudio EMPHASIS-HF que propuso evaluar el efecto de la Eplerenona, un antialdosterónico selectivo, en la IC sistólica severa con síntomas leves (NYHA II: ligera limitación de la actividad física, confortables en reposo, la actividad ordinaria ocasiona fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso). Este artículo ya fue brevemente comentado en la sección “Revistas de Revistas” de diciembre de 2.010 de Literatura Científica Seleccionada, pero debido a su capital importancia en el tratamiento de una patología tan frecuente como la IC merece la pena un comentario más profundo.

- Recordamos que el EMPHASIS-HF (*Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure*) fue un estudio multicéntrico, randomizado, doble-ciego, que aleatorizó 2.737 pacientes con IC y FEVI < 30% (o entre 30-35% si existía un QRS >130 mseg), tratados con las dosis máximas toleradas de IECA o ARA2 y betabloqueantes, y sintomatología NYHA clase II (síntomas leves).
- La protocolización de aleatorización consistió en recibir Eplerenona a una dosis inicial 25 mg aumentándose posteriormente hasta 50 mg si era tolerada (los pacientes con filtrado glomerular entre 30 y 60% recibían el 50% de la dosis) o placebo.
- El análisis precoz de los resultados hizo que el estudio deba finalizarse tempranamente al observarse un claro beneficio en el grupo tratado con eplerenona ( $P < 0,000001$ ): la mortalidad global fue de 12,5% para eplerenona y 15,5% para placebo ( $P = 0,008$ ); la mortalidad cardiovascular fue 10,8% vs 13,5%, respectivamente ( $P = 0,01$ ); y la hospitalización por IC 12,0% vs 18,4%, respectivamente ( $P < 0,0001$ ). El beneficio de la eplerenona se extendió a todos los subgrupos de pacientes. En cuanto a los efectos adversos, se observó hiperkalemia significativa en 8% con eplerenona, 3,7% en placebo ( $P < 0,001$ ), aunque debió interrumpirse por este efecto adverso de forma similar (1,1% vs 0,9%;  $P = 0,57$ ).
- En resumen, el tratamiento con eplerenona resultó en una reducción de 37% en la tasa de muerte cardiovascular u hospitalización por IC, reducción de 24% en la mortalidad total, 23% en la hospitalización por cualquier causa y 42% en la reducción de las hospitalizaciones por IC. Para prevenir un evento primario por año el número necesario a tratar fue muy bajo (NNT 19).

Los resultados son contundentes: “la eplerenona reduce la mortalidad en pacientes con IC sistólica severa y síntomas leves”. Esto confirma que el hiperaldosteronismo secundario que ocurre como mecanismo fisiopatológico de adaptación en la insuficiencia cardíaca es claramente deletéreo. Creo que lo interesante a partir de ahora va a ser detectar a aquellos pacientes en los que se gatilla precozmente este mecanismo y valorar si dicha inhibición por medio de los antialdosterónicos puede ser efectiva. Ese “viejo y querido” fármaco conocido como espironolactona probablemente siga ampliando sus horizontes terapéuticos.

En lo que respecta este estudio, repetimos la conclusión emitida hace unos meses “este estudio agrega definitivamente a los antialdosterónicos en el arsenal terapéutico de la IC sistólica severa con síntomas leves (clasificación NYHA II)”. La IC sistólica severa ya tiene 3 fármacos que van de la mano porque prácticamente todos los pacientes con FEVI < 30% tienen síntomas con la actividad ordinaria (NYHA II); estos son:  $\beta$ -bloqueantes, IECA/ARA II y antialdosterónicos.

Zannad F, McMurray JJV, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11-21.

### Revisando el manejo de la faringitis estreptocócica

New England Journal of Medicine – Volumen 364 (7); 17 de Febrero de 2011.

Dr. Javier Montero.

Departamento de Medicina Interna. Hospital Povisa, Vigo, España. Ex Jefe de Residentes de Clínica Médica, Hospital Provincial del Centenario, Rosario, Argentina.

© 2011 Clínica-UNR.org

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

Todos los derechos reservados.

e-mail: [info@clinica-unr.com.ar](mailto:info@clinica-unr.com.ar) / [www.clinica-unr.org](http://www.clinica-unr.org)

La faringitis aguda (FAG) es un motivo de consulta extremadamente frecuente y constituye una de las entidades que más frecuentemente se asocia a una prescripción inadecuada de antibióticos (ATB) debido a que la mayoría son de etiología viral. La revista NEJM del 17 de febrero hace una excelente revisión de la FAG de causa bacteriana más importante por frecuencia y potenciales riesgos si no se trata adecuadamente: la Faringitis Estreptocócica (FE). Resaltamos los conceptos sobresalientes.

- El *Streptococo piogenes* es responsable del 15 a 20% de las faringitis agudas en adultos. Esta incidencia disminuye luego de los 45 años, en quienes la mayoría son de etiología viral.
- Si bien el cuadro clínico típico es de comienzo abrupto con odinofagia, inflamación o exudado amigdalino uni o bilateral, adenopatías cervicales anteriores, fiebre y malestar general, cuadros “menos sintomáticos” suelen ser comunes. La presencia de tos y/o rinorrea alejan claramente las posibilidades de que la causa sea bacteriana (hacia una viral). Debido a la poca fiabilidad del diagnóstico de FE por la clínica, en la mayoría de los casos se sugiere recurrir a los estudios complementarios dirigidos a detectar el microorganismo.
- El cultivo faríngeo o test rápido de detección del antígeno estreptococcico del grupo A son los exámenes diagnósticos que deben utilizarse. La muestra debe tomarse de la pared posterior de la faringe y de las amígdalas, y no de otros sitios (labios, mucosa yugal, etc). La sensibilidad del cultivo es mayor que la del test rápido (>95% versus 70-90%, respectivamente), por lo que las guías sugieren su realización si el test rápido es negativo. En nuestro medio, como en otros, la sensibilidad de los test rápidos puede ser menor (hasta un 55%).
- La solicitud de anticuerpos antiestreptocócicos (antiestreptolisina y DNasa B) sólo tienen utilidad en el diagnóstico retrospectivo o para apoyar el diagnóstico de complicaciones postestreptocócicas como glomerulonefritis y fiebre reumática (los anticuerpos aumentan entre los 7 y 14 días y alcanzan el pico entre los 21 y 28 días).
- Si bien la FE es una enfermedad autolimitada en la mayoría de los casos, el tratamiento antibiótico está justificado por 3 razones: abrevia la duración de la enfermedad y la tasa de complicaciones locales (otitis media, absceso periamigdalino, etc.), disminuye la incidencia de enfermedad reumática post-estreptocócica (aunque no de glomerulonefritis), y reduce el estado de portador asintomático (el 80% negativizan el cultivo luego de 24 horas de tratamiento antibiótico).
- El manejo terapéutico de la FE depende de muchas variables: especificidad del cuadro clínico, disponibilidad de los test y calidad de los mismos, prevalencia de la enfermedad en el medio que trabajamos, etc. Esto explica porque varios estudios que han evaluado diversas estrategias de manejo (ej. tratar a todos los pacientes con síntomas sin test diagnóstico, realizar test rápido solo con y sin cultivo y tratar, etc, etc, etc) han reportado resultados dispares en cuanto a cual es la mejor opción de manejo. Lo que Sí unánimemente concluyen es que “*el tratamiento antibiótico empírico en base a los síntomas exclusivamente resulta en un uso excesivo de antibióticos, aumenta la incidencia de efectos adversos y los costos en relación a otras estrategias*”.
- Todas las guías americanas coinciden en iniciar antibióticos en aquellos casos con faringitis aguda y test rápido positivo. Algunas como la *American College of Physicians (ACP)*, *American Academy of Family Physicians (AAFP)*, y *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)* proponen que si existen los 4 criterios sintomáticos “típicos” (fiebre, adenopatía cervical anterior, inflamación o presencia de exudado amigdalino y faríngeo, y ausencia de tos) podría iniciarse la pauta antibiótica empírica sin test diagnósticos previos.
- Los estreptococos son naturalmente sensibles a la penicilina. En adultos, el tratamiento oral inicial puede incluir Penicilina V (500 mg/8-12 hs) o Amoxicilina (500 mg/12 hs o 1gr/24 hs) por 10 días. Otra opción es la Penicilina Benzatínica 1.200.000 UI intramuscular (IM) en una única dosis. En alérgicos a la penicilina puede optarse por: Clindamicina 300 mg/8hs por 10 días y Azitromicina 500 mg/día por 5 días.
- No está indicado repetir el cultivo luego del tratamiento de la FE no complicada. En caso de recurrencia sintomática deben realizarse nuevamente los test diagnósticos (se recomiendan ambos) y, en el caso de positividad, reiniciarse el tratamiento antibiótico. Si se sospecha incumplimiento terapéutico, se sugiere utilizar la penicilina benzatínica IM; si no es el caso, puede intentarse una cefalosporina (Cefalexina 500 mg/12 hs o Cefadroxilo 1gr/día), siempre por 10 días.
- Debido a que la recurrencia puede deberse a reinfección a partir de portadores domiciliarios asintomáticos, algunos expertos sugieren realizar test diagnósticos a los familiares o contactos directos y en caso de positividad, realizar tratamiento antibiótico a los portadores también. En este caso, la Clindamicina y cefalosporinas por 10 días han demostrado ser más efectivos para erradicar la “portación estreptocócica”.

Al enfrentarnos a un adulto con faringitis aguda, debemos tener en cuenta que la mayoría son de etiología viral y que es muy rara la FE en mayores de 45 años. Estos pacientes solo requieren tratamiento sintomático. En los pacientes que tengamos dudas, por ejemplo, menor de 45 años que presenten algún síntoma típico (no los 4), requieren test diagnósticos microbiológicos. Ahora, cuando se presenten los 4 síntomas típicos, que son fiebre, adenopatía cervical anterior, inflamación o presencia de exudado amigdalino y faríngeo, y ausencia de tos, puede optarse por la pauta empírica aunque sugerimos realizar cultivo o test rápidos de estar disponibles para acortar el tiempo de mala utilización de los antibióticos en caso negativo. Creo que vale la pena refrescar viejos conceptos y estar al tanto de las nuevas recomendaciones que proponen las entidades médicas de referencia.

Wessels MR. *Streptococcal Pharyngitis*. *N Engl J Med* 2011;364:648-55.



## Cuando el cerebro no está “suficientemente dulce”

New England Journal of Medicine – Volumen 364; Febrero de 2011.

Dr. Javier Montero.

Departamento de Medicina Interna. Hospital Povisa, Vigo, España.

Ex Jefe de Residentes de Clínica Médica, Hospital Provincial del Centenario, Rosario, Argentina.

Desde el año 2.009, la revista *New England Journal of Medicine* propone bimensualmente entre sus secciones una denominada “Casos Clínicos Interactivos” donde a partir de un caso problema, va avanzando sobre el diagnóstico y manejo del paciente planteado mediante un sistema de opción múltiple que el internauta debe ir resolviendo. Al finalizar el mismo, resalta las “perlas” del caso planteado.

En febrero propuso el caso de una anciana de 88 años con antecedentes de patología cardiovascular que presentaba desde hacía un año episodios de minutos de duración de confusión, mareos, temblores y ansiedad de resolución espontánea. Refería a su vez diplopía súbita intermitente sin relación temporal con los episodios de confusión.

Ingresada para estudio, nada destacaba al examen físico, la analítica inicial, bastante ampliada por cierto ya que incluía troponinaT, cortisol matutino y TSH, presentaba solo una discreta anemia y el electrocardiograma, ecocardiograma y tomografía axial cerebral habían sido normales. A los 2 meses de ser dada de alta para seguimiento, la paciente reingresa por un episodio de deterioro de la conciencia detectándose en la guardia una glucemia capilar de 44 mg/dl resolviéndose los síntomas tras la administración de solución dextrosada hipertónica y glucagón IM. A partir de aquí explica de una forma sencilla los estudios diagnósticos de una situación endocrinológica que debemos tener en cuenta y saber abordar: la hipoglucemia (HG) en pacientes no diabéticos.

- Previo a ahondar en la HG, uno de los primeros *multiple choice* planteados son las posibles causas de los episodios de “confusión”. De aquí parte la primera enseñanza. Tres cuadros podrían corresponder con esta presentación clínica reiterada:
  - Convulsiones parciales complejas de localización frontal (secundario a focos irritativos en general de origen aterosclerótico). Este cuadro se puede presentar como un episodio súbito de confusión (letargo), mareos y parestesias con una confusión postictal prolongada.
  - Insuficiencia vertebrobasilar temporal: este cuadro puede producirse por accidentes isquémicos transitorios en dicho territorio o por estenosis parciales de los vasos del territorio posterior que se expresan clínicamente cuando existen estados transitorios de inestabilidad hemodinámica (hipotensión ortostática o por fármacos, arritmias, etc.).
  - El tercero es... la hipoglucemia (HG) teniendo en cuenta que los temblores y mareos podrían corresponder a síntomas adrenérgicos y la confusión a síntomas neuroglucopénicos.
- La HG es generalmente una complicación iatrogénica del tratamiento de la diabetes mellitus (DM). En pacientes no diabéticos, debe sospecharse la presencia de hiperinsulinismo endógeno (insulinoma, nesidioblastosis, HG autoinmune), la administración subrepticia de insulina o antidiabéticos orales (HG facticia) y el alcoholismo o fármacos. Otras causas sistémicas son la insuficiencia suprarrenal, hepática, renal y, más raramente linfoma y tumores productores de factor de crecimiento simil-insulina (prácticamente, cualquier tumor puede causarlo, sólido o no).
- Para avanzar en el estudio de la HG, debe hacerse el diagnóstico del trastorno hipoglucémico (THG). El THG hace referencia a la coexistencia de HG documentada (por laboratorio, o por glicemia capilar), síntomas compatibles con HG (neuroglucopénicos y autonómicos) y resolución de los mismos con la administración de glucosa. Solo la presencia de esta combinación, llamada “tríada de Wipple”, debe ser el puntapié para iniciar el estudio del THG. Por ejemplo, no debemos estudiar una *pseudohipoglucemia* (determinación sérica de HG en un paciente asintomático, a no ser que la glucemia sea de 40 mg/dl).
- Durante el episodio de HG sintomática debe determinarse en sangre insulina, péptido C, cetonemia y niveles de hipoglucemiantes orales (HGO). Si se sospecha el TGC y no se ha detectado, debe realizarse la prueba de ayuno breve ambulatoria bajo control médico (de 9 horas) o internar para un prueba de ayuno prolongada (72 horas) si la prueba breve ha sido negativa.
- La detección de niveles elevados de insulina y péptido C en el contexto de HG sintomática indica la presencia de hiperinsulinismo endógeno cuya causa principal es el insulinoma (otras son la nesidioblastosis y la HG autoinmune) o la administración de HGO secretagogos como las sulfonilureas y metiglinidas (que se detectan mediante su determinación sérica). La detección de niveles elevados de insulina y suprimidos de péptido C es característico de la administración exógena de insulina. Los niveles reducidos de ambos junto con HG es muy raro y ocurre en la producción paraneoplásica de factor de crecimiento simil-insulina.
- La ausencia de cuerpos cetónicos es una clave diagnóstica importante. En condiciones normales la hipoglucemia se asocia un aumento de las hormonas contrarreguladoras (glucagón y epinefrina) que producen gluconeogénesis, principalmente a partir de lipólisis, lo que produce cuerpos cetónicos. Como en los THG por hiperinsulinismo se produce una supresión de estas hormonas, no puede existir cetonemia. Si existe cetonemia, pensar en causas sistémicas, principalmente enfermedad de Addison (porque el resto, insuficiencia hepática, renal, etc., suelen ser evidentes cuando se asocian a HG).

El caso planteado presentó durante el episodio de hipoglucemia del reingreso una glucemia de 43 mg/dl, insulina de 12 mUI/ml (valor normal: <3 mUI/ml cuando la glucemia es <50 mg/dl) y péptido C de 2,9 ng/ml (valor normal: < 0,6 mg/ml

cuando la glucemia es <50 mg/dl), y cetonemia y sulfonilureas indetectables. Este patrón es característico del hiperinsulinismo endógeno siendo la causa más común, por lejos, el insulinoma; otras causas son la nesidioblastosis (disfunción difusa de las células beta del páncreas que, en adultos puede ocurrir tras la cirugía de by-pass gástrico, o de forma esporádica) y la HG autoinmune (por la presencia de anticuerpos contra los receptores de insulina).

En cuanto a los pasos diagnósticos posteriores en búsqueda del insulinoma aclara 2 puntos conceptuales interesantes:

- Los estudios por imágenes para localizar el insulinoma pueden ser la tomografía o resonancia pancreática o la ecoendoscopia. Esta última es la más sensible por lo que se propone como primer estudio de estar disponible.
- Estos estudios no deben solicitarse hasta que el diagnóstico clínico (tríada de Wipple) y bioquímico (HG, aumento de insulina y péptido C, ausencia de cetonemia) y se halla descartado la HG subrepticia.

Los cuadros de HG que vemos a diario ocurren en pacientes diabéticos y la causa habitualmente es iatrogénica. Cuando ocurre en un paciente no diabético empezamos a pensar “¿a que endocrinólogo puedo llamar?”. Este caso interactivo nos ayuda a recordar como abordar el estudio de estos pacientes. Recordemos entonces: 1º) realizar el diagnóstico de la tríada de Wipple, para lo cual muchas veces es necesario ingresar a los pacientes; 2º) realizar el diagnóstico bioquímico; 3º) las imágenes. Si bien no está nada mal contar con el consejo del endocrinólogo, “*el Internista debe tener una dosis equilibrada de medicina ambulatoria y un entrenamiento en patologías complejas de mucho peso*” dijo el Profesor Dr. Greca recientemente en la Mesa Redonda titulada “¿Qué es y hacia donde va la Medicina Interna?” de las Jornadas de Interamed – UNR, Rosario (2.010). EL THG es una patología compleja que debemos conocer. Es nuestra obligación como médicos clínicos.

Ross JJ, Vaidya A, Kaiser UB. *Interactive Clinical Case: Lying low. Engl J Med 2011; 364:e10.*



## Revista de revistas

Coordinación: [Dr. Bruno Paradiso](#)

### ***Effect of Eplerenona versus Spironolactona on cortisol and Hemoglobin A1c Levels in Patients with Chronic Heart Failure.***

5 de Noviembre de 2010 - American Heart Journal. 2010; 160(5): 915-921

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

La insuficiencia cardiaca (IC) se caracteriza por un estado de activación neurohormonal que cumple un rol fisiopatológico fundamental y cuya demostración ha justificado el abordaje terapéutico actual. Por otro, lado algunos estudios han demostrado que tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos el valor de hemoglobina glicosilada (Hb A1c) es un factor de riesgo independiente. En el síndrome de IC se reconoce un estado de insulinoresistencia y, a su vez, la insulinoresistencia representa un factor de riesgo de IC.

Lo mismo sucede con el cortisol, el cual está asociado en forma independiente con peor pronóstico en estos pacientes. El antagonismo aldosterónico ha representado un avance fundamental en el tratamiento de la IC. No existe diferencia demostrada hasta el momento respecto a puntos duros respecto a cuál de los dos inhibidores (espironolactona versus eplerenona) resulta preferible. La eplerenona es un derivado de la

espironolactona y tiene la ventaja de ser más selectiva y no producir ginecomastia.

Este trabajo es un estudio sobre 107 pacientes donde se administró en forma randomizada a un grupo eplerenona y a otro espironolactona. Eran pacientes con diagnóstico de IC estables ambulatorios con clase funcional según NYHA I o II. Se determinaron niveles basales y al final del seguimiento (4 meses) de diversos marcadores, entre ellos, Hb A1c y cortisol. Entre otros criterios de exclusión se consideró alteración de la función renal con creatinina mayor a 2.5mg/dl.

El hallazgo más importante de este estudio fue la menor alteración metabólica observada con la eplerenona respecto a la espironolactona, principalmente en cuanto a los valores de Hb glicosilada. Se observó menos elevación de esta con eplerenona y elevación del cortisol significativa con espironolactona y no con eplerenona. La principal limitación del trabajo es el número escaso de pacientes estudiados y el periodo de seguimiento corto. Por el mismo, motivo no pueden sacarse conclusiones respecto a pronóstico ya que se necesitarían grandes estudios con mayor tiempo de seguimiento. De todos modos, de acuerdo a las características de la eplerenona y a los resultados de este estudio, parece un fármaco con perfil más favorable en pacientes diabéticos o con síndrome metabólico. No debe dejar de mencionarse la diferencia de costo, mayor de la eplerenona a la hora de prescribirla, por lo cual no debería generalizarse su uso sin una evidencia más firme en todos los pacientes con IC.

Se debe recordar que la indicación actual de los antagonistas de la aldosterona es la IC severa (FEVI <35 %) o en pacientes post IAM con disfunción sistólica, y puede pasar que a partir de resultados de algunos estudios en el futuro se extienda la indicación a pacientes con menor grado de disfunción sistólica.

Yamaji M, Tsutamoto T, Kawahara C, et al. Effect of Eplerenona versus Spironolactona on cortisol and Hemoglobin A1c Levels in Patients with Chronic Heart Failure. *American Heart Journal*. 2010; 160(5): 915-921.

### Uric Acid Level and Allopurinol Use as Risk Markers of Mortality and Morbidity in Systolic Heart Failure.

1 de Octubre de 2010 - *American Heart Journal*. 2010; 160(5): 928-933

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

La hiperuricemia (HU) como factor de riesgo cardiovascular (FRCV) independiente es bien conocida. Sin embargo, los estudios existentes no han evaluado profundamente la relación entre insuficiencia cardíaca (IC) con disfunción sistólica, HU y tratamiento con inhibidor de la xantina oxidasa (allopurinol). El mecanismo por el cual se produce HU parece ser multifactorial, entre ellos una actividad incrementada de la enzima en los pacientes con IC. La inhibición de esta enzima parece asociarse a mejoría de la función ventricular en experimentación así como a mejoría de la función endotelial. Los estudios existentes en relación al tratamiento con allopurinol en pacientes con disfunción sistólica son escasos y hasta el momento no existe evidencia a favor de su uso.

Este trabajo incluyó 1.153 pacientes con IC severa del estudio PRAISE (*Prospective Randomized Amlodipine*

*Survival Evaluation*) tratados con la terapia máxima utilizada hasta el momento del estudio (que no incluía  $\beta$ -bloqueantes). En el estudio PRAISE se estudió el efecto de agregar amlodipina en los pacientes con IC, por lo cual los pacientes eran randomizados a recibir este fármaco vs placebo. Todos los pacientes a los cuales se les pudo determinar el nivel de ácido úrico fueron incluidos y se clasificaron, los que no recibieron allopurinol en cuartiles y el quinto grupo lo representó los pacientes tratados con allopurinol. Lo que se valoró fue morbilidad cardiovascular y el tiempo medio de seguimiento fueron 400 días. Se usó como referencia de comparación el cuartil más bajo que fue comparado con el más alto de los no tratados así como los tratados con el inhibidor de la xantina oxidasa.

La conclusión más importante del trabajo establece el mayor riesgo de mortalidad cardiovascular independiente que implica la HU. Se observó una mayor mortalidad a medida que los valores de uricemia eran más altos. Varias limitaciones han sido justamente señaladas por los autores, entre ellas que es un análisis post hoc, o sea realizado luego de que el estudio se finalizó, por lo cual sería importante contar con un estudio de dimensiones adecuadas con pacientes randomizados a recibir allopurinol vs placebo. En este caso podrían determinarse variables como tolerancia o efectos adversos del tratamiento que no se especifican en este trabajo. Por otro lado, incluir pacientes tratados con la terapia óptima que al momento del estudio PRAISE no implicaba los betabloqueantes.

En definitiva no existe al momento evidencia para recomendar sistemáticamente en pacientes con hiperuricemia e insuficiencia cardíaca severa tratamiento con allopurinol.

Wu AH, Ghali JK, Neuberg GW, et al. Uric Acid Level and Allopurinol Use as Risk Markers of Mortality and Morbidity in Systolic Heart Failure. *American Heart Journal*. 2010; 160(5): 928-933.



### Artículos *on line* Recomendados

Coordinación: Prof. Dr. Alfredo Rovere

### Es necesario prevenir las infecciones por *Acinetobacter baumannii* (más que tratarlas)

Comentario: Prof. Dr. Alfredo Rovere.

El *Acinetobacter baumannii* (Ab) sigue siendo una bacteria importante y difícil de tratar, cuyos patrones de resistencia constituyen un desafío significativo para el clínico. El principal propósito de este comentario es enfatizar la necesidad de implementar medidas para el control de infecciones, cuando aparece un paciente con este patógeno 1. En el ítem H: Prevención y reducción del riesgo de infecciones nosocomiales causadas por

*Acinetobacter*, del artículo de Acosta-Gnass, figuran las medidas del protocolo de prevención de infecciones 2. El cumplimiento de las medidas de control, que demostraría un trabajo responsable en la atención de los pacientes, podría ayudar a una buena defensa en caso de problemas legales; un brote por Ab en un hospital de Tokio, dio lugar a una acusación.<sup>3</sup> Como lo enfatizan Fishbain y Peleg en una publicación de Julio 2010, a pesar de la prevalencia y del interés en las infecciones producidas por este microorganismo aún faltan datos que ayuden al clínico a seleccionar una terapéutica empírica óptima y posteriormente una terapéutica más específica. En su artículo, cuya lectura

se recomienda, mencionan los factores de riesgo para contraer esta infección y revisan los agentes antimicrobianos disponibles, discutiendo los datos existentes que soportan el uso de varios de esos antimicrobianos.<sup>4</sup> El trabajo de los autores es citado en la información que suministra John Hopkins ABX Guide para el tratamiento de infecciones por Ab.<sup>5</sup> El ingreso a esta fuente de información es gratuito y basta con registrarse.

Bibliografía (Links para las referencias)

1. Fournier PE, Richet H. *The Epidemiology and Control of Acinetobacter baumannii in Health Care Facilities. Clinical Infectious Diseases* 2006;42:692–9.

LINK:

<http://cid.oxfordjournals.org/content/42/5/692.full.pdf+html>

2. Acosta-Gnass SI. *Control de infecciones – Microorganismos relevantes de la infección hospitalaria: Acinetobacter*

LINK:

<http://www.codeinep.org/control/controlacinetobacter.htm>

3. Yuji K, Oiso G, Matsumura T, Murashige N, Kami M. *Police Investigation into Multidrug-Resistant Acinetobacter baumannii Outbreak in Japan. Clinical Infectious Diseases* 2011;52(3):421

LINK:

<http://cid.oxfordjournals.org/content/52/3/422.1.full.pdf+html>

4. Fishbain J, Peleg AY. *Treatment of Acinetobacter Infections. Clinical Infectious Diseases* 2010; 51(1):79–84.

LINK:

<http://cid.oxfordjournals.org/content/51/1/79.full.pdf+html>

5. Bartlett JG. *Acinetobacter baumannii - 08-20-2010*

LINK:[http://prod.hopkins-](http://prod.hopkins-abxguide.org/pathogens/bacteria/aerobic_gram-negative_bacilli/acinetobacter_baumannii.html?contentid=255876)

[abxguide.org/pathogens/bacteria/aerobic\\_gram-negative\\_bacilli/acinetobacter\\_baumannii.html?contentid=255876](http://prod.hopkins-abxguide.org/pathogens/bacteria/aerobic_gram-negative_bacilli/acinetobacter_baumannii.html?contentid=255876)

## Nueva guía para el manejo del paciente neutropénico febril.

*Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. Enero 2011 - Clinical Infectious Diseases.*

Comentario: Prof. Dr. Alfredo Rovere.

Este documento actualiza la Guía del 2002, incorporando resultados de ensayos clínicos y de

avances en el desarrollo de antimicrobianos posteriores a esa fecha. Comienza con un resumen ejecutivo para analizar posteriormente en detalle los argumentos que soportan dichas recomendaciones. Considera aspectos relevantes con los que se enfrenta habitualmente el médico que atiende este tipo de pacientes:

1) ¿Cuál es el rol de la evaluación del riesgo y que distingue un alto de un bajo riesgo en pacientes con fiebre y neutropenia (FN)? Comenta los resultados del score MASCC en la determinación del riesgo. El grado de riesgo interesa porque ayuda a determinar la terapéutica antibiótica empírica a emplear, lugar de tratamiento y duración del mismo.

2) ¿Qué análisis de laboratorio y cultivos deberían indicarse durante la evaluación inicial?

3) ¿Qué terapéutica antibiótica empírica es apropiada en pacientes FN según su grado de riesgo y en que lugar va a ser tratado? (hospital o ambulatorio)

4) ¿Cuándo y como debería modificarse el esquema antibiótico durante el curso de FN?

5) ¿Durante cuánto tiempo debería administrarse terapéutica antibiótica empírica? En general ese tiempo es dictado por el microorganismo, el lugar de la infección y la recuperación de la médula ósea (el punto tradicional, que siguen aplicando, es un recuento absoluto de neutrófilos de 500 por milímetro cúbico ó mayor).

6) ¿Cuándo debería administrarse profilaxis antibiótica y con que agentes?

7) ¿Cuál es el rol de la terapéutica antifúngica empírica y que antifúngicos deberían emplearse? En el texto (pag e77) discute y define la terapéutica antifúngica "pre-emptive", que aunque atractiva, es experimental y no es práctica standard.

8) ¿Cuándo debería indicarse profilaxis antifúngica y con que agentes?

9) ¿Cuál es el rol de la profilaxis antiviral y que infecciones virales requieren tratamiento antiviral?

10) ¿Cuál es el rol de los factores de crecimiento hematopoyéticos (G-CSF o GM-CSF) en el manejo de NF?

11) ¿Cómo se diagnostican y tratan las infecciones asociadas a catéter en los pacientes NF?

12) ¿Qué precauciones ambientales deben tomarse cuando se manejan pacientes NF?

Acompañan tablas con datos de valor para la atención de los pacientes NF. El artículo incluye además tres interesantes algoritmos: manejo inicial del paciente NF; reevaluación después de 2 a 4 días de terapéutica antibiótica empírica; y, pacientes de alto riesgo con fiebre después de 4 días de terapéutica empírica.

Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad II, Rolston KV, Young JH, Wingard JR. *Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases* 2011;52(4):e56–e93.

LINK:

<http://cid.oxfordjournals.org/content/52/4/e56.full.pdf+html>



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

Coordinación: [Dr. Sebastian García Zamora](#)

### Examen físico del "hígado"

*The rational clinical examination. Physical examination of the liver. Naylor CD. JAMA. 1994 Jun 15;271(23):1859-65.*

Comentario: Sebastián García Zamora. Residente de Clínica Médica del Hospital Provincial del Centenario. Rosario. Argentina

Si bien idealmente la interpretación de un hallazgo en el examen físico debería ser analizado en el contexto del paciente, este concepto resulta dificultoso cuando se desea implementar en estudios versados sobre enfermedades hepáticas, debido a que las manifestaciones de sus afecciones son muy variadas y a su vez, muchas patologías sistémicas suelen afectarlo también. De esta manera la presente revisión se centra en el examen físico del hígado "aisladamente".

La palpación en busca del borde inferior del hígado debería comenzar en el cuadrante inferior derecho, pidiéndole al paciente que inspire lenta y profundamente, ya que de esta forma el órgano excursiona 2 a 3 cm; debe palparse siguiendo la línea hemiclavicular derecha. Durante cada exhalación se avanzan los dedos aproximadamente 2 cm en dirección cefálica. En el caso de que el borde del hígado no se palpe, algunos autores postulan que podría no necesitarse más exploraciones. Si palpamos el borde inferior del órgano, deberemos confirmar que nos encontramos sobre la línea hemiclavicular, para así marcar el límite inferior del hígado. Hecho esto debemos tratar de delimitar el borde superior de éste, percutiendo sobre la misma línea, comenzando a la altura de la tercera costilla. El dedo plexímetro se coloca horizontal en los espacios intercostales, siguiendo la dirección de los mismos. Se percute de a un espacio intercostal por vez. Inicialmente percibiremos sonoridad propia del pulmón, hasta que dicho tono sea reemplazado por sub-matidez debido a la interposición de la cúpula hepática. Este sonido se irá acentuando hasta llegar a la matidez hepática propiamente dicha. Para confirmar que se ha delimitado correctamente el borde superior del hígado se recomienda colocar el dedo medio sobre el espacio intercostal donde se percibió el cambio de sonoridad, situando los dedos anular e índice como plexímetros en los espacios intercostales inmediatamente superior e inferior, respectivamente. A continuación se procede a percutir sobre cada uno de los dedos plexímetros de forma rápida y en dirección descendente, de modo tal de poder apreciar como mayor claridad el cambio en la sonoridad. También puede resultar útil solicitarle al paciente que inspire profundamente y mantenga la respiración; de esta manera, se puede percibir claramente como la sub-matidez desaparece,

reapareciendo una vez que el sujeto exhala. Resulta importante delimitar el borde superior o inferior del órgano durante la respiración tranquila; si se prefiriese hacerlo durante una inspiración profunda, debemos asegurarnos que ambos límites sean demarcados durante la misma fase del ciclo respiratorio, a los fines de no viciar la medición.

Si existiera la sospecha de una patología hepática, pero el borde inferior del órgano no es palpable, podría intentar delimitarlo solo por percusión. Para ello debe percutirse sobre la línea hemiclavicular, a nivel del cuadrante superior derecho, intentando encontrar el punto donde la sonoridad cambia a matidez, de la misma manera descripta previamente. Si aún así no se lograra delimitar el tamaño hepático, y no se encuentra ningún otro hallazgo patológico, podría darse por concluida la exploración.

El tamaño hepático varía según el sexo y la estatura de cada sujeto; es mayor en hombres y cuanto más alta es la persona. El mismo puede delimitarse por percusión y palpación, o por percusión únicamente; clásicamente se acepta que la primera de las formas es más específica. De modo general puede establecerse que si el largo hepático medido sobre la línea hemiclavicular no supera los 12 a 13 cm, la presencia de hepatomegalia es poco probable.

A excepción de una hepatitis fulminante, la detección de disminución en el tamaño hepático es de limitado valor ya que en los casos de hepatopatía crónica en que esto ocurre suele haber muchas otras manifestaciones extra hepáticas que anticipan este hallazgo.

El valor de la inspección del abdomen en busca de una posible hepatomegalia no ha sido analizado de modo riguroso; si bien esto es posible en algunas situaciones como delgadez extrema o caquexia, constituyen algo poco frecuente. Aún así, en caso de evidenciarse, sería altamente sugestivo de una afección subyacente.

Por otro lado se han descripto una amplia gama de fenómenos acústicos en y alrededor del cuadrante superior derecho del abdomen<sup>1</sup>: frotos, soplos y murmullos. Los primeros se auscultan en casos de tumores hepáticos; los murmullos venosos son soplos de bajo tono, audibles en casos de hipertensión portal de cualquier causa, originados en la comunicación entre la vena umbilical o paraumbilical, y las venas de la pared abdominal. Otras patologías que pueden originar soplos continuos son las fístulas arteriovenosas en la circulación esplácnica o los hemangiomas hepáticos. Los soplos arteriales han sido descriptos en la mayoría de los tumores hepáticos, así como en la hepatitis alcohólica. Estos hallazgos son altamente infrecuentes y difíciles de interpretar; por tanto se recomendaría la auscultación hepática solo en sujetos con alta sospecha de patología de dicho órgano, y siempre recordando las limitaciones del método.

De las maniobras semiológicas la palpación es sin duda la que desempeña un papel preponderante. Sin embargo, el significado de detectar un hígado palpable tampoco es un hallazgo simple de interpretar. Por un

lado es insuficiente la información disponible respecto a la prevalencia de hígados palpables entre la población sana. Por otro, estudios de imágenes han demostrado que no existirían diferencias significativas en el tamaño de hígados palpables y no palpables clínicamente. Se ha postulado que esto podría explicarse, al menos parcialmente, por el hecho de que un hígado patológico tendría un aumento de su firmeza, lo cual permitiría detectarlo con mayor facilidad. De este modo puede existir hepatomegalia aunque no sea posible palpar el órgano, y un hígado palpable puede no corresponderse con una hepatomegalia real. Según esta revisión, la detección de un hígado palpable posee un LR+ de 2,5 para el diagnóstico de hepatomegalia; por otro lado el LR para diagnosticar hepatomegalia cuando el órgano no es palpable sería de 0,45.<sup>2</sup> (ver LR al final del texto)

Clásicamente se describen también otras características del hígado, las cuales deberían intentar analizarse mediante la palpación. Así, un borde inferior pulsátil ha sido bien documentado en casos de insuficiencia tricuspídea; además ha sido asociado a pericarditis constrictiva. Sin embargo, se carece de estudios adecuadamente diseñados para analizar el valor de este signo en cada uno de estos casos. Por otra, parte no resulta sencillo diferenciar la pulsatilidad del hígado del impulso transmitido desde la aorta o el ventrículo derecho sobre este órgano, lo cual es algo relativamente frecuente. Ya que no hay maniobras semiológicas que permitan diferenciar esto se postula que debería buscarse una posible pulsatilidad hepática solo ante sospecha fundada de insuficiencia tricuspídea o pericarditis constrictiva. Asimismo, cuando se analizó la correlación entre observadores para definir otras características de la palpación hepática se vio que esta era baja aún entre expertos. La sensibilidad a la palpación del órgano fue el único aspecto que mostró tan solo moderada utilidad, con una correlación del 49%. Por tanto se plantea que la descripción de las características del borde hepático, la búsqueda de nodularidades o agrandamientos focales del lóbulo izquierdo deberían considerarse solo ante sospecha de patología del órgano, y teniendo en cuenta su limitado valor.

Desde el momento en que alrededor de la mitad de los hígados palpables no corresponden a hepatomegalias, la medición del mismo resulta sumamente útil. El reparo que suele emplearse para esto es la línea hemiclavicular; es imperativo ser riguroso con la demarcación de ella, ya que se han comunicado variaciones de hasta 10 cm en la localización de la misma. Como "ayuda" para localizarla debe recordarse que esta se encuentra a nivel del cruce entre el borde lateral de los rectos del abdomen, y el reborde costal. Como se expresó previamente, la mayoría de los expertos acuerdan que la delimitación del borde inferior del hígado mediante palpación es superior a la realizada mediante percusión. Para este fin se ha postulado también otra maniobra, el método del "rasguño" (*scratch*). Este consiste en posicionar el diafragma del estetoscopio sobre el hígado, justo debajo del reborde costal; comenzando desde fosa ilíaca se desliza un dedo frotándolo suavemente sobre el abdomen en dirección ascendente. La intensidad de los sonidos percibidos aumentaría cuando el dedo se encuentra por encima del borde inferior hepático. Debe tenerse en cuenta que esta maniobra no ha sido

ampliamente estudiada ni validada, y por tanto su valor es mucho más limitado.

A pesar de lo expuesto, algunos autores plantean que la percusión aislada podría ser superior a la palpación, dado que evitaría las discrepancias respecto a la palpación o no del borde inferior del hígado. Debe tenerse en cuenta que la fuerza con la que se percute y los planos como se ubican las manos pueden incluir factores de confusión que vicien los hallazgos recabados. Si bien pequeños trabajos han intentado dar respuesta a esto, la evidencia disponible al momento no permite responder a esto.

Por último, algunos trabajos han tratado de analizar la contribución del hallazgo de hepatomegalia a la interpretación del cuadro general del paciente. Este tipo de diseño representa un gran desafío metodológico, debido a los múltiples factores que pueden sesgar las observaciones. Más allá de eso parecería que el análisis en conjunto de las manifestaciones físicas del sujeto permitiría una aproximación certera a la probabilidad de padecer una hepatopatía, independientemente de los hallazgos físicos a nivel del hígado. Y estos últimos serían útiles para reforzar la sospecha diagnóstica planteada.

#### Puntos importantes:

- 1) La palpación del hígado a los fines de establecer el largo del órgano debe hacerse sobre la línea medioclavicular. En caso de que el borde inferior del hígado no se palpe, uno podría optar por no realizar más exploraciones.
- 2) Alternativamente se podría percutir de forma suave el abdomen, buscando delimitar con este método tanto el borde superior como inferior del hígado, y para evaluar también si el borde inferior del órgano se prolonga o no debajo del reborde costal.
- 3) Si el hígado mide 12 -13 cm o menos semiológicamente, la probabilidad de que exista una hepatomegalia es baja.
- 4) En sujetos donde la palpación abdominal sea dificultosa (independientemente del motivo), el largo del órgano debería establecerse por percusión.
- 5) La palpación específicamente dirigida a los fines de establecer las características del borde hepático debería reservarse para cuando existan signos de hepatopatía.
- 6) La auscultación hepática juega un rol muy limitado en el examen hepático.

#### Comentario:

El hígado es quizá el órgano para el cual se hayan descrito más variedad de maniobras exploratorias, sobre todo palpatorias<sup>1,3,4,5</sup>. Poco se sabe respecto a la superioridad de unas sobre otras, y el concepto clásico es que se debería emplear aquella con la el examinador obtenga mayor rédito. Por otro lado, la exploración abdominal en general, y la palpación hepática en particular, forman parte de la exploración física realizada a la mayoría de los pacientes.

Como sucede en la casi totalidad de los temas relacionados con el examen físico, la "evidencia" disponible respecto al valor de las distintas maniobras semiológicas es escasa. El motivo de esto quizá radique en el hecho de que los trabajos necesarios para responder a estos interrogantes implican un

considerable grado de complejidad, al tiempo que este tipo de estudios no responden a intereses económicos que puedan, en última instancia, fomentarlos. Así se nos plantea el conflicto de que la mayoría de los conceptos plasmados en los libros de texto no poseen un "respaldo científico" como muchas veces quisiéramos que posean. Y esto podría tentarnos a pensar que quizá el valor del examen físico no sea tan hegemónico como se pregona. Estoy convencido que esta "conclusión" se desprende de un análisis muy superficial de la cuestión. El no disponer de maniobras con alto rédito diagnóstico y/o el conocer las limitaciones que la exploración física posee obligan al médico a emplear la mayor pericia de que dispone para interrelacionar los datos obtenidos y poder aproximarse a un diagnóstico, permitiendo siempre que el mismo sea refutado con la incorporación de nueva información disponible. Este análisis de la complejidad, el cual debe ejercitarse constantemente, jamás podrá ser reemplazado por algoritmos o exámenes complementarios, por más "robustos" que pretendamos que sean.

En definitiva la medicina es ciencia pero es también arte y del interjuego de ambas es posible obtener los mayores beneficios para cada paciente en particular.

*se le aplica un test cualesquiera sea, con un LR+ de 5, y este es positivo, si bien su probabilidad se ha incrementado considerablemente, ésta definitivamente **no** es 50%. Para más información ver referencia<sup>2</sup>*

#### Referencias

- 1) Orient JM, Sapira JD. Sapira's Art & Science of Bedside Diag-nosis, 3rd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
- 2) García Zamora S. Definición de Conceptos. Literatura Científica Seleccionada en Medicina Interna: Análisis Racional – De la Literatura a la Práctica Cotidiana. Vol 1. Mayo de 2009. Disponible en: [http://www.clinica-unr.org/Gacetilla/01/Sup\\_01\\_Analisis\\_Art\\_01.htm](http://www.clinica-unr.org/Gacetilla/01/Sup_01_Analisis_Art_01.htm)
- 3) Argente H, Álvarez M. Semiología Médica. Fisiopatología, semiotecnia y propedéutica. Editorial Médica Panamericana. 1º Edición, Buenos Aires, Argentina; 2005.
- 4) McGee, S. Evidence-Based Physical Diagnosis. 2º Edición. Editorial Elsevier.
- 5) Cossio P, Fustinoni O, Rospide P. Semiología Médica Fisiopatológica. Editorial CTM. 7º Edición, Buenos Aires, Argentina; 2004.

#### **Nota: Likelihood ratio -LR- o "multiplicadores de chance"**

*Los likelihood ratio -LR- o "multiplicadores de chance", son indicadores que expresan el valor de un determinado método para aumentar o disminuir la probabilidad de un diagnóstico, cuando están presentes o ausentes. Son tanto más útiles mientras más se alejan de la unidad (es decir, de 1) ya sea incrementando como disminuyendo su valor. Así, un LR+ de 5 o mayor, y un LR- de 0.2 o menor son, en la práctica, indicadores de que el método analizado es muy bueno. Y un LR+ de 10 o mayor, al igual que un LR- de 0.1 o menor serían indicadores de que la prueba analizada es excelente para el fin que se la propone. Sin embargo, es pertinente aclarar que son multiplicadores de chance, como lo indica su traducción, lo cual significa que no pueden aplicarse directamente a la probabilidad de algo. En lenguaje simple podemos decir que si la probabilidad de que un sujeto padezca una determinada patología es del 10%;*