

Ronda clínica y epidemiológica: club de revistas

José Alejandro Galeano-Toro¹, Camilo Andrés Restrepo-Álvarez¹,
César Caraballo-Cordovez², Carolina Hincapié-Osorno³

RESUMEN

En esta edición de la Ronda Clínica y Epidemiológica traemos cuatro artículos que consideramos pertinentes para la práctica médica. El grupo de estudio TRUST realiza uno de los estudios aleatorizados más grandes reportados en la literatura para determinar el beneficio clínico que tiene el tratamiento del hipotiroidismo subclínico en pacientes mayores de 65 años. Por otro lado, Shah S. *et al.*, recogen en una revisión sistemática cuáles son los hallazgos en la anamnesis y el examen físico que permiten identificar con mayor exactitud la neumonía en menores de 5 años. Adicionalmente, el grupo WOMAN estudia mediante un ensayo clínico aleatorizado el impacto del ácido tranexámico en la mortalidad o la necesidad de histerec-tomía dentro del protocolo de manejo de un código rojo posparto. Finalmente, Moran *et al.*, evalúan a través de un ensayo clínico el efecto de la terapia combinada de cefalexina más trimpetoprim-sulfametoxazol, comparada con la cefalexina sola, en la curación de la celulitis no complicada.

PALABRAS CLAVE

Anciano; Anamnesis; Ácido Tranexámico; Cefalexina; Celulitis; Diagnóstico; Ensayo Clínico; Examen Físico; Hemorragia Posparto; Hipotiroidismo; Histerectomía; Mortalidad; Neumonía; Preescolar; Signos y Síntomas; Terapia Combinada; Tiroxina

¹ Estudiante, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

² Médico y cirujano, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

³ Médica y cirujana, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Correspondencia: José Alejandro Galeano Toro, jalejandro.galeano@hotmail.com

Recibido: septiembre 20 de 2017

Aceptado: septiembre 21 de 2017

Cómo citar: Galeano-Toro JA, Restrepo-Álvarez CA, Caraballo-Cordovez C, Hincapié-Osorno C. Ronda clínica y epidemiológica: club de revistas. Iatreia. 2018 Ene-Mar;31(1):108-116. DOI 10.17533/udea.iatreia.v31n1a12.

SUMMARY

Clinical and epidemiological round: journal club

In this edition of the clinical and epidemiological round, we bring four relevant articles for clinical practice. The TRUST study group make one of the biggest randomized clinical trials ever reported to determine the clinical benefit of treating subclinical hypothyroidism in patients older than 65 years. On the other hand, Shah S et al gather in a systematic review which are the findings in the anamnesis and physical examination that allow to identify with more accuracy pneumonia in children younger than 5 years. Additionally, the WOMAN group determined through a randomized clinical trial the impact of tranexamic acid within the red code protocol on mortality or need of hysterectomy at the end of the puerperium. Finally, Moran et al assess through a randomized clinical trial the effect of the combined therapy of cephalexin plus trimetoprim-sulfamethoxazol versus cephalexin alone in the clinical resolution of non-complicated cellulitis.

KEY WORDS

Aged; Diagnosis; Cephalexine; Cellulitis; Clinical Trial; Combined Modality Therapy; Hypothyroidism; Hysterectomy; Medical Records; Physical Examination; Pneumonia; Preschool Child; Signs and Symptoms; Postpartum Hemorrhage; Thyroxine; Tranexamic Acid; Mortality; Trimethoprim, Sulfamethoxazol Drug Combination

¿TRATAR O NO TRATAR A ADULTOS MAYORES CON HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO?

The TRUST study group. Thyroid Hormone Therapy for Older Adults with Subclinical Hypothyroidism. *N Engl J Med.* 2017;376:2534-44.

Pregunta: ¿el tratamiento del hipotiroidismo subclínico en pacientes mayores de 65 años tiene algún beneficio clínico?

Diseño: ensayo clínico aleatorizado multicéntrico.

Lugar: Reino Unido, Irlanda, Países Bajos y Suiza.

Pacientes: adultos \geq 65 años con valores de TSH persistentemente elevados (entre 4,6 y 19,9 mU/L en 2

ocasiones con un intervalo entre 3 meses y 3 años entre mediciones) con T4 libre en el rango de referencia. Se excluyeron pacientes que estuvieran en tratamiento con levotiroxina, medicamentos antitiroideos, amiodarona o litio; que tuvieran antecedente de cirugía de tiroides o ablación con yodo en los últimos 12 meses; demencia; antecedente de síndrome coronario agudo o de hospitalización por enfermedad mayor o cirugía electiva en las últimas 4 semanas o que tuvieran una enfermedad terminal.

Intervención: administración diaria de 50 mcg de levotiroxina o placebo antes del desayuno por 6 a 8 semanas. Luego se hacía un ajuste según la TSH alcanzada, titulando la dosis en 25 mcg según correspondiera hasta un máximo de 150 mcg para alcanzar una TSH entre 0,4 y 4,59 mUI.

Periodo de seguimiento: entre 1 y 2 años.

Desenlace principal: cambios en los dominios "síntomas de hipotiroidismo" y "fatiga" del cuestionario de calidad de vida relacionado con la tiroides (*thyroid related quality of life questionnaire*, ThyPRO).

Desenlaces secundarios: cambios en la calidad de vida relacionada con la salud general medida con el cuestionario autoreportado de 5 dimensiones (EQ-5D); cambios en la calidad de vida relacionada con la tiroides medida con el ThyPRO-39 (una versión corta del ThyPRO); cambios en la actividad diaria medida con la escala de Barthel; función cognitiva ejecutiva; presión arterial; peso; índice de masa corporal (IMC); perímetro abdominal; y desenlaces cardiovasculares fatales y no fatales.

Asignación: aleatoria a levotiroxina o placebo (1:1), estratificando por país, sexo y dosis inicial mediante bloques permutados generados por computadora. La secuencia de aleatorización fue preparada por un centro de información independientemente de los investigadores y que se encargó también de empacar y etiquetar los medicamentos.

Cegamiento: los pacientes, el personal del laboratorio, los médicos y los centros de atención.

Resultados: de 737 pacientes, 369 se asignaron al grupo de placebo y 368 al grupo de tratamiento, con una pérdida de 17 pacientes en el primer grupo y de 14 en el segundo (4,2 % de la muestra total). La media de edad en ambos grupos fue de 74,4 años y el 53,7 % (n=396)

eran mujeres. La media de niveles de TSH al inicio del estudio fue de $6,4 \pm 2,01$ mU/L. De base, 199 pacientes (27 %) reportaron un puntaje de 0 en el dominio de "síntomas de hipotiroidismo", 64 (8,7 %) lo hicieron en el dominio "fatiga" y 36 (4,9 %) en ambos dominios. El promedio de seguimiento fue de 17,3 meses en el grupo placebo (rango intercuartil RIC, 12-24,4) y de 18 meses en el grupo de levotiroxina (RIC 11-25,4), con una media de dosis de levotiroxina a 1 año de seguimiento de 50 mcg. La TSH en el grupo de levotiroxina descendió $1,92$ mU/L (IC 95 % $-2,24$ a $-1,59$) respecto al grupo placebo al finalizar el seguimiento ($3,63 \pm 2,11$ vs $5,48 \pm 2,48$; $p < 0,001$).

No se encontraron diferencias clínica o estadísticamente significativas en los cambios de los puntajes del ThyPRO en los dominios evaluados en el desenlace principal: para el dominio "síntomas de hipotiroidismo", el cambio en la media del puntaje fue de $0,2 \pm 15,3$ en el grupo placebo y de $0,2 \pm 14,4$ en el grupo de levotiroxina; mientras que para el dominio "fatiga" el cambio para el grupo placebo y de tratamiento fue de $3,2 \pm 17,7$ y de $3,8 \pm 18,4$, respectivamente. No se encontró un efecto significativo en los desenlaces secundarios, ni tampoco se evidenció aumento en los síntomas de hipertiroidismo después del inicio del tratamiento en los pacientes que recibieron levotiroxina.

Conclusión: el tratamiento con levotiroxina en adultos mayores de 65 años con hipotiroidismo subclínico no trae ningún beneficio sintomático.

Comentario: el hipotiroidismo subclínico está definido bioquímicamente como una elevación del TSH junto con valores de T4 libre dentro del rango de referencia normal para la población. Su prevalencia en mayores de 65 años está entre 8 y 18 % (1) y siempre ha existido debate acerca de si tratar o no al paciente con esta condición. Por otra parte, la incertidumbre siempre ha sido mayor en el grupo de pacientes con TSH entre 4,5 y 9,99 mU/L de forma persistente, y se ha recomendado que el tratamiento se individualice según la presencia de síntomas, factores de riesgo cardiovasculares o anticuerpos antiperoxidasa positivos. La recomendación se orienta hacia una prueba terapéutica de 6 meses con levotiroxina, para evaluar el verdadero beneficio en cada paciente (2).

Los síntomas, por otra parte, representan un obstáculo para el enfoque de este tipo de pacientes. La piel

seca, la intolerancia al frío, la fatiga, las mialgias y el estreñimiento son los síntomas más reportados en el hipotiroidismo. No obstante, se reconoce la poca especificidad de estos hallazgos clínicos y el amplio diagnóstico diferencial que se debe considerar en un paciente con esta presentación (3). En el presente estudio llama la atención que casi un tercio de los pacientes no reportaba síntomas y, de acuerdo con el dominio "síntomas de hipotiroidismo" del cuestionario del ThyPRO con promedio en el grupo placebo y de levotiroxina de $16,9 \pm 17,9$ y $17,5 \pm 18,8$ puntos, respectivamente, los restantes pacientes empezaron el estudio con una sintomatología leve. Dado que los síntomas son uno de los desenlaces principales, los anteriores hallazgos reducen la posibilidad de detectar eficacia de la intervención.

Algunos estudios han sugerido que el percentil 97,5 de los valores de TSH tiende a incrementarse con la edad, y esto sucede independiente de la presencia de anticuerpos antiperoxidasa. Con base en estos hallazgos, se ha concluido que incrementos de la TSH hasta 7,0 mU/L en personas mayores de 70 años que han vivido en sitios reconocidos históricamente como lugares con adecuada suplencia de yodo, pudieran representar una adaptación fisiológica al envejecimiento (2). Uno de los puntos que ha cobrado importancia en el contexto del adulto mayor con hipotiroidismo es el riesgo cardiovascular (4). El presente estudio analizó el impacto del tratamiento en variables que se han reconocido como factores independientes para riesgo cardiovascular (presión arterial, índice de masa corporal, perímetro abdominal), sin encontrar un resultado significativo. Aunque el poder de la muestra para determinar un efecto en el riesgo cardiovascular era pobre, a la luz de la evidencia previa es probable que esta población no se benefició de este enfoque terapéutico; en especial en un contexto donde la enfermedad cardiovascular está determinada mayoritariamente por etiologías diferentes e independientes al hipotiroidismo.

En conclusión, este estudio esclarece un poco más la práctica médica en el contexto del adulto mayor con hipotiroidismo subclínico, y es posible concluir que realmente el tratamiento para estos pacientes no trae beneficios significativos. No obstante, en ausencia de efectos adversos y contraindicaciones mayores, algunos pacientes con síntomas particularmente molestos pudieran beneficiarse de una prueba de 6 meses con levotiroxina.

RECONSIDERANDO LA TAQUIPNEA COMO SÍNTOMA CARDINAL DE NEUMONÍA EN NIÑOS

Shah SN, Bachur RG, Simel DL, Neuman MI. Does This Child Have Pneumonia? The Rational Clinical Examination Systematic Review. JAMA. 2017;318(5):462-71. DOI 10.1001/jama.2017.9039.

Pregunta: ¿Cuáles son los síntomas y los hallazgos al examen físico que permiten identificar con mayor exactitud la neumonía en niños?

Diseño: revisión sistemática.

Alcance: estudios prospectivos de diagnóstico que incluyeran pacientes menores de 5 años y que tuvieran como estándar de referencia la radiografía de tórax. Se determinó la sensibilidad, la especificidad y las razones de probabilidad (LR) con sus respectivos intervalos de confianza.

Método de búsqueda y selección: se utilizaron los términos MeSH y Emtree en los buscadores MEDLINE y Embase, respectivamente. Se identificaron estudios de diagnóstico entre 1956 y mayo del 2017 de neumonía en niños. Los títulos y resúmenes encontrados fueron analizados por dos autores de manera independiente y los desacuerdos se resolvieron por un tercer evaluador. La calidad de los artículos se evaluó con una lista de chequeo elaborada por la serie de Rational Clinical Examinations, considerando como rango 1 a los estudios de alta calidad y en rango 5 los estudios de más baja calidad.

Se tuvieron en cuenta artículos que incluyeran niños menores a 5 años captados en consulta ambulatoria, urgencias u hospitalización; en los que se contara con una historia clínica completa y una radiografía de tórax. Se excluyeron los estudios en los que todos los participantes presentaban neumonía o representaban un grupo poblacional específico, historia clínica no disponible, revisiones sistemáticas o estudios retrospectivos.

Resultados principales: de 3.644 títulos se revisaron 404 artículos completos y se incluyeron 23 estudios de cohorte prospectivos, para un total de 13.833 pacientes. Según la lista de chequeo, un estudio estaba en rango 1, dos en rango 2 y 20 en rango 3. Dos estudios incluyeron únicamente niños menores de dos años, diez incluyeron menores de 5 años, dos incluyeron menores de 6 años y nueve estudios reclutaron niños con un amplio

rango de edad hasta la adolescencia. Ocho estudios se llevaron a cabo en Norteamérica y 15 por fuera. En los estudios realizados con población de Canadá y Estados Unidos se obtuvo una prevalencia de 19 % (IC 95 %: 11%-13 %), mientras la prevalencia fue de 37% (IC 95 %: 26 %-50 %) en estudios por fuera de Norteamérica.

El dolor en el pecho tenía el mejor LR de los síntomas para confirmar (1,9; IC 95 %: 1,1 – 3,4] y la ausencia de tos (0,47; IC 95 %: 0,24 – 0,7) y la pobre alimentación (0,71; IC 95 %: 0,51-0,88) para descartar neumonía. La hipoxemia \leq 96 % tiene un LR de 2.8 (IC 95 %: 2,1 – 3,6) y una saturación normal disminuye la probabilidad de neumonía (0,47; IC 95 %: 0,32-0,67). Ni la frecuencia respiratoria ajustada según la edad del paciente ni los sobreagregados pulmonares (crépitos, roncus, sibilancias) se asociaban con neumonía. Los signos de trabajo respiratorio fueron los hallazgos al examen físico con el LR más alto: estridor (2,7; IC 95 %: 1,5 – 5,1), aleteo nasal (2,2; IC 95 %: 1,3 – 3,1) o retracciones torácicas (1,9; IC 95 %: 1,2 – 1,5).

Conclusiones: aunque ningún hallazgo clínico es capaz de diferenciar con exactitud la neumonía de otras causas de enfermedad respiratoria en niños, la presencia de dolor torácico, el aumento del trabajo respiratorio y la hipoxia fueron los hallazgos clínicos más relevantes para este propósito.

Comentario: siempre se ha considerado a la taquipnea como el síntoma cardinal de la neumonía en niños (5, 6). Es por esta razón que estrategias como la Atención Integrada a las Enfermedades Prevalentes de la Infancia (AIEPI) considera este hallazgo como criterio diagnóstico para neumonía, lo cual probablemente ha sobreestimando la ocurrencia de la enfermedad y por consiguiente incrementado el uso inadecuado de antibióticos (7). Se debe tener en cuenta que la frecuencia respiratoria está influenciada por muchos factores externos como la temperatura, el sueño, la ansiedad, la edad y otras situaciones que hacen de su medición un proceso complicado y poco reproducible (8). Adicionalmente, el enfoque basado en la taquipnea también puede conducir al sobreuso de antibióticos en niños con infecciones virales que son tratados por sospecha de infección bacteriana (9). Todo lo anterior adquiere relevancia en el contexto de los resultados del estudio actual que no encuentran utilidad para la taquipnea en la evaluación de la neumonía en niños.

Es necesario tener en cuenta que la mayoría de niños en estos estudios se presentaron con tos, fiebre o ambas, lo que limita la aplicabilidad de los resultados a esta presentación clínica particular. Otros hallazgos como los ruidos pulmonares o incluso la interpretación de la radiografía de tórax también presentan una alta variabilidad entre evaluadores. Por lo anterior, tiene sentido clínico darle mayor importancia al aumento del trabajo respiratorio, la presencia de dolor torácico y la hipoxia que a la taquipnea o los hallazgos auscultatorios, en la sospecha diagnóstica de neumonía en niños (8).

ÁCIDO TRANEXÁMICO: UNA NUEVA ADICIÓN AL “CÓDIGO ROJO”

WOMAN Trial Collaborators. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10084):2105-16.

Pregunta: ¿Adicionar ácido tranexámico a la terapia usual de las pacientes con diagnóstico clínico de hemorragia posparto reduce la mortalidad o la necesidad de histerectomía a 42 días?

Diseño: ensayo clínico pragmático.

Lugar: 193 hospitales en 21 países, incluyendo Colombia.

Participantes: los criterios de inclusión fueron: a) mujeres mayores de 16 años; b) diagnóstico clínico de hemorragia posparto, definida como pérdida de sangre estimada mayor a 500 ml en parto vaginal, 1000 ml en parto por cesárea o cualquier cantidad que comprometa la estabilidad hemodinámica y; c) que el médico tratante tenga incertidumbre sobre la utilidad de antifibrinolíticos en la paciente. Se excluyeron pacientes que tenían contraindicación clara para este grupo de medicamentos.

Intervención: las participantes del grupo de intervención recibieron 1 gramo de ácido tranexámico (1000 mg/ml) intravenoso a una velocidad de perfusión de 1 ml/min, seguido de otra dosis igual si el sangrado persistía luego de 30 minutos o reaparecía en las primeras 24 horas después de la primera dosis. Los del grupo control recibieron placebo (solución salina al 0.9

%) siguiendo la misma ruta, velocidad de perfusión y tiempos para la segunda dosis. No se controlaron las demás terapias que requirieran las participantes.

Período de seguimiento: hasta el alta hospitalaria, muerte o 42 días (lo que ocurriera primero).

Desenlace principal: desenlace compuesto de mortalidad por cualquier causa o histerectomía.

Desenlaces secundarios: la muerte por hemorragia fue el desenlace secundario “clave”. Otros desenlaces secundarios fueron: a) eventos tromboembólicos como tromboembolia pulmonar, infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico o trombosis venosa profunda; b) intervenciones quirúrgicas como taponamiento intrauterino, embolización, ligadura arterial, sutura compresiva de B-Lynch, histerectomía o laparotomía; c) complicaciones como sepsis, convulsiones o falla renal, cardíaca, hepática o ventilatoria; d) otros eventos adversos inesperados; e) calidad de vida medida usando el instrumento EQ5D; y e) cualquier evento trombótico en neonato o lactante que se alimente de leche de la paciente.

Asignación: aleatoria.

Cegamiento: los pacientes, médicos tratantes, investigadores y quienes analizaron los datos desconocían la asignación y la intervención.

Resultados: se incluyeron 20.060 mujeres entre marzo de 2010 y abril de 2016, de las cuales 10.051 fueron asignadas a tratamiento con ácido tranexámico y 10.009 a placebo, y recibieron la primera dosis de la intervención asignada 10.037 y 9.975, respectivamente. El 46 % de participantes tenía entre 26 y 33 años y el 34 % entre 16 años y 25 años. El 71 % de los partos fueron vaginales y la principal causa de hemorragia fue atonía uterina (64 % en el grupo de tranexámico y 63 % en el grupo placebo), seguida de trauma (18 % y 19 %, respectivamente), placenta previa o ácreta (9 % en ambos grupos) y “otras causas” o “desconocido” (8 % en ambos grupos). El 96 % de las participantes recibió uterotónico profiláctico y la pérdida de sangre estimada en mililitros fue >500 y ≤1000 en 49 % de las participantes, >1000 y ≤1500 en el 28%, >1500 en 20 % y <500 en el 3 % restante. El desenlace principal ocurrió en 1080 participantes, 534 (5.3 %) en el grupo de intervención y 546 (5.5 %) en el grupo placebo (RR = 0,97; IC95 % = 0,87 – 1,09). Se registraron 483

muertes por cualquier causa, 227 (2.3 %) en el grupo de intervención y 256 (2.6 %) en el grupo placebo (RR = 0,88; IC95 % = 0,74 – 1,05). El desenlace secundario “clave” (muerte secundaria a hemorragia) ocurrió en 346 pacientes, 155 (1.5 %) en el grupo de intervención y 199 (1.9 %) en el grupo placebo (RR = 0,81; IC95 % = 0,65 – 1,00). Se registraron 64 eventos tromboembólico de cualquier tipo, 30 (0.3 %) en el grupo de intervención y 34 (0.3 %) en el grupo placebo (RR = 0,88; IC95 % = 0,54 – 1,43). No se encontraron diferencias en ninguno de los otros desenlaces secundarios.

Conclusión: la adición de ácido tranexámico a la terapia usual de la hemorragia posparto no disminuye la mortalidad por cualquier causa ni la necesidad de histerectomía, pero disminuye la mortalidad por sangrado sin evidencia de complicaciones o efectos adversos.

Comentario: el 99 % de las muertes maternas ocurren en países en desarrollo y durante los últimos años se han realizado esfuerzos internacionales para llevar estas muertes al mínimo posible (10), con avances significativos en diversas regiones, incluyendo Latinoamérica y Colombia. En 1990 la mortalidad materna en Colombia era de 118 por cada 100 mil nacidos vivos y en 2015 fue de 64 casos por cada 100 mil nacidos vivos, una reducción que la Organización Mundial de la Salud califica como un progreso insuficiente (11, 12). La hemorragia es la principal causa de mortalidad materna en el mundo con 27.1 % de los casos, seguida de trastornos hipertensivos con un 14 % y sepsis con un 10.7 % (13). Para afrontar esta problemática se han desarrollado guías para la prevención y el tratamiento de la hemorragia posparto, siendo protagonistas las maniobras de alumbramiento activo, el uso de uterotónicos como la oxitocina, la reanimación con líquidos endovenosos y, recientemente, el uso de ácido tranexámico introducido en las guías de la Organización Mundial de la Salud (14, 15) al extrapolar los resultados de estudios en trauma y cirugía, especialmente del estudio CRASH-2 que demostró reducción de mortalidad de pacientes con trauma y hemorragia significativa al administrar ácido tranexámico (16). Previamente se publicó una revisión sistemática que reportó dos estudios que sugerían beneficio del ácido tranexámico en disminución de sangrado en el posparto, pero la calidad y tamaño de los estudios fue insuficiente para dar conclusiones definitivas (17).

El cálculo de tamaño de la muestra inicial para este estudio era de 15,000, pacientes con un poder del 90 % para detectar una reducción de 25 % en el desenlace compuesto de muerte por cualquier causa o histerectomía. Sin embargo, los autores refieren que una vez iniciado el estudio observaron que frecuentemente la decisión de reclutar a la paciente se realizaba al mismo tiempo que la decisión de realizar histerectomía, diluyendo el efecto que podría tener el ácido tranexámico sobre el desenlace compuesto principal. Por esto aumentaron el tamaño de la muestra a 20,000 pacientes con el objetivo de detectar una diferencia del 25 % en mortalidad y pre-especificaron un análisis de mortalidad por sangrado como nuevo desenlace “clave”. Esto, como sugieren los autores, podría explicar al menos parcialmente por qué no hubo diferencia en el desenlace principal. En cuanto a mortalidad por sangrado, la reducción absoluta del riesgo fue de 0.4 %, lo que se interpreta como un número necesario a tratar de 250 pacientes para prevenir una muerte por sangrado. Es necesario tener en cuenta, sin embargo, no solo que este fue un desenlace secundario sino que además no fue considerado en el diseño inicial del estudio.

Estos resultados sugieren que el ácido tranexámico administrado en las primeras 3 horas posparto, en pacientes con hemorragia uterina es seguro y puede representar un beneficio en cuanto a reducción de mortalidad, por la hemorragia más no por otras causas. Considerando el gran impacto que tiene la mortalidad materna a nivel mundial, así como la relativa disponibilidad del ácido tranexámico en diferentes niveles de atención, implementar su uso como complemento a las estrategias estándar para el control de la hemorragia posparto puede ser una medida eficaz. No obstante, es necesario realizar estudios de costo-efectividad al respecto.

¿ASOCIACIÓN ANTIBIÓTICA PARA LA CURACIÓN DE CELULITIS NO COMPLICADAS?

Moran GJ, Krishnadasan A, Mower WR, Abrahamian FM, LoVecchio F, Steele MT, et al. Effect of Cephalexin Plus Trimethoprim-Sulfamethoxazole vs Cephalexin Alone on Clinical Cure of Uncomplicated Cellulitis: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017 May 23;317(20):2088-2096. DOI 10.1001/jama.2017.5653.

Pregunta: ¿la cefalexina más trimetoprim-sulfametoxazol produce una mayor curación clínica de la celulitis no complicada que la cefalexina sola?

Diseño: ensayo clínico de superioridad.

Lugar: cinco salas de emergencia de EE.UU.

Participantes: se incluyeron pacientes mayores de 12 años con celulitis no complicada, definida como la presencia de eritema sin absceso (confirmado por ecografía), drenaje purulento o herida y con sospecha de etiología infecciosa. La inclusión se limitó a los participantes con una lesión presente durante menos de una semana y que midiera al menos 2 cm de diámetro. Se excluyeron pacientes con afecciones subyacentes de la piel en el área afectada, antecedentes de uso de drogas intravenosas, fiebre, infección concurrente en otro sitio o inmunosupresión.

Intervención: cefalexina 500 mg 4 veces al día, más trimetoprim-sulfametoxazol 320 mg / 1600 mg dos veces al día, durante 7 días; o cefalexina más placebo durante 7 días.

Seguimiento: las evaluaciones de seguimiento ocurrieron a los días 3 a 4 (durante la terapia), al final de tratamiento (días 8 a 10) y a los días 14 a 21 (prueba de curación clínica).

Desenlace principal: curación clínica de la celulitis en el seguimiento realizado entre los días 14-21 después del reclutamiento. Se clasificó a un participante en cura clínica, si no cumplía con los criterios de fallo antes de la visita de la prueba de curación clínica. Los siguientes criterios de fracaso fueron desarrollados por el consenso de los investigadores antes del inicio del estudio: fiebre, aumento del eritema en más del 25 % o empeoramiento de la hinchazón y sensibilidad durante el período de tratamiento (día 3 ó 4); fiebre, no disminución del eritema o no disminución de la hinchazón o sensibilidad en la visita al final del período de tratamiento (días 8-10); y fiebre o eritema mínimo, hinchazón o sensibilidad en la visita de prueba de curación clínica (días 14-21).

Desenlaces secundarios: incluyeron curación clínica compuesta (resolución de todos los síntomas y signos de infección o mejoría, de tal manera que no se necesitaran antibióticos y/o procedimientos quirúrgicos adicionales), procedimientos quirúrgicos de drenaje, cambios en el tamaño del eritema, induración y

sensibilidad, infecciones invasivas (sepsis, bacteriemia, endocarditis, osteomielitis, artritis séptica, fascitis necrotizante o neumonía), nuevas infecciones de piel en el mismo o diferente sitio, hospitalizaciones nocturnas, infecciones similares en los otras personas del hogar, días perdidos de las actividades normales y trabajo/escuela, y días de uso analgésico.

Asignación: aleatoria, en bloques, basada en la web.

Cegamiento: pacientes e investigadores.

Resultados: Entre los 500 participantes asignados al azar, 496 (99 %) fueron incluidos en el análisis de intención de tratar modificado y 411 (82,2 %) en el análisis por protocolo. La mediana de edad fue de 40 años (RIQ = 15-78 años), el 58,4 % eran hombres y el 10,9 % tenía diabetes. La longitud y el ancho promedio del eritema fueron 13,0 cm y 10,0 cm, respectivamente. En la población por protocolo, la cura clínica se produjo en 182 (83,5 %) de los 218 participantes del grupo de cefalexina, más trimetoprim-sulfametoxazol, frente a 165 (85,5 %) de 193 en el grupo cefalexina más placebo (diferencia de -2,0 % IC 95 %: -9,7 % a 5,7 %, $p = 0,50$). En la población por intención de tratar modificada, la cura clínica se produjo en 189 (76,2 %) de 248 participantes en el grupo de cefalexina más trimetoprim-sulfametoxazol, en comparación con 171 (69,0 %) de 248 en el grupo cefalexina más placebo (diferencia de 7,3 % CI 95 %: -1,0 % a 15,5 %, $p = 0,07$). La frecuencia de eventos adversos y los desenlaces secundarios no fueron diferentes entre los grupos.

Conclusión: entre los pacientes con celulitis no complicada, el uso de cefalexina más trimetoprim-sulfametoxazol, en comparación con la cefalexina sola, no resultó en mayor resolución clínica en el análisis por protocolo. Sin embargo, debido a la imprecisión alrededor de los hallazgos en el análisis por intención de tratar modificado donde se incluye una diferencia clínicamente importante que favorece la cefalexina más trimetoprim-sulfametoxazol, otras investigaciones adicionales son necesarias.

Comentario: la celulitis es una infección de la dermis profunda y del tejido subcutáneo, en la cual frecuentemente el microorganismo causante no puede determinarse. Sin embargo, según estudios basados en hemocultivos y marcadores de laboratorio como anticuerpos anti-estreptolisina O y anti-DNasa B, entre otros, la mayoría de las celulitis son causadas por

estreptococos β -hemolíticos (18). Los estafilococos, en general (incluyendo el *Staphylococcus aureus* meticilino resistente –SAMR–), son una causa menos frecuente de celulitis y son más propensos a encontrarse en casos de celulitis purulenta o con formación de abscesos (19). El presente estudio (20) propone un esquema antibiótico donde, además de cubrir estreptococo, se cubra el SAMR. Si bien el espectro antibiótico puede ser adecuado, vale la pena preguntarse si realmente se hace necesaria la implementación de una asociación antibiótica en el tratamiento inicial de la celulitis no complicada. El tema de la prescripción inadecuada de antibióticos es una problemática creciente, no solo por defecto sino también por exceso. Fleming-Dutra *et al.*, estimaron que, entre 2010-2011, el número de prescripciones antimicrobianas que fueron formuladas de forma ambulatoria fue de 154 millones, de los cuales el 30 % fueron consideradas inapropiadas. Junto con un riesgo bien establecido de resistencia antimicrobiana, el uso inapropiado y excesivo de antimicrobianos también resulta en daños específicos para el paciente (21). Así mismo Shehab *et al.*, informaron que los antimicrobianos son la causa más frecuente de visitas al servicio de urgencias por eventos adversos relacionados con un fármaco, representando el 19,6 % de estas. En dicho estudio se encontró que las sulfonamidas estaban asociadas con una mayor frecuencia de reacciones alérgicas moderadas a severas, en comparación con otros antimicrobianos (22).

Es llamativa la gran discordancia entre los resultados del análisis por protocolo y los del análisis por intención de tratar del actual estudio; lo que sugiere, a su vez, marcadas diferencias en la adherencia a la terapia. Por otra parte, la proporción de no adherentes fue mucho mayor en el grupo de cefalexina más placebo; lo cual, además de estar en contra de la eficacia de la terapia combinada, sugiere problemas con el cegamiento de los participantes. Además, para nuestro medio parece ser significativamente menor la frecuencia de SAMR en las infecciones estafilocócicas (manuscrito en proceso), lo cual condiciona aún más la eficacia potencial de esta intervención. En resumen, a pesar de la incertidumbre con respecto a los resultados del estudio actual, no parece tener ningún lugar la combinación de cefalexina más trimetoprim/sulfametoxazol en el tratamiento de la celulitis no complicada.

FINANCIACIÓN

Trabajo apoyado parcialmente por la Estrategia de Sostenibilidad de la Universidad de Antioquia, 2016-2017.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno por declarar.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med.* 2000 Feb;160(4):526-34.
2. Peeters RP Subclinical Hypothyroidism. *N Engl J Med.* 2017 Jun;376(26):2556-65. DOI 10.1056/NEJMcp1611144.
3. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick II, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract.* 2012 Nov-Dec;18(6):988-1028. Erratum in: *Endocr Pract.* 2013 Jan-Feb;19(1):175.
4. Villar HC, Saconato H, Valente O, Atallah AN. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jul;(3):CD003419.
5. Castaño SV. Neumonías bacterianas y virales. En: Correa JA, Gómez JF, Posada R. *Pediatría tomo III: infectología y neumología.* 4ª ed. Medellín: CIB; 2013. p. 457-66.
6. McIntosh K. Community-acquired pneumonia in children. *N Engl J Med.* 2002 Feb 7;346(6):429-37.
7. Ministerio de Salud y Protección Social, Organización Panamericana de la Salud. Atención Integrada a las Enfermedades Prevalentes de la Infancia (AIEPI): Cuadro de procedimientos [Internet]. 3ª ed. Bogotá: OPS; 2012. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Documentos%20y%20Publicaciones/CUADRO%20DE%20PROCEDIMIENTOS.pdf>
8. Shah SN, Bachur RG, Simel DL, Neuman MI. Does This Child Have Pneumonia?: The Rational Clinical Examination Systematic Review. *JAMA.* 2017 Aug;318(5):462-71. DOI 10.1001/jama.2017.9039.

9. Gerber JS, Prasad PA, Fiks AG, Localio AR, Grundmeier RW, Bell LM, et al. Effect of an outpatient antimicrobial stewardship intervention on broad-spectrum antibiotic prescribing by primary care pediatricians: a randomized trial. *JAMA*. 2013 Jun;309(22):2345-52. DOI 10.1001/jama.2013.6287.
10. World Health Organization [Internet]. Ginebra, Suiza: WHO; 2017 [cited 2017 Ago 28]. Maternal mortality: Fact sheet. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs348/en/>
11. World Health Organization. Trends in maternal mortality 1990 to 2015: estimates by WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group and the United Nations Population Division [Internet]. Ginebra, Suiza: WHO; 2015 [cited 2017 Ago 28]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/194254/1/9789241565141_eng.pdf
12. Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia. Indicadores Básicos 2013 [Internet]. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social; 2014 [consultado 2017 Jun 14]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/PSP/Indicadores-basicos-salud-2013.pdf>
13. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller AB, Daniels J, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2014 Jun;2(6):e323-33. DOI 10.1016/S2214-109X(14)70227-X.
14. Vélez-Álvarez GA, Agudelo-Jaramillo B, Gómez-Dávila JG, Zuleta-Tobón JJ. Código Rojo: Guía para el manejo de la hemorragia obstétrica. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2009;60:34-48.
15. World Health Organization. Recommendations for the Prevention and Treatment of Postpartum Haemorrhage [Internet]. Ginebra, Suiza: WHO; 2012 [cited 2017 Ago 28]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75411/1/9789241548502_eng.pdf
16. Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, Dewan Y, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010 Jul;376(9734):23-32. DOI 10.1016/S0140-6736(10)60835-5.
17. Novikova N, Hofmeyr GJ, Cluver C. Tranexamic acid for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jun;(6):CD007872. DOI 10.1002/14651858.CD007872.pub3.
18. Jeng A, Beheshti M, Li J, Nathan R. The role of beta-hemolytic streptococci in causing diffuse, nonculturable cellulitis: a prospective investigation. *Medicine (Baltimore)*. 2010 Jul;89(4):217-26. DOI 10.1097/MD.0b013e3181e8d635.
19. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJ, Gorbach SL, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2014 Jul;59(2):e10-52. DOI 10.1093/cid/ciu444. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 2015 May;60(9):1448.
20. Moran GJ, Krishnadasan A, Mower WR, Abrahamian FM, LoVecchio F, Steele MT, et al. Effect of Cephalexin Plus Trimethoprim-Sulfamethoxazole vs Cephalexin Alone on Clinical Cure of Uncomplicated Cellulitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 May;317(20):2088-2096. DOI 10.1001/jama.2017.5653.
21. Fleming-Dutra KE, Hersh AL, Shapiro DJ, Bartoces M, Enns EA, File TM Jr, et al. Prevalence of Inappropriate Antibiotic Prescriptions Among US Ambulatory Care Visits, 2010-2011. *JAMA*. 2016 May;315(17):1864-73. DOI 10.1001/jama.2016.4151.
22. Shehab N, Patel PR, Srinivasan A, Budnitz DS. Emergency department visits for antibiotic-associated adverse events. *Clin Infect Dis*. 2008 Sep 15;47(6):735-43. DOI 10.1086/591126.

