



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° 24 - Octubre 2011

Literatura Científica Seleccionada en Medicina Interna

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

### Índice:



#### Puesta al día

- La comunidad médica habla de "Aristóteles" – Apixaban en Fibrilación Auricular
- Conceptos en EPOC: revisamos rastreo, diagnóstico y tratamiento
- Perlas Clínicas de Anticoagulación y Trombosis



#### Revista de Revistas

- Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study.
- Coffee Consumption and Prostate Cancer Risk and Progression in the Health Professionals Follow-up Study



#### Análisis racional

- ¿Tiene este paciente una colecistitis aguda?

© 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)



## Puesta al día

Coordinación: [Dr. Javier Montero](#)

### La comunidad médica habla de “Aristóteles” – Apixaban en Fibrilación Auricular

New England Journal of Medicine – 28 de Agosto de 2011.

Dr. Javier Montero\*

\* Coordinador General de la Sección *Literatura Científica Seleccionada*. Departamento de Medicina Interna. Hospital Povisa, Vigo, España.

ARISTOTLE, nombre anglosajón del filósofo griego Aristóteles, fueron las siglas adoptadas para hacer referencia al estudio *Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation* cuyos resultados han centrado la atención del reciente congreso de la Sociedad Europea de Cardiología de agosto. El estudio ARISTOTLE es el tercer trabajo que busca un fármaco alternativo, en este caso el inhibidor directo del factor Xa, Apixabán (Ax), a los antagonistas de la vitamina K clásicos para prevenir el ictus y embolismo sistémico asociado a la fibrilación auricular no valvular (FANV).

- El estudio de Granger y colaboradores es un ensayo multicéntrico (39 países), randomizado y doble ciego, que aleatorizó a 18.201 pacientes con diagnóstico de FANV más, al menos, un factor de riesgo para ictus (mayor de 75 años, antecedente de hipertensión arterial, ictus, AIT o embolismo previo, episodio de insuficiencia cardíaca descompensada en los últimos 3 meses, insuficiencia cardíaca sistólica –FEVI <40%–, diabetes tipo 2) a recibir warfarina (Wf) (dosis ajustada según INR) o Ax (5 mg/12 horas). Los objetivos primarios “de eficacia” fueron el desarrollo de ictus (isquémico, hemorrágico e indeterminado) y embolia sistémica, y objetivos primarios “de seguridad” fue hemorragia mayor. Objetivos secundarios fueron muerte por cualquier causa y hemorragia menor.
- Los resultados fueron claramente favorables al grupo Ax: el evento primario de eficacia (ictus y embolia periférica), por año fue 1,27% para Ax y 1,6% para Wf (HR 0,79, IC95% 0,66-0,95; p=0,01), y la tasa de sangrado mayor por año fue de 2,13% vs. 3,09% para Wf (HR 0,69; IC95% 0,60-0,80; p <0,001). A su vez, la muerte por cualquier causa fue del 3,52% vs. 3,94% para Wf (p=0,047). Por último, la tasa anual de ictus hemorrágicos fue

menor en el grupo Ax (0,24% vs. 0,47%; HR 0,51, IC95% 0,35-0,75; p<0,001), aunque no hubo diferencias significativas para los ictus isquémicos.

- En términos absolutos, el estudio diseñado inicialmente para demostrar “no inferioridad” terminó no solo logrando el objetivo, sino demostrando superioridad sobre Wf para reducir el riesgo de ictus en un 21% (por reducción de los ictus hemorrágicos; p=0,01) y el riesgo de sangrado mayor en un 31% (p<0,001). A su vez, en el grupo Ax la mortalidad global fue menor (11%; p 0,047). Por cada 1.000 pacientes tratados durante 1,8 años Ax, comparando con Wf, se previnieron 6 ictus (4 hemorrágicos), 15 sangrados mayores y 8 muertes.

El “fármaco ideal” es aquel que logra el objetivo terapéutico deseado sin producir efectos indeseables. Este principio es muy difícil de reproducir cuando el mecanismo involucrado es la hemostasia porque cuanto más acción anticoagulante se logra, mayores son las posibilidades de sangrado. En el caso de la FANV, el “anticoagulante ideal” sería aquel que evitara la formación de coágulos en la aurícula fibrilada con el mínimo riesgo de sangrado. En lo respectivo a “eficacia” (prevención de embolias), en ARISTOTLE no hubo diferencias estadísticamente significativas entre Ax y Wf en la ocurrencia de ictus isquémicos (el objetivo de la anticoagulación para la FANV), por lo que podríamos decir que “el Ax fue no inferior a Wf”. Donde sí hubo claras diferencias fue en cuanto a “seguridad”: los pacientes que recibieron Ax presentaron menos sangrados mayores, incluido cerebrales, y menores que los del grupo Wf.

Este trabajo obtuvo resultados similares a los estudios RE-LY con dabigatrán y ROCKET-AF con ribaroxaban, que demuestran similar eficacia preventiva cardioembólica que la Wf (incluso algo mayor aunque no significativa) y menor riesgo de hemorragia. A diferencia de éstos, el ARISTOTLE fue el único que demostró reducción de la mortalidad (aunque no se especifican las causas de muerte).

Durante 60 años, la única opción para este escenario clínico fueron los dicumarínicos. Ahora disponemos de tres fármacos nuevos, al menos igual de eficaces, más seguros, con menos interacciones y que no requieren controles de rango terapéutico (si bien en Argentina solo disponemos actualmente de dos, dabigatrán [Pradaxa®] y rivaroxabán [Xarelto®]).

Debido a que la FANV es una arritmia que, una vez presente, suele persistir toda la vida, cuando existe indicación de anticoagulación oral (AcO), el tratamiento

© 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)

es también “*para toda la vida*”, lo que convierte al costo económico en la arista importante a valorar. Para que se hagan una idea, cuando comentamos el estudio ROCKET-AF en “*Misceláneas Cardiológicas del 2.010 para Especialistas en Clínica Médica*” (17ª edición de Literatura Científica Seleccionada; diciembre, 2.010), analizamos los costos de rivaroxabán y acenocumarol y la diferencia de precio mensual era abismal: el primero era, al menos, 100 veces más caro que el segundo. La pregunta es ¿qué sanidad pública o sistema de obras sociales puede afrontar estos costos hoy en día? Probablemente muy pocas. Creo sinceramente que hasta que el importe de estos fármacos sea más accesible (lo que ocurrirá de aquí a 5, 7 o 10 años) seguramente tendremos que seguir “tirando” de los viejos dicumarínicos para prevenir las embolias en los pacientes que requieren anticoagulación prolongada, como aquellos con FANV.

Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011. DOI: 10.1056/NEJMoa1107039.

## Conceptos en EPOC: revisamos rastreo, diagnóstico y tratamiento

Annals of Internal Medicine – 5 de Abril de 2011.

Dr. Javier Montero\*

\* Coordinador General de la Sección *Literatura Científica Seleccionada*. Departamento de Medicina Interna. Hospital Povisa, Vigo, España.

La sección “*In the Clinic*” de la revista bimensual *Annals of Internal Medicine* propone una forma muy didáctica de realizar revisiones: a partir de preguntas prácticas de los tópicos más importantes de la enfermedad, desarrolla las respuestas basadas en la evidencia disponible y recomendaciones de las entidades más respetadas sobre el tema en cuestión.

Hace unos meses el tema desarrollado fue la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), una enfermedad tratable, prevenible y parcialmente reversible caracterizada por una obstrucción progresiva al flujo aéreo documentado por espirometría. Esta patología es la expresión de una respuesta inflamatoria anormal del pulmón a diferentes partículas irritantes y gases. Dejamos los conceptos fundamentales sobre rastreo o *screening*, diagnóstico y manejo terapéutico de esta enfermedad.

- El 80 a 90% de los pacientes con EPOC tienen el antecedente de tabaquismo y se estima que el 15% van a desarrollar EPOC. Si bien se cree que este valor puede ser menor

al real, el *screening* en pacientes asintomáticos no está recomendado por la U.S. Preventive Services Task Force ni por las directrices de la GOLD (*Global Initiative for Obstructive Lung Disease*), principalmente por cuestiones de costo/beneficio: se ha demostrado que la mayoría de los pacientes fumadores asintomáticos que tienen un índice de Tiffenau <0,7 por espirometría vuelven a fumar a pesar de ser informados de estar desarrollando una EPOC y de las recomendaciones. La mayoría de las entidades sanitarias acuerdan que **el *screening* de la EPOC solo está justificado en pacientes con síntomas compatibles: tos crónica y producción de esputo, disnea o disminución de la tolerancia al ejercicio.**

- **La espirometría es esencial para el diagnóstico y para determinar la severidad de la EPOC.** Una relación VEF<sub>1</sub>/CFV (índice de Tiffenau) de 0,7 o menor post-broncodilatadores hace el diagnóstico de EPOC. Será el porcentaje de VEF<sub>1</sub> en relación a lo esperado el que permita clasificarla en Leve (>80%), Moderada (80-50%), Severa (50-30%), y Muy Severa (<30%).
- **La espirometría también es útil para calcular el índice BODE**, parámetro que puntúa índice de masa corpora, VEF<sub>1</sub>, severidad de la disnea y la tolerancia al ejercicio, útil para evaluar el pronóstico a largo plazo (por cada 1 punto de aumento en el índice BODE, el riesgo de muerte por insuficiencia respiratoria es de 1,62 y de muerte global de 1,34).
- **No es necesario realizar otros estudios una vez realizado el diagnóstico de EPOC por la clínica y espirometría.** Sin embargo, una radiografía o TAC de tórax puede ser útil para evaluar el parénquima pulmonar, y un ecocardiograma puede indicar la posibilidad de cor pulmonale e hipertensión pulmonar. Por último, un test del ejercicio puede ser útil para diferenciar si la sintomatología es cardíaca o pulmonar.
- Considerar la **solicitud de  $\alpha_1$ -antitripsina** cuando se diagnostica EPOC en un paciente menor de 50 años, ante la ausencia de exposición al tabaco u otros gases, antecedentes familiares de enfisema, déficit de  $\alpha_1$ -antitripsina, bronquiectasias, enfermedad hepática o pancreatitis.
- En determinados escenarios clínicos, deben tenerse en cuenta **otras causas de obstrucción al flujo aéreo** incluido asma, bronquiectasias, fibrosis quística, obstrucción alta de la vía aérea (tumores, estenosis traqueal, disfunción de las cuerdas vocales). Otras menos frecuentes enfermedades intersticiales, bronquiolitis, hipertensión pulmonar, cifoescoliosis, causas cardíacas.
- **La diferenciación entre Asma y EPOC es clínica.** Los primeros desarrollan síntomas siendo más jóvenes, son menos frecuentemente fumadores, experimentan

- síntomas intermitentes y presentan mayor variabilidad de la obstrucción diaria (determinado por el pico de flujo espiratorio). Los pacientes con EPOC suelen ser mayores, con antecedentes de tabaquismo prolongado, la disnea es más persistente, suelen tener tos productiva y en general tienen una respuesta clónica parcial al tratamiento inhalatorio con broncodilatadores y corticoides).
- **Debemos inducir al abandono del hábito tabáquico y enrolar a los pacientes en un programa de deshabitación** (cambios conductuales, opciones farmacológicas – preparados de nicotina, bupropion o vareniclina–). El abandono del hábito reduce la velocidad de declinación de la función pulmonar y la mortalidad de forma significativa.
  - El **tratamiento global de la EPOC** incluye la estrategias para abandonar el hábito tabáquico, medicación inhalada, rehabilitación pulmonar y oxígeno a largo plazo (OLP) para pacientes hipoxémicos. Solo el primero y el último abordaje han demostrado reducir la mortalidad.
  - En base a los estudios disponibles, la *American College of Physicians* recomienda **iniciar el tratamiento inhalatorio cuando existen síntomas y el VEF<sub>1</sub> es < 60%**, si bien los síntomas pueden no correlacionarse con la severidad de la EPOC y la disnea puede mejorar con el tratamiento a cualquier nivel de VEF<sub>1</sub>.
  - **Los broncodilatadores (BDs) de acción prolongada ofrecen alivio sintomático en la EPOC. No hay evidencia suficiente para indicar el inicio de un BD sobre otro.** Estos fármacos son el primer escalón terapéutico en la EPOC y la elección del BD debe basarse en la preferencia del paciente, costo y efectos adversos.
    - La **monoterapia con BD de acción prolongada**, esto es, agonistas-β<sub>2</sub> de larga acción (ABLA) (salmeterol, formoterol) o anticolinérgicos de larga acción (ACLA) (tiotropio), reducen significativamente la frecuencia de exacerbaciones y mejoran la sintomatología respiratoria, pero no reducen hospitalizaciones ni mortalidad.
    - La **combinación de BDs de acción larga** (ABLA y ACLA) puede utilizarse ante la persistencia de los síntomas con la monoterapia, sin embargo poca evidencia soporta la terapia combinada de BDs.
    - Los **BD de acción corta** (salbutamol, bromuro de ipatropio) son preferidos para los síntomas intermitentes o para el rescate en las exacerbaciones, aunque en EPOC Leve pueden ser útiles como tratamiento inicial.
  - Los **corticoides inhalados** (CI) deben añadirse en pacientes con EPOC moderado o severo (habitualmente cuando el VEF<sub>1</sub> < 50%) ante la persistencia de síntomas recibiendo BD de acción prolongada. Los **corticoides orales** solo tienen lugar en las exacerbaciones.
    - Solo un estudio retrospectivo demostró que la **triple terapia inhalatoria** (ABLA-ACLA-CI) reduce exacerbaciones y hospitalizaciones cuando se comparó con la combinación ABLA-CI.
    - Las **metilxantinas** tienen un modesto efecto broncodilatador y los efectos adversos, sobre todo náuseas y taquiarritmias, son comunes. Por esto, solo deben utilizarse en pacientes con síntomas refractarios. Se sugiere iniciar teofilina a dosis bajas e ir titulando la dosis para alcanzar unos niveles séricos entre 5 y 14 ug/ml. Si luego de varias semanas no se logró mejoría de los síntomas, deben suspenderse. No deben utilizarse en las exacerbaciones.
    - Las **terapias conductuales** deben instaurarse, o al menos ofrecerse, desde el diagnóstico. Técnicas de relajación, fisioterapia respiratoria, rehabilitación pulmonar mejoran la calidad de vida de estos enfermos.
    - Los criterios para la **indicación de Oxígeno domiciliario** son: 1) PO<sub>2</sub> < 55 mmHg (o saturación < 89% por oximetría de pulso) respirando aire ambiente por 30 minutos o entre 55 y 59 mmHg (saturación entre 88 y 90%) si coexiste cor pulmonale o signos de hipoxia tisular (policitemia); 2) Hipoxemia o desaturación (PO<sub>2</sub> < 55 mmHg o S < 88%) durante el test de la caminata o durante el sueño (hipoxemia nocturna).
    - Las opciones quirúrgicas (cirugía de reducción y el trasplante pulmonar) deben ser evaluadas por el Neumólogo. Pero debemos recordar lo siguiente:
      - La cirugía de reducción volumétrica pulmonar debe plantearse cuando hay: 1) evidencia de enfisema bilateral; 2) capacidad pulmonar total y volumen residual mayor a 150% y 100%, respectivamente; 3) VEF<sub>1</sub> ≤ 45%; 4) PCO<sub>2</sub> no mayor a 60 mmHg y PO<sub>2</sub> no menor de 45 mmHg a aire ambiente.
      - Los candidatos a trasplante pulmonar son aquellos con índice de BODE entre 7 y 10, y al menos uno de los siguientes: 1) antecedente de hospitalización por exacerbación asociado a hipercapnia (PCO<sub>2</sub> > 50 mmHg); 2) hipertensión pulmonar, cor pulmonale o ambos a pesar de la oxigenoterapia; 3) VEF<sub>1</sub> < 20% y una capacidad de difusión de CO > 20% (o enfisema de distribución difusa).
    - Por último, en lo que respecta a las **exacerbaciones** (Ex), refiere que la severidad de la Ex, la graduación de la EPOC, la historia de exacerbaciones previas (cultivos, etc.) y la respuesta a tratamientos previos deben ser tenido en cuenta para guiar la terapia.

Los internistas y médicos generales tenemos la obligación de conocer el manejo adecuado de la EPOC, al mismo tiempo que saber derivar al especialista cuando el caso lo amerite. El comienzo antes de los 40 años, las frecuentes Ex a pesar del tratamiento correcto, progresión rápida del curso clínico, síntomas desproporcionados en relación al VEF<sub>1</sub>, candidatos a recibir oxigenoterapia o tratamiento quirúrgico, o el diagnóstico incierto son situaciones clínicas que requieren la opinión del neumonólogo. Para profundizar aún más en el tema, existen hoy en día varias organizaciones profesionales que repasan las directrices para homogeneizar el manejo de la EPOC: *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* del año 2009, *American Thoracic Society/European Respiratory Society* revisada en el 2005, *Veterans Affairs and Department of Defense* actualizada en 2007, *National Institute of Improvement Clinical Excellence* ultimada en 2010, guía española/latinoamericana del 2009 (Guía SEPAR-ALAT) y el consenso argentino actualizado por última vez en la revista *Medicina Buenos Aires* el año 2003. Esperamos que el repaso haya sido instructivo.

Litner MR. *In the Clinic: Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. *Ann Intern Med*, 2011;154:ITC4-1

## Perlas Clínicas de Anticoagulación y Trombosis

Mayo Clinic Proceedings – Diciembre de 2009 y Agosto de 2011.

Dr. Javier Montero \*

\* Coordinador General de "Literatura Científica Seleccionada". Departamento de Medicina Interna. Hospital Povisa, Vigo, España.

Como alguna vez comentamos, el apartado "Revisión Concisa para Clínicos" de la revista *Mayo Clinic Proceedings* propone dejar enseñanzas a partir de casos clínicos cotidianos mediante una breve discusión y resolución del problema planteado basado en la última bibliografía. Hace un tiempo se publicó una revisión denominada "Perlas Clínicas en Anticoagulación y Trombosis" muy instructiva para los médicos internistas. Transmitimos algunos casos con sus respectivas resoluciones.

1) El primer caso hace referencia a una mujer de 72 años, con antecedente de FANV permanente que recibe Wf para prevenir eventos embólicos, que va a ser sometida a una hemicolectomía izquierda. El dilema

planteado es: *¿cuanto tiempo antes de la cirugía debemos suspender la terapia anticoagulante?*

- En estas situaciones, los pacientes que reciben anticoagulación crónica frecuentemente requieren una estrategia de anticoagulación denominada "terapia en puente"; es decir, antes de la cirugía deben suspender el anticoagulante oral e iniciar heparina de bajo peso [HBPM], o no fraccionada en su defecto, hasta tiempo antes de la cirugía, sobre todo los pacientes con alto riesgo tromboembólico.
- Cuando la terapia en puente es con Wf y HBPM (lo planteado en el caso) la sugerencia es suspender la Wf 5 días previos a la cirugía, e iniciar luego de 24 horas el segundo (es decir, 4 días previos a la cirugía).
- Basado en los estudios de O'Donnell *et al* (*Ann Intern Med*. 2007) y Douketis *et al* (*Haemost*. 2005) y en las recomendaciones de la *American College of Chest Physicians* (ACCP), los autores concluyen que la última dosis de HBPM cuando se utilizan dos dosis diarias (por ejemplo, enoxaparina 1 mg/kg/12 horas o deltaparina 100 IU/kg/12 horas), debe administrarse la mañana antes de la cirugía. Cuando se utilizan monodosis (ejemplo, enoxaparina 1,5 mg/kg/24 horas o deltaparina 200 IU/kg/24 horas), la última dosis del día previo tiene que ser del 50%.

Si quieren más información sobre el tema pueden revisar "*¿Cómo manejar la anticoagulación en el período perioperatorio?*", primer artículo publicado en la Sección "Pase de Sala" coordinada por el Dr. Damián Carlson ([http://www.clinica-unr.org/pases/1/Pases\\_1\\_Anticoagulacion\\_Pag\\_1.htm](http://www.clinica-unr.org/pases/1/Pases_1_Anticoagulacion_Pag_1.htm)).

En nuestro medio utilizamos el acenocumarol (Sintrom®) en lugar de la Wf, fármaco que al tener una vida media más corta, permite suspenderlo 3 días, en lugar de 5 días, antes de la cirugía.

2) El segundo caso hace referencia a una mujer de 59 años que, luego de varias horas de iniciada la anticoagulación con heparina no fraccionada (HNF) endovenosa por un diagnóstico de tromboembolismo pulmonar (TEP), presenta hipotensión arterial e hipoxemia, clara indicación de tratamiento fibrinolítico con alteplase (rt-PA). El disyuntiva expuesta es: *¿continuamos o no con la perfusión de HNF durante la infusión de rt-PA?*

- Actualmente no hay estudios que comparen el riesgo hemorrágico de la administración simultánea de rt-PA y HNF versus la interrupción de la HNF mientras se administra el fibrinolítico, por lo que podríamos decir que ambas estrategias pueden utilizarse.
- En Estados Unidos, los cuerpos regulatorios sanitarios sugieren suspender la HNF mientras se infunde el rt-PA (la dosis es 100 mg en 2 horas). Cuando termina la perfusión del trombolítico se sugiere controlar el KPTT y

reiniciar la HNF, sin el bolo habitual de inicio de 5.000 UI, cuando el mismo es de 80 segundos o menor.

El artículo no comenta cada cuanto debería controlarse el KPTT, pero lo habitual es cada 6-8 horas hasta que se detecta el KPTT  $\leq$  80 seg. Una vez reiniciada la HNF se realizan los controles habituales.

3) El 4º caso problema se trata de una mujer de 60 años a quien se diagnostica una trombosis venosa profunda (TVP) que no puede ser internada para tratamiento por motivos personales. Cuando el médico quiere indicarle HBPM a dosis terapéuticas para luego empezar anticoagulación oral, la paciente refiere que no puede asumir el costo de la HBPM. Ante el inconveniente planteado: *¿existe alguna alternativa terapéutica para este caso?*

- El objetivo de la anticoagulación en la TVP es prevenir la propagación del trombo y prevenir la recurrencia temprana y tardía de la trombosis. Para una anticoagulación rápida, debe iniciarse el tratamiento con heparina. La HNF ha demostrado ser efectiva con dos esquemas distintos: bolo de 5.000 UI seguido de una perfusión de 1.300 UI/hora; y, bolo de 80 UI/kg seguido de 18 UI/Kg/hora (ambos esquemas con controles y ajustes posteriores según KPTT).
- La opción para la "heparinización" ambulatoria son las HBPM que, a diferencia de la HNF, son fármacos bien absorbidos por vía subcutánea (SC), con mayor vida media, alcanzan el objetivo anticoagulante rápidamente (1 hora), y no requieren monitoreo. Esta opción ideal no puede aplicarse al caso.
- La única opción que se plantea es la heparinización ambulatoria con HNF subcutánea. Existen dos estudios que demostraron la eficacia y seguridad de este abordaje terapéutico. El estudio más significativo es el de Kearon *et al* (JAMA 2006) que comparó HNF SC (dosis inicial "bolo" de 333 UI/kg, seguida de 250 UI/Kg/12 hs; sin controles de KPTT) con HBPM y demostró que no existe diferencias en cuanto a seguridad y eficacia.

La solución fue indicar una dosis-bolo de 333 UI/kg de HNF SC seguido de 250 UI/Kg cada 12 horas hasta que pueda ponerse en contacto con el sistema de salud para iniciar anticoagulación oral.

4) El 5º caso hace referencia a la aparición de plaquetopenia al quinto día de iniciar HNF para prevenir TVP, 5.000 UI SC cada 8 horas, en un paciente hospitalizado por insuficiencia cardíaca

descompensada. La incógnita a develar es *¿cual sería la conducta terapéutica adecuada?*

- Inicialmente, la presentación del caso pone en relieve dos puntos importantes: primero, que la plaquetopenia suele ocurrir entre el día 4 y 6 de iniciada la HNF, por lo que en el día 5º de su administración debe solicitarse un hemograma; y segundo, que la dosis profiláctica recomendada es 5.000 UI cada 8 horas, y no cada 12 horas como suele utilizarse.
- La trombocitopenia asociada a heparina (TAH) es mediada por anticuerpos IgG anti-heparina, estado protrombótico que se asocia fuertemente con eventos arteriales y venosos por un aumento concomitante de la trombina. Por esto, la ACCP recomienda suspender la HNF e iniciar inhibidores directos de la trombina (hirudina vía IV, o dabigatrán y ximelagatrán por vía oral) hasta que las plaquetas se normalicen.
- Se sugiere realizar ecografía por compresión rutinaria en MMII en estos casos por la alta frecuencia de trombosis asintomáticas cuya detección prolongaría el tiempo de anticoagulación (3 meses).

Para finalizar, dejamos la última perla propuesta en la revisión referente a una embarazada que presenta un TEP con inestabilidad hemodinámica. Plantea si debe/puede recibir o no fibrinolíticos. El artículo concluye *"debido a que el rt-PA es una molécula grande que no atraviesa la placenta y a la evidencia de ausencia clara de efectos deletéreos del uso de rt-PA en este contexto (si bien los estudios disponibles son muy limitados), la ACCP recomienda su uso en embarazadas con TEP y riesgo vital"*. ¿No estuvo mal el repaso, no? Eso espero...

Merli GJ, Litin SC. *Clinical Pearls in Thrombosis and Anticoagulation*. Mayo Clin Proc. 2009;84(12):1120-1124.



## Revista de revistas

Coordinación: [Dr. Bruno Paradiso](#)

### ***Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study.***

British Medical Journal – 2 de Agosto de 2011

Comentario: Dr Bruno Paradiso - Docente de Clínica Médica, Hospital Centenario. Instructor de Residentes de Clínica Médica, Hospital Carrasco.

El uso de fármacos antidepresivos se ha incrementado a nivel mundial en diferentes etapas de la vida y el surgimiento de nuevos fármacos, en teoría con perfiles de tolerancia más aceptables, ha generado que muchos pacientes son tratados por los médicos de atención primaria. Los interrogantes básicos en relación a estos fármacos son eficacia relativa entre los diferentes grupos de fármacos e impacto real, no solo teórico de los potenciales efectos adversos sobre los pacientes. La mayoría de los grandes estudios no incluyen a pacientes ancianos (mayores de 65 años) donde son más frecuentes la comorbilidades que pueden condicionar el uso de determinados agentes.

La elección del tipo de fármaco se basa en el perfil de efectos adversos, preferencia del paciente, etc. Un estudio que compara la eficacia de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) con los antidepresivos tricíclicos en adultos mayores no demostró diferencias en cuanto a eficacia pero si respecto a la interrupción del tratamiento por efectos adversos con el uso de tricíclicos. Si bien las guías recomiendan los ISRS por sobre los antidepresivos tricíclicos, poco se sabe respecto frecuencia comparativa de efectos adversos específicos entre ambos, especialmente en ancianos.

El presente estudio observacional, realizado en Reino Unido incluyó 60.746 pacientes con diagnóstico de depresión, extraídos de una gran base de datos poblacional con edades comprendidas entre 65 y 100 años, diagnosticados entre enero de 1996 y diciembre de 2007 y seguidos hasta diciembre de 2008. Se excluyeron entre otros los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia, trastorno bipolar, etc. El objetivo del estudio fue evaluar efectos adversos del tratamiento con fármacos antidepresivos en pacientes mayores así como el efecto de la duración, dosis empleada y la comparación entre diferentes clases de ellos. Los puntos finales evaluados fueron mortalidad por cualquier causa y varios efectos adversos entre ellos ictus, infarto de miocardio, convulsiones, hemorragia gastrointestinal, hiponatremia, caídas y fracturas, etc; se evaluó a su vez el riesgo comparativo ajustado a posibles factores de confusión.

El uso de antidepresivos se asoció a mayor riesgo de presentar efectos adversos y lo realmente curioso de los resultados, fue que aquellos tratados con ISRS presentaron mayor riesgo de presentarlos cuando se comparó con los que recibían antidepresivos tricíclicos para cada una de las variables evaluadas. Por otro

lado, entre los ISRS, algunos se asociaron a riesgo mayor de determinados efectos.

Entre las limitaciones del estudio, además de ser observacional, cabe mencionar algunos factores de confusión que pueden estar incidiendo en los resultados y que no hayan podido ser identificados correctamente, entre ellos las características de los pacientes que determinan la elección de determinado fármaco.

Como conclusión personal, más allá de estos resultados que deben ser confirmados por estudios adicionales de diseño apropiado, concidero que se debería identificar el riesgo particular de cada paciente a la hora de elegir el fármaco antidepresivo, para intentar reducir los efectos adversos de los medicamentos optando por el de mejor perfil y brindando una adecuada información respecto a los posibles efectos secundarios. Con respecto a los antidepresivos tricíclicos debe tenerse en cuenta que dosis bajas que se asocian a menos efectos colaterales han demostrado ser igualmente eficaces en el tratamiento de la depresión, hecho observado también en el presente estudio. Otro factor a tener en cuenta en nuestro medio es el costo de los diferentes fármacos lo cual condiciona la continuidad de los tratamientos.

*Coupland C, Dhiman P, Morriss R, Arthur A, Barton G, Hippisley-Cox J. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study. BMJ. 2011;343:d4551. doi: 10.1136/bmj.d4551.*

### ***Coffee Consumption and Prostate Cancer Risk and Progression in the Health Professionals Follow-up Study.***

Journal of the National Cancer Institute – 8 de Junio de 2011.

Comentario: Dr Bruno Paradiso- Docente de la Cátedra de Clínica Médica, Hospital Centenario; Tutor de Residentes de la Carrera de Clínica Médica, Hospital Carrasco de Rosario.

Este curioso estudio se diseñó para ver si existe alguna relación entre el consumo de café y el cáncer de próstata avanzado. No se trata de una mera arbitrariedad sino que algunas propiedades teóricamente beneficiosas del café vienen siendo estudiadas. Es así como como hay estudios que han demostrado un efecto protector del café en el desarrollo de diabetes mellitus tipo II, lo cual tendría una explicación biológica que excede a este comentario. En relación a su relación con el cáncer de próstata no avanzado, hay varios estudios que han dado resultados contradictorios, pero la mayoría adolece de críticas bien fundadas.

Este trabajo prospectivo que incluye profesionales de la salud, incluyó más de 47.900 hombres en edades comprendidas entre 40 y 75 años que fueron luego seguidos durante 20 años. Los datos se obtuvieron por cuestionarios que incluían un amplio rango de consumo de café, además de otros datos en relación a ingesta de alimentos. Durante el seguimiento se repetía el cuestionario cada 4 años. Los datos se analizaron ajustando ciertos factores de riesgo y las edades.

La conclusión es que existió una fuerte correlación negativa entre cáncer de próstata avanzado y el consumo de café y esta relación fue mayor para los que más café consumían. Dicho de otro modo el café sería un factor protector no para el desarrollo de cáncer de próstata sino para su progresión. Esto tiene una explicación biológica basada en propiedades del café en relación a niveles de hormonas sexuales y

propiedades antioxidantes entre otras y no relacionado al contenido de cafeína.

En el estudio se desarrollan algunas explicaciones interesantes respecto a las causas de este hallazgo y las limitaciones que plantea en cuanto a las recomendaciones del consumo de café, a la cual adhiero, entre ellas la falta de análisis respecto del impacto que podría tener el consumo excesivo de café, sobre otros aspectos de la salud así como la dosis óptima. En este sentido deberían realizarse estudios futuros que confirmen estos resultados.

*Wilson KM, Kasperzyk JL, Rider JR, Kenfield S, van Dam RM, Stampfer MJ, Giovannucci E, Mucci LA. Coffee consumption and prostate cancer risk and progression in the Health Professionals Follow-up Study. J Natl Cancer Inst. 2011;103(11): 876-84.*



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

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

### ¿Tiene este paciente una colecistitis aguda?

*Trowbridge RL, Rutkowski NK, Shojanian KG. Does this patient have acute cholecystitis? JAMA. 2003 Jan 1;289(1):80-6.*

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

De modo simple podríamos definir a la colecistitis como una "inflamación de la vesícula", si bien constituye un síndrome que abarca desde la colelitiasis sintomática, con ataques agudos de dolor (cólico biliar) que se resuelven en horas, hasta cuadros donde los cólicos biliares se sostienen en el tiempo, siendo acompañado de fiebre y signos marcados de inflamación o colestasis al laboratorio. La inflamación de la vesícula sin la existencia de cálculos es posible y típicamente ocurre en pacientes críticos, por lo cual se comprende que suele asociarse a mayor morbimortalidad.

La colecistitis aguda representa el 3-9% de los ingresos hospitalarios por dolor abdominal. Si bien la mayor parte de los dolores abdominales en hemiabdomen superior obedecerán a causas benignas, como dispepsia o gastroenteritis, la posibilidad de este diagnóstico obliga a un examen minucioso.

Algunos autores han planteado que el término "cólico biliar" es erróneo debido a que la obstrucción biliar produce un dolor sostenido y no de tipo paroxístico. Además, se ha señalado que los pacientes experimentan dolor en la región epigástrica tan frecuentemente como a nivel de hipocondrio derecho, hecho que debe ser tenido en cuenta a la hora de interrogar a los pacientes. Asimismo el antecedente de intolerancia a alimentos ricos en grasa también suele ponernos sobre la pista de un problema vesicular.

Los dos signos semiológicos más relacionados con alteraciones de la vesícula son el de Murphy y el de Courvoisier. El último consiste en palpar una vesícula aumentada de tamaño, no dolorosa, en un paciente con ictericia. Courvoisier observó que la dilatación de este órgano ocurría más frecuentemente cuando la obstrucción tenía como causa una neoplasia, en lugar de etiologías benignas. Si bien esto es real, no debe ser tomado como regla, en tanto que este signo puede estar presente en otras circunstancias. Por su parte, el signo de Murphy se obtiene palpando con los pulgares debajo del reborde costal derecho, en su unión con el borde externo del músculo recto anterior. Se solicita al sujeto que realice una inspiración profunda, y el signo se considera positivo cuando despierta dolor e interrumpe la respiración.

Otro dato semiológico "clásico" pero menos difundido de colecistitis es el Signo de Boas. Originalmente se describió como la presencia de hiperestesia en la región posterior, desde unos pocos centímetros a la derecha y por fuera de las vértebras dorsales 10ª a 12ª y hasta la línea axilar posterior homolateral. Fuentes recientes han descrito a este signo como el hallazgo de hiperestesia al mínimo contacto, en el cuadrante superior derecho o en la zona infraescapular. Un estudio comunicó que 7% de los pacientes que iban a someterse a colecistectomía presentaron hiperestesias en las regiones antes descritas, pero ninguno exhibió un signo de Boas positivo en su forma clásica. Ningún otro estudio hallado por los autores analizó el valor de este signo en ninguna de sus dos variedades.

De acuerdo a los trabajos analizados, ningún hallazgo clínico ni de laboratorio tiene el suficiente valor para descartar por sí mismo la posibilidad de que el paciente padezca una colecistitis. Una posible excepción es el dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen; si bien la ausencia de este hallazgo tendría un LR 0.4, el intervalo de confianza (IC) calculado abarca a la unidad, relativizando por tanto su utilidad (1). Debe recordarse también que los ancianos son

particularmente propensos a presentarse con cuadros sin un claro dolor o disconfort en dicha localización.

De modo similar, ningún signo, síntoma ni hallazgo de laboratorio tuvo un LR+ de suficiente valor para realizar el diagnóstico de colecistitis aisladamente. De hecho, el único hallazgo cuyo LR calculado fue superior a 2 fue el signo de Murphy, aunque su intervalo de confianza calculado en esta revisión incluyó la unidad lo cual disminuye claramente su valor (LR+ 2.8 IC95% 0.8-8.6 y LR- 0.5 IC95% 0.2-1). Pese a ello, los autores aclaran que dicho signo es plausible de ser afectado por sesgos en su verificación y postulan que su verdadero valor podría ser superior al encontrado.

Un problema a la hora de calcular el valor de los distintos hallazgos es que los sujetos con sintomatología típica suelen ser sometidos a nuevos estudios antes de ser intervenido quirúrgicamente, no ocurriendo lo mismo con aquellos de presentación atípica, los cuales frecuentemente son excluidos de los estudios. Esto genera una potencial sobreestimación de la sensibilidad y subestimación de la especificidad de los parámetros estudiados. Otro sesgo potencial lo constituye la elevada proporción de sujetos con colecistitis en los trabajos, lo cual supera ampliamente a la real incidencia de la patología.

Los parámetros clínicos analizados por la mayoría de los trabajos, y sugestivos de colecistitis fueron: anorexia, náuseas, vómitos, fiebre, signo de Murphy, defensa o rigidez abdominal, presencia de descompresión y dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen. En cuanto al laboratorio, la elevación de las transaminasas, la fosfatasa alcalina, la bilirrubina y la leucocitosis fueron los parámetros más uniformemente evaluados.

Ante el relativamente escaso valor de las maniobras y determinaciones analíticas, algunos trabajos estudiaron la utilidad de combinar estos hallazgos. Los más estudiados fueron la combinación de fiebre y leucocitosis, no mejorando la sensibilidad ni especificidad de las mismas, lo que sugiere que estos dos test no funcionan como pruebas independientes, por lo cual no varía sustancialmente su valor al combinarse.

Respecto a las imágenes, la ecografía es el método más empleado ante la sospecha de colecistitis; meta-análisis han establecido una sensibilidad y especificidad aproximadas para el método del 88%, y 80% respectivamente. Para detectar litiasis vesicular, la sensibilidad del método fue comparable pero con una especificidad considerablemente mayor (cerca del 99%). Por su parte, la tomografía tiene un menor rédito diagnóstico para la exploración de la vía biliar.

Cuando se analizó la concordancia entre el diagnóstico clínico preoperatorio de colecistitis y la confirmación al realizarse la laparotomía, hubo una elevada correlación. Así es lícito pensar que la probabilidad post-test generada en base a la clínica y a los métodos complementarios es alta, planteando los autores de esta revisión que superaría el 60%. Ello significa que, si bien aisladamente ningún hallazgo fue de valor, la ponderación global de los mismos aunado al juicio clínico y la experiencia son de utilidad. Sería interesante contar con estudios que analicen las combinaciones de los hallazgos al examen físico y de laboratorio con el objetivo de jerarquizar aquellos con mayor rédito diagnóstico.

#### Puntos importantes

1. No existe ningún hallazgo clínico ni de laboratorio que aisladamente prediga o descarte la posibilidad de una colecistitis.
2. Si bien no se ha podido calcular los LR pertinentes ante las combinaciones de hallazgos, este proceso permitiría arribar a una adecuada probabilidad post-test que justifique la realización de métodos de imágenes y/o una intervención quirúrgica.
3. Ante una sospecha fundada de colecistitis, la ecografía es el método complementario de elección.

#### Comentario

El dolor abdominal es un motivo de consulta harto frecuente, tanto a nivel ambulatorio como en servicios de guardia, invistiendo generalmente un desafío diagnóstico para el médico tratante (2,3). Habitualmente es necesario diferenciar inicialmente si la resolución del cuadro requerirá de una intervención quirúrgica, sin olvidar que en ocasiones el dolor abdominal puede ser referido, como sería el caso de cetoacidosis diabética, porfiria, neumonía e incluso infarto agudo de miocardio. Así es crucial evaluar inicialmente la estabilidad hemodinámica del sujeto, descartando causas graves que puedan poner en riesgo inminente la vida del paciente. Tanto la edad como el sexo son datos de valor a la hora de orientar las posibles etiologías del cuadro (2-4).

Una práctica no estudiada en los trabajos analizados pero que merece consideración a la hora de evaluar pacientes con dolor abdominal, es la observación del cuadro durante un tiempo prudencial, antes de establecer un diagnóstico respecto del mismo. Es conveniente resistir la tentación de intentar definir todos los cuadros de forma inmediata. Frecuentemente el paso de algunas horas es el mejor elemento para arribar al diagnóstico correcto de un paciente, siempre que las condiciones clínicas del mismo lo permitan.

La colecistitis es un diagnóstico frecuentemente sopesado entre pacientes con dolor abdominal en hemiabdomen superior (5-6), si bien su incidencia suele ser menor a la de otras patologías, como la dispepsia, gastritis y apendicitis. Su frecuencia varía dependiendo de cuan seleccionados se encuentren los pacientes de cada serie, aunque habitualmente representan no más del 10% de todos los dolores abdominales. Algunos trabajos posteriores a esta revisión (7-9) intentaron desarrollar reglas que ayuden a predecir la factibilidad de este diagnóstico. Si bien los distintos autores analizaron diferentes variables como predictores de colecistitis, la leucocitosis, el signo de Murphy, la taquicardia, una edad mayor a 45 años, el sexo femenino y elevación de la bilirrubina total, las transaminasas y la fosfatasa alcalina alcanzaron valor en los estudios antes mencionados. En un trabajo el sexo masculino fue predictor de necesidad de colecistectomía de urgencia(8).

Sí hubo uniformidad respecto del valor preponderante de la ecografía como método complementario (5,7-10), la cual permitiría una elevada certeza en el diagnóstico clínico de colecistitis. Otra ventaja de la ecografía sería su rapidez y accesibilidad, habiéndose encontrado que médicos no especialistas en diagnóstico por imágenes,

pero con adecuado entrenamiento, podrían lograr una adecuada concordancia respecto a los diagnósticos efectuados por especialistas (10).

Debido a lo frecuente de las consultas por dolor abdominal y a la elevada prevalencia de litiasis vesiculares incluso asintomáticas, pese a las ventajas que posee la ecografía como método complementario resulta imperioso evaluar críticamente cada caso antes de prescribir un estudio por imágenes. Una anamnesis minuciosa y un adecuado examen físico, sumados a la interpretación juiciosa y mensurada de determinaciones de laboratorio permitirán discernir con aceptable seguridad qué pacientes requerirán de estudios por imágenes. El análisis y la reevaluación del razonamiento clínico empleado una vez obtenidos los resultados de los nuevos estudios o procedimientos efectuados serán los elementos que permitirán perfeccionar nuestra práctica cotidiana.

#### Referencias

- 1) 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)
- 2) Montero J. Dolor Abdominal. En: Parodi R. Chiganer G. Sosa J. Greca A. Guardia Médica: enfoque práctico de urgencias y emergencias. Editorial Corpus. Rosario 2008.
- 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) Cartwright SL, Knudson MP. Evaluation of acute abdominal pain in adults. Am Fam Physician. 2008 Apr 1;77(7):971-8.
- 6) Musana K, Yale SH. John Benjamin Murphy (1857 - 1916). Clin Med Res. 2005 May;3(2):110-2.
- 7) Mills LD, Mills T, Foster B. Association of clinical and laboratory variables with ultrasound findings in right upper quadrant abdominal pain. South Med J. 2005 Feb;98(2):155-61.
- 8) Yacoub WN, Petrosyan M, Sehgal I, Ma Y, Chandrasoma P, Mason RJ. Prediction of patients with acute cholecystitis requiring emergent cholecystectomy: a simple score. Gastroenterol Res Pract. 2010;2010:901739.
- 9) Navarro Fernández JA, Tárraga López PJ, Rodríguez Montes JA, López Cara MA. Validity of tests performed to diagnose acute abdominal pain in patients admitted at an emergency department. Rev Esp Enferm Dig. 2009 Sep;101(9):610-8.
- 10) Scruggs W, Fox JC, Potts B, Zlidenny A, McDonough J, Anderson CL, Larson J, Barajas G, Langdorf MI. Accuracy of ED Bedside Ultrasound for Identification of gallstones: retrospective analysis of 575 studies. West J Emerg Med. 2008 Jan;9(1):1-5.

*Nota: 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%, 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%.*