



**UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA**

Facultad de Medicina

XXI

Curso de actualización en

MEDICINA INTERNA



**UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA**

Facultad de Medicina

XXI

Curso de actualización en

MEDICINA INTERNA

© **Universidad de Antioquia**

Edición N° 21: abril 2022 / Medellín
Periodicidad anual
Departamento de Medicina Interna
Facultad de Medicina
Universidad de Antioquia
PBX: 219 2420
Correo electrónico: medicinainterna@udea.edu.co

Centro de Extensión
Facultad de Medicina
Universidad de Antioquia
PBX: 219 6940
Correo electrónico: cemedicina@udea.edu.co

Edición

Diego Alejandro Espíndola Fernández

Comité Organizador

XXI Curso de Actualización en Medicina Interna
Julián Humberto Ramírez Urrea - Jefe de Departamento
Mauricio Múnera García – Docente invitado

Hecho en Colombia / Made in Colombia
Prohibida la reproducción sin autorización de la Universidad de Antioquia
ISSN: En trámite
El contenido de la obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete
el pensamiento institucional de la Universidad de Antioquia

Prólogo

No cabe duda que estamos en medio del ejercicio de una medicina en el contexto de un ser humano contemporáneo sobreviviente de una pandemia, bajo la presión de grandes desafíos sociales y económicos, testigo de una alteración seria al equilibrio del planeta, escuchando los vientos de guerra dentro y fuera de nuestro país, y por supuesto, sufriendo en carne propia los síntomas de una homeostasis trastornada por los ritmos modernos, por una “sociedad cansina y cansada”.

Y aquí estamos buscando cómo aprender más, no solamente para saber más sino para servir mejor.

Esperamos que este curso de actualización del departamento de Medicina Interna de la Facultad De Medicina de la Universidad de Antioquia pueda aportar elementos para equipar a los futuros médicos y actuales colegas que afrontan los desafíos que este mundo y este país demanden.

Agradecemos a la Facultad De Medicina, al Centro de Extensión y su grupo de Educación Continua, y a todos los profesores y residentes su entusiasmo y compromiso con el desarrollo de este evento.

No olvidemos que aprender no solo es un privilegio sino una gran responsabilidad.

Julián Humberto Ramirez Urrea
Jefe Departamento de Medicina Interna
Facultad de Medicina
Universidad de Antioquia

Tabla de Contenido

1. Escenarios clínicos en hipertensión arterial: ¿Cuál medicamento primero?.....	9
2. Escenarios clínicos en insuficiencia cardiaca aguda.....	16
3. Síndrome coronario crónico ¿cómo tomar la decisión de estratificación?.....	23
4. Escenarios clínicos en anticoagulación ¿Cuándo y cómo?.....	35
5. Enfoque clínico del paciente con hipercalcemia.....	46
6. Hiponatremia en urgencias: ¿Lo estamos haciendo bien?.....	59
7. Manejo de las infusiones de líquidos en la enfermedad renal crónica.....	68
8. Miopatías para el médico general.....	77
9. Enfoque del Paciente Intoxicado: La visión del Internista.....	88
10. Helicobacter pylori, ¿cómo tratar en el 2022?.....	118
11. El diagnóstico y seguimiento serológico de la sífilis.....	128
12. Tuberculosis pulmonar: ¿lo estamos haciendo bien?.....	137
13. ¿Qué hay de nuevo en Sepsis?.....	144
14. Asma en adultos: de los fenotipos al tratamiento.....	154
15. Patrones electrocardiográficos.....	166
16. Evaluación del paciente con anemia.....	177
17. Enfoque clínico del paciente adulto con dolor articular en consulta externa.....	198
18. Enfoque diagnóstico del paciente con nódulo tiroideo.....	209
19. Manejo individualizado de la diabetes.....	218
20. Osteoporosis: Evidencia y práctica.....	226

XXI

Curso de actualización en

MEDICINA INTERNA

ESCENARIOS CARDIOLOGÍA





Capítulo 1

Escenarios clínicos en hipertensión arterial: ¿Cuál medicamento primero?

Julián Humberto Ramírez Urrea

Médico internista y magíster en educación en salud

Jefe Departamento de medicina Interna

Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia

Líder técnico - Equipo Gestión del Riesgo en Salud, IPS Universitaria,

Fellow American College of Physicians.

Guía para el aprendizaje

¿Qué debe repasar antes de leer este capítulo?

Consulta estos tópicos en nuestra cibergrafía, al final de este capítulo:

- Efectos benéficos del tratamiento antihipertensivo sobre desenlaces cardio-cerebrovasculares.
- Cuándo iniciar el tratamiento antihipertensivo.
- Cuáles son las metas de presión arterial para población general y para determinadas patologías.
- Cambios en el estilo de vida y manejo no farmacológico.
- Medicamentos antihipertensivos disponibles.

Los objetivos de este capítulo serán:

- Definir qué tratamiento antihipertensivo iniciar en pacientes de la población general, pacientes de raza negra, adultos mayores y con comorbilidades como diabetes, enfermedad renal crónica, enfermedad coronaria arterial y falla cardiaca.

Introducción

Es innegable el impacto de la hipertensión arterial (HTA) sobre la salud de las personas. Cuando este factor de riesgo no es debidamente diagnosticado y tratado se generan estragos que no solo pueden dar al traste con la vida de los pacientes, sino

que pueden provocar secuelas y afectaciones sustanciales en la calidad de vida.

Además de saber diagnosticar y tratar la HTA, también es necesario conocer las particularidades de nuestros pacientes (la auténtica medicina individualizada) para que el esquema terapéutico ofrecido sea el más eficaz posible.

En este artículo vamos a referirnos a la estrategia de tratamiento farmacológico en distintos escenarios clínicos con énfasis en el primer paso de abordaje. Debemos tomar en cuenta dos premisas fundamentales:

En primer lugar, la mayoría de los pacientes necesitarán metas de presión arterial <130/80 mmHg. Por lo tanto, probablemente será necesario usar varios fármacos asociados en una sola píldora. Está demostrado que la terapia combinada inicial:

- Es superior a monoterapia, incluso a dosis máxima¹.
- Es segura y bien tolerada².
- Está asociada con mayor adherencia a largo plazo³.
- Previene la inercia terapéutica⁴.
- Controlará a dos terceras partes de pacientes con HTA⁵.

Finalmente, la monoterapia podría ser apropiada en pacientes con presión normal-alta y alto riesgo cardiovascular o en adultos mayores frágiles debido a que se requiere una pequeña reducción en la presión arterial para alcanzar la meta terapéutica indicada.

¹Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009;122:290–300.

²Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, Ford I, Cruickshank JK, Caulfield MJ, Salsbury J, Mackenzie I, Padmanabhan S, Brown MJ, British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2015;386:2059–2068.

³Corrao G, Parodi A, Zambon A, Heiman F, Filippi A, Cricelli C, Merlini L, Mancina G. Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two-drug combination as first step. Evidence from daily life practice. *J Hypertens* 2010;28:1584–1590.

⁴Conn VS, Ruppert TM, Chase JA, Enriquez M, Cooper PS. Interventions to improve medication adherence in hypertensive patients: systematic review and meta-analysis. *Curr Hypertens Rep* 2015;17:94.

⁵Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, Zhu J, Xavier D, Liu L, Pais P, Lopez-Jaramillo P, Leiter LA, Dans A, Avezum A, Piegas LS, Parkhomenko A, Keltai K, Keltai M, Sliwa K, Peters RJ, Held C, Chazova I, Yusuf K, Lewis BS, Jansky P, Khunti K, Toff WD, Reid CM, Varigos J, Sanchez-Vallejo G, McKelvie R, Pogue J, Jung H, Gao P, Diaz R, Lonn E, HOPE-3 Investigators. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016;374:2021–2031.

Escenario 1. El paciente “común y corriente”

Para la mayoría de los pacientes, el tratamiento inicial podría ser la combinación de un bloqueador del sistema renina angiotensina (SRA) como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o bloqueadores del receptor de angiotensina (BRA) asociado a un calcio-antagonista dihidropiridínico (CAD)^{6,7}, o diurético. No obstante, en ausencia de albuminuria y bajo riesgo de progresión de enfermedad renal crónica, ni los IECA ni los BRA han mostrado superioridad respecto a desenlaces de cardioprotección comparado con otros medicamentos antihipertensivos⁸.

En pacientes con hipertensión no complicada, el uso beta-bloqueadores (BB) como tratamiento de primera línea (en comparación con otros medicamentos antihipertensivos) ha estado asociado a incremento en la mortalidad de eventos cerebrovasculares, especialmente en adultos mayores, sin beneficio en la mortalidad por otras causas⁹. Por tanto, el uso de BB combinado con diurético u otros medicamentos depende de otras consideraciones que serán mencionadas más adelante.

Escenario 2. Raza negra

Mensaje clave: En pacientes de raza negra, el tratamiento antihipertensivo inicial debe incluir un diurético o calcio-antagonista (CA) solo o combinados entre sí, o sumados con bloqueador de SRA (Recomendación IB)¹⁰.

Síntesis de evidencia. El daño de órgano blanco asociado a HTA (que incluye complicaciones renales y cardiovasculares) es más común y grave en pacientes de raza negra comparada con población caucásica¹¹.

Los pacientes de raza negra con HTA muestran una respuesta reducida a la monoterapia con bloqueadores SRA y responden más efectivamente a diuréticos tiazídicos solos o combinados con CA^{12,13,14,15}. Sin embargo, el estudio CREOLE¹⁶ demostró que, en pacientes de raza negra, la combinación de amlodipino e hidroclorotiazida o la combinación de amlodipino y perindopril es más eficaz para el control tensional que la combinación perindopril/hidroclorotiazida. Se prefiere el uso de BRA sobre IECA, debido a que estos últimos medicamentos provocan mayor frecuencia de angioedema en pacientes de raza negra.

⁶Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J, Prospective Studies Collaboration. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:895–906.

⁷Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlof B, Pitt B, Shi V, Hester A, Gupte J, Gatlin M, Velazquez EJ. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008;359:2417–2428.

⁸Bangalore S, Fakheri R, Toklu B, Messerli FH. Diabetes mellitus as a compelling indication for use of renin angiotensin system blockers: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 2016;352:i438.

⁹Bangalore S, Messerli FH, Kostis JB, Pepine CJ. Cardiovascular protection using beta-blockers: a critical review of the evidence. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(7):563–72.

¹⁰2018 European Society of Cardiology/European Society of Hypertension Guidelines [Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2018; 36(10): 1953–2041.

¹¹Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, Berlowitz DR, Campbell RC, Chertow GM, Fine LJ, Haley WE, Hawfield AT, Ix JH, Kitzman DW, Kostis JB, Krousel-Wood MA, Launer LJ, Oparil S, Rodriguez CJ, Roumie CL, Shorr RI, Sink KM, Wadley VG, Whelton PK, Whittle J, Woolard NF, Wright JT Jr, Pajewski NM, SPRINT Research Group. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged >_75 years: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:2673–2682.

¹²ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981–2997.

¹³Wright JT Jr, Dunn JK, Cutler JA, Davis BR, Cushman WC, Ford CE, Haywood LJ, Leenen FH, Margolis KL, Papademetriou V, Probstfield JL, Whelton PK, Habib GB, ALLHAT Collaborative Research Group. Outcomes in hypertensive black and nonblack patients treated with chlorthalidone, amlodipine, and lisinopril. *JAMA* 2005;293:1595–1608.

¹⁴Wright JT Jr, Harris-Haywood S, Pressel S, Barzilay J, Baimbridge C, Bareis CJ, Basile JN, Black HR, Dart R, Gupta AK, Hamilton BP, Einhorn PT, Haywood LJ, Jafri SZ, Louis GT, Whelton PK, Scott CL, Simmons DL, Stanford C, Davis BR. Clinical outcomes by race in hypertensive patients with and without the metabolic syndrome: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2008; 168:207–217.

¹⁵Brewster LM, van Montfrans GA, Oehlers GP, Seedat YK. Systematic review: antihypertensive drug therapy in patients of African and South Asian ethnicity. *Intern Emerg Med*. 2016;11:355–374.

¹⁶Ojji DB, Mayosi B, Francis V, Badri M, Cornelius V, Smythe W, Kramer N, Barasa F, Damasceno A, Dzudie A, et al, CREOLE Study Investigators. Comparison of dual therapies for lowering blood pressure in black Africans. *N Engl J Med*. 2019;380:2429–2439.

Llamativamente en los pacientes de raza negra la restricción de sal es efectiva y necesaria para potenciar el tratamiento farmacológico¹⁷.

Escenario 3. Diabetes mellitus.

Mensaje clave: Se recomienda iniciar el tratamiento antihipertensivo con una combinación de bloqueador SRA con CA o un diurético tiazídico (Recomendación IA)¹⁰.

Síntesis de evidencia. Existe suficiente evidencia sobre el beneficio del tratamiento de la HTA en pacientes con diabetes (DM) para reducir complicaciones macro y microvasculares, así como la mortalidad.

Aunque el tratamiento inicial en este grupo de pacientes siempre debe incluir medicamentos que hayan demostrado reducción de eventos cardiovascular en diabetes como IECA o BRA, diuréticos tiazídicos o CAD¹⁸, el inicio de preferencia de un medicamento bloqueador SRA, se debe a la comprobación de que tanto IECA como BRA reducen la albuminuria y la aparición o progresión de nefropatía diabética en mayor impacto que otros grupos farmacológicos^{19,20,21,22,23}.

Cuando se requiera usar terapia combinada en pacientes

con diabetes, se recomienda el uso de IECA y CA por la superioridad de esta combinación demostrada en el estudio ACCOMPLISH^{24,25}.

Algunos hipoglucemiantes orales como inhibidores selectivos de cotransportador sodio-glucosa 2 (iSGLT-2) pueden contribuir con la reducción de la presión arterial y reducir la progresión de la enfermedad renal crónica^{26,27,28}. No olvidar que la combinación IECA/BRA está contraindicada.

Escenario 4. Enfermedad renal crónica (no incluimos pacientes en terapia de reemplazo renal).

Mensaje clave: Los bloqueadores SRA son más efectivos en reducir la albuminuria en comparación con otros medicamentos antihipertensivos y se recomiendan como parte de la estrategia de tratamiento en pacientes con hipertensión y presencia de microalbuminuria o proteinuria (Recomendación IA)¹⁰.

Síntesis de evidencia. La hipertensión es un factor de riesgo determinante en el desarrollo y progresión de la enfermedad renal crónica. En este grupo de pacientes, el tratamiento de la hipertensión arterial reduce la probabilidad

¹⁷Erlinger TP, Vollmer WM, Svetkey LP, Appel LJ. The potential impact of nonpharmacologic population-wide blood pressure reduction on coronary heart disease events: pronounced benefits in African-Americans and hypertensives. *Prev Med* 2003;37:327–333.

¹⁸de Boer IH, Bangalore S, Benetos A, et al. Diabetes and hypertension: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017;40:1273–1284.

¹⁹Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence. 12. Effects in individuals with high-normal and normal blood pressure: overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2017;35:2150–2160.

²⁰Drawz PE, Alper AB, Anderson AH, Brecklin CS, Charleston J, Chen J, Deo R, Fischer MJ, He J, Hsu CY, et al. Masked hypertension and elevated nighttime blood pressure in CKD: prevalence and association with target organ damage. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11:642–652.

²¹Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD; The Collaborative Study Group. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993;329:1456–1462.

²²Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al.; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861–869.

²³Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al.; Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851–860.

²⁴Weber MA, Bakris GL, Jamerson K, et al.; ACCOMPLISH Investigators. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:77–85.

²⁵Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al.; ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417–2428.

²⁶Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE, EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117–2128.

²⁷Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644–657.

²⁸Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B, EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:323–334.

Escenarios clínicos en hipertensión arterial: ¿cuál medicamento primero?

de ocurrencia de enfermedad renal crónica en estadios finales, especialmente en aquellos con albuminuria y disminución de la mortalidad²⁹.

Tanto IECA como BRA reducen albuminuria más que otros tratamientos antihipertensivos y retrasan la progresión de enfermedad renal crónica de origen diabético y no diabético³⁰. IECA y ARA han demostrado efectos nefroprotectores por su acción antihipertensiva y antiproteinúrica. Los SRA son los únicos antihipertensivos que han demostrado reducción del riesgo de enfermedad renal crónica¹⁹ y son la primera línea de tratamiento en pacientes con enfermedad renal crónica y proteinuria^{31,32,33,34}.

Cuando se requiera terapia combinada, se puede optar por bloqueadores SRA y CA o un diurético³⁵. Es de recordar que la baja ingesta de sodio potencia los efectos nefro y cardioprotectores de IECA y BRA en pacientes con enfermedad renal crónica³⁶.

Escenario 5. Enfermedad arterial coronaria.

Mensajes clave: En pacientes con HTA e historia de infarto agudo de miocardio (IAM), se recomiendan BB y bloqueadores

SRA como parte del tratamiento (Recomendación IA)¹⁰. En pacientes con angina sintomática, se recomienda el uso de BB o CA (Recomendación IA)¹⁰.

Síntesis de evidencia. Existe una asociación epidemiológica bien establecida entre enfermedad arterial coronaria y HTA. De acuerdo con el estudio INTERHEART³⁷, 25 - 30 % de pacientes con infarto agudo de miocardio tiene hipertensión arterial. También se ha demostrado un efecto benéfico del tratamiento de este factor de riesgo en la reducción del riesgo de IAM.

En pacientes con hipertensión y enfermedad arterial coronaria, BB y bloqueadores SRA mejoran los desenlaces luego de un infarto agudo de miocardio³⁸. Los BB pueden ser usados en el tratamiento de enfermedad coronaria o falla cardíaca pero no han mostrado impactos apreciables en la reducción de mortalidad en ausencia de estas condiciones^{39,40}.

Escenario 6. Falla cardíaca.

Mensajes clave: En pacientes con falla cardíaca con fracción de expulsión reducida, se recomienda que el esquema de tratamiento antihipertensivo contenga IECA o BRA, BB y diurético y/o antagonista aldosterónico, si se

²⁹Malhotra R, Nguyen HA, Benavente O, Mete M, Howard BV, Mant J, Odden MC, Peralta CA, Cheung AK, Nadkarni GN, Coleman RL, Holman RR, Zanchetti A, Peters R, Beckett N, Staessen JA, Ix JH. Association between more intensive vs less intensive blood pressure lowering and risk of mortality in chronic kidney disease stages 3 to 5: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2017;177:1498–1505.

³⁰Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 2. Effects at different baseline and achieved blood pressure levels—overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014;32:2296–2304.

³¹Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA*. 2002;288(19):2421–31.

³²Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet*. 1997;349(9069):1857–63.

³³Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345(12):861–60.

³⁴Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345(12):851–60.

³⁵Bakris GL, Lindholm LH, Black HR, Krum H, Linas S, Linseman JV, Arterburn S, Sager P, Weber M. Divergent results using clinic and ambulatory blood pressures: report of a darusentan-resistant hypertension trial. *Hypertension* 2010;56:824–830.

³⁶Lambers Heerspink HJ, Holtkamp FA, Parving HH, Navis GJ, Lewis JB, Ritz E, et al. Moderation of dietary sodium potentiates the renal and cardiovascular protective effects of angiotensin receptor blockers. *Kidney Int*. 2012;82(3):330–7.

³⁷Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937–952.

³⁸Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009;338:b1665.

³⁹Ettahad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387:957–967.

⁴⁰Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet* 2004;364:1684–1689.

requiere¹⁰ (Recomendación IA). En todos los pacientes con hipertrofia ventricular izquierda se recomienda el tratamiento con SRA en combinación con calcio-antagonista o diurético¹⁰ (Recomendación IA).

Síntesis de evidencia. La hipertensión arterial es el principal factor de riesgo para el desarrollo de falla cardiaca. De hecho, la mayoría de los pacientes con falla cardiaca tienen como antecedente patológico la hipertensión arterial. Es ampliamente conocido que el tratamiento de la hipertensión arterial reduce el riesgo de falla cardiaca incidente y hospitalizaciones por falla cardiaca⁴¹. Incluso, el tratamiento adecuado de la hipertensión ha mostrado regresión de la hipertrofia ventricular izquierda⁴².

Los bloqueadores SRA previenen o reversan el daño de órgano blanco (hipertrofia ventricular izquierda y remodelamiento microvascular) y reducen la aparición de fibrilación auricular⁴³. De esta forma, este grupo farmacológico podría incidir en la función ventricular y su reducción de alteraciones estructurales.

Cabe destacar que los CA son más efectivos que los BB en enlentecer la aterosclerosis carotídea, y reducen de forma significativa la hipertrofia ventricular izquierda y la proteinuria⁴³. Los diuréticos también tienen evidencia clínica de eficacia en la prevención de falla cardiaca¹⁹. No hay evidencia actual que compare la eficacia "cabeza a cabeza" de los diuréticos tiazídicos o similares a tiazida, entre sí⁴³.

Si los pacientes con falla cardiaca tienen fracción de expulsión reducida tienen hipertensión arterial, no cabe duda de que el tratamiento debe contener un bloqueador SRA y BB (los CA no dihidropiridínicos están rotundamente contraindicados). Si el paciente tiene falla cardiaca con fracción de expulsión conservada (e hipertrofia ventricular), posiblemente sea mejor optar por la combinación de bloqueador SRA y CA.

Escenario 7. Adultos mayores (>60 años).

Mensaje clave: Los adultos mayores deben ser tratados de acuerdo con los esquemas de tratamiento convencionales¹⁰.

Síntesis de evidencia. Es un hecho bien conocido que la HTA incrementa con la edad y su prevalencia pasa del 27 % (en pacientes menores de 60 años) a 74 % en aquellos mayores de 84 años⁴⁴. Más del 90 % de individuos con presión normal desarrollarán hipertensión arterial a partir de los 55 años⁴⁵.

Si bien existe la tentación de un tratamiento nihilista en el tratamiento antihipertensivo del adulto mayor, múltiples estudios como UKPDS⁴⁶, SHEP⁴⁷, SPRINT⁴⁸, Sys-Eur⁴⁹ y HIVET⁵⁰ han demostrado de manera contundente e inequívoca, el beneficio de tratar a los adultos mayores desde el punto de vista cardio-cerebrovascular.

⁴¹Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering treatment. 6. Prevention of heart failure and new-onset heart failure—meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2016;34:373–384.

⁴²Fagard RH, Celis H, Thijs L, Wouters S. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized comparative studies. *Hypertension* 2009;54:1084–1091.

⁴³Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs - overview and meta-analyses. *J Hypertens* 2015;33:1321–1341.

⁴⁴Lloyd-Jones DM, Evans JC, Levy D. Hypertension in adults across the age spectrum: current outcomes and control in the community. *JAMA*. 2005;294(4):466-472.

⁴⁵Franklin SS, Larson MG, Khan SA, et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2001;103(9):1245-1249.

⁴⁶King P, Peacock I, Donnelly R. The UK prospective diabetes study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol*. 1999;48(5):643-648.

⁴⁷Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA*. 1991;265(24):3255-3264.

⁴⁸Group SR, Wright JT Jr, Williamson JD, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*. 2015; 373(22):2103-2116.

⁴⁹Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet*. 1998;352(9137):1347-1351.

⁵⁰Bulpitt CJ, Fletcher AE, Amery A, et al. The Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET). *J Hum Hypertens*. 1994;8(8):631-632.

Escenarios clínicos en hipertensión arterial: ¿cuál medicamento primero?

El inicio de tratamiento antihipertensivo en adultos mayores debe considerar múltiples factores, tales como: comorbilidades, fragilidad del paciente, habilidades cognitivas, polimedicación, soporte social y estado basal de función renal y equilibrio electrolítico⁵¹

Los diuréticos tiazídicos, IECAS, BRA y calcio-antagonistas han demostrado efectos benéficos en la salud cardiovascular de los adultos mayores. Los BB no deben ser utilizados como medicamentos de primera línea porque pueden agravar los desenlaces cardiovasculares en mayores de 60 años⁵². Tampoco se recomienda el uso de diuréticos de asa o alfa bloqueadores por su asociación con caídas⁵³.

En caso de que el paciente tenga hipertensión arterial sistólica aislada, se recomienda el uso de calcio-antagonista o diurético (estudio ALLHAT⁵⁴, estudio ASCOT-BPLA⁶). Cuando se requiera terapia combinada, se recomienda el uso de bloqueadores SRA asociados a calcio-antagonistas o diuréticos tiazídicos⁷.

Mensajes indispensables

Si bien existen unas pautas generales en el tratamiento antihipertensivo de los pacientes, se debe considerar en el tratamiento inicial la raza, la edad y comorbilidades como diabetes mellitus tipo 2, enfermedad renal crónica, enfermedad coronaria arterial y falla cardiaca. Así, se podrá ofrecer un esquema terapéutico que ofrezca el mayor nivel salud posible y con adecuado sustento en la mejor evidencia.

Cibergrafía disponible en <https://perlasclinicas.medicinaudea.co>

1. Muñoz Ortiz E. Diagnóstico Hipertensión Arterial Enfocado en Consultorio. [Vídeo] Medellín: Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia; 2021. Disponible en: <https://youtu.be/Yhrkyj86uGA>

2. Muñoz Ortiz E. Diagnóstico Hipertensión Arterial Enfocado en Monitoreo Ambulatorio. [Vídeo] Medellín: Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia; 2020. Disponible en: <https://youtu.be/-VyPvq7EkUQ>

3. Muñoz Ortiz E. Diagnóstico Hipertensión Arterial Enfocado en la Medición Ambulatoria. [Vídeo] Medellín: Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia; 2020. Disponible en: <https://youtu.be/KP951AZkh24>

4. Muñoz Ortiz E. Tratamiento Farmacológico de la Hipertensión Arterial según Comorbilidades. [Vídeo] Medellín: Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia; 2020. Disponible en: <https://youtu.be/66PSXb7Ufbo>

5. Muñoz Ortiz E. Tratamiento Farmacológico de la Hipertensión Arterial. [Vídeo] Medellín: Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia; 2020. Disponible en: <https://youtu.be/Fh3UNeHk-II>

6. Muñoz Ortiz E. Tratamiento No Farmacológico de la Hipertensión Arterial. [Vídeo] Medellín: Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia; 2020. Disponible en: <https://youtu.be/S4ErBCrYIsI>

7. Ramírez Urrea JH. Guías de práctica clínica: Hipertensión Arterial (2020 - Guía de práctica global de hipertensión de la Sociedad Internacional de Hipertensión). [Internet]. Medellín: Perlas Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia; 2021 [acceso abril 09 de 2022]. Disponible en: <https://perlasclinicas.medicinaudea.co/salud-del-adulto-y-el-anciano/guias-de-practica-clinica-hipertension-arterial-2020-guia-de-practica-global-de-hipertension-de-la-sociedad-internacional-de-hipertension>

⁵¹Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A. International Society of H. global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet*. 2008;371(9623):1513-1518

⁵²Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. MRC working party. *BMJ*. 1992;304(6824):405-412.

⁵³Corrao G, Mazzola P, Monzio Compagnoni M, et al. Antihypertensive medications, loop diuretics, and risk of hip fracture in the elderly: a population-based cohort study of 81,617 Italian patients newly treated between 2005 and 2009. *Drugs Aging*. 2015;32(11):927-936.

⁵⁴Officers A. Coordinators for the ACRGTA, lipid-lowering treatment to prevent heart Attack T. major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the antihypertensive and lipidlowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002;288(23):2981-2997.



Capítulo 2

Escenarios clínicos en insuficiencia cardiaca aguda

Clara Inés Saldarriaga Giraldo

Especialista en medicina interna y cardiología
Estudios avanzados en insuficiencia cardiaca
Profesora de la sección de medicina interna,
Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia
Líder del programa de insuficiencia cardiaca clínica CardioVID – Medellín

Guía para el aprendizaje

¿Qué debes repasar antes de leer este capítulo?

El estudiante debe estar familiarizado con la definición de la insuficiencia cardiaca aguda, su clasificación y las diferentes opciones de tratamiento disponibles como los diuréticos, los vasodilatadores y los inotrópicos.

Los objetivos de este capítulo serán:

Al finalizar la lectura de este capítulo, el estudiante podrá estar en capacidad de identificar las diferentes presentaciones de la insuficiencia cardiaca aguda, entender la importancia de la búsqueda de la causa de las descompensaciones y el uso adecuado de las estrategias terapéuticas recomendadas.

Viñeta clínica

José es un paciente de 60 años con historia de hipertensión arterial, diabetes y dislipidemia. Recibe tratamiento con enalapril 10 mg cada 12 horas, metformina 850 mg una vez al día y atorvastatina 20 mg. Ingresó por palpitations y disnea súbita. Al examen físico se encuentra con presión arterial (PA): 160/70 mmHg, frecuencia cardiaca (FC): 130 por minuto, irregular y arritmico, se auscultan crépitos pulmonares bilaterales y los ruidos cardiacos son arritmicos al examen físico.

Al finalizar la lectura de este capítulo se explicará el diagnóstico más probable de José, cuáles estudios están indicados para el enfoque de esta patología y cuál es el tratamiento más apropiado.

Desarrollo del tema

Definición de la insuficiencia cardiaca aguda

La insuficiencia cardiaca aguda se define como el inicio rápido o gradual de síntomas y signos de congestión o hipoperfusión que obligan al paciente a buscar atención médica y que generan un ingreso al servicio de urgencias o una hospitalización no planeada.

Clasificación en fenotipos

Tradicionalmente estos pacientes se clasificaban de acuerdo con la presencia de congestión, hipoperfusión o la combinación de estas dos manifestaciones en cuatro grupos:

- Paciente caliente y seco: sin congestión y sin hipoperfusión.
- Paciente caliente y húmedo: con congestión central o periférica, pero con adecuada perfusión.
- Paciente frío y seco: sin congestión, pero con hipoperfusión.
- Paciente frío y húmedo: con congestión e hipoperfusión, este es el escenario del paciente en choque cardiogénico.

Sin embargo, en años recientes se ha identificado que esta clasificación presenta limitaciones en la interpretación de los perfiles de los pacientes, porque no especifica si la congestión es central o periférica y existen aproximaciones terapéuticas diferentes en estas dos situaciones.

Por esta razón, desde el año 2021, la Sociedad Europea de Cardiología propone una nueva clasificación basada en 4 fenotipos que se describen en la **Tabla 1**, cada uno de estos fenotipos puede presentarse como insuficiencia cardiaca de novo o insuficiencia cardiaca crónica descompensada.

Fenotipo	Características	Tratamiento
Insuficiencia cardiaca aguda	Es la presentación más frecuente	Diuréticos, vasodilatadores o inotrópico según la clínica
Edema pulmonar agudo	Saturación menor a 90 %, frecuencia respiratoria mayor a 25 e incremento del trabajo respiratorio	Oxígeno, ventilación no invasiva, diuréticos y vasodilatadores en caso de hipertensión
Choque cardiogénico	Presión arterial sistólica <90 mmHg a pesar del uso de reto de volumen o vasopresor y signos de hipoperfusión	Vasopresor, inotrópicos, diuréticos
Insuficiencia cardiaca derecha	Congestión periférica, sin congestión pulmonar	Diuréticos y ó inotrópicos y tratar la causa

Tabla 1. Nueva clasificación de la insuficiencia cardiaca aguda según la Sociedad Europea de Cardiología.

Evaluación en el servicio de urgencias

La evaluación inicial de estos pacientes en el servicio de urgencias debe centrarse en responder dos preguntas fundamentales durante la primera hora:

- ¿Es necesario brindar soporte circulatorio? En pacientes que ingresan en choque cardiogénico, las terapias incluyen vasopresores, inotrópicos, un reto de volumen de 250 cc de solución salina al 0,9 % en caso de que el paciente esté hipovolémico y si no hay respuesta a estas estrategias farmacológicas considerar el soporte ventricular mecánico.
- ¿Es necesario brindar soporte ventilatorio? En pacientes que ingresan en edema pulmonar y que no responden a la administración de oxígeno y la dosis inicial de vasodilatadores o diuréticos o en aquellos que no protegen la vía aérea por alteración del estado de conciencia, se debe considerar el soporte ventilatorio. La intubación orotraqueal debe ser el método de elección en pacientes inconscientes que requieren coronariografía urgente o además se encuentran hipotensos. La ventilación mecánica no invasiva puede considerarse en pacientes con edema pulmonar, estabilidad hemodinámica y que su estado de conciencia les permita colaborar con este método de ventilación.

Identificación de la causa de la insuficiencia cardiaca aguda

La Sociedad Europea de Cardiología recomienda evaluar las siguientes causas de descompensación de la enfermedad con la mnemotecnica CHAMPIT, este proceso debe realizarse durante la segunda hora de atención en el servicio de urgencias:

- C: Coronarias: descartar síndrome coronario agudo asociado.
- H: Hipertensión no controlada.
- A: Arritmias, la fibrilación auricular es una de las más frecuentes.
- M: Mecánicas, insuficiencias valvulares agudas, ruptura del septum.
- P: Pulmonar, descartar embolia pulmonar.
- I: Infecciones.
- T: Taponamiento cardiaco.

Escenarios clínicos en insuficiencia cardiaca aguda

Los exámenes de laboratorio que son necesarios para descartar estas causas de la descompensación son: el electrocardiograma, la radiografía de tórax, el hemograma y la función renal. En caso de alta sospecha clínica de síndrome coronario agudo se debe solicitar la medición de las troponinas. El dímero D es de utilidad en pacientes con probabilidad baja de embolia pulmonar para excluir el diagnóstico. Los péptidos natriuréticos son de utilidad gracias a su valor predictivo negativo para descartar el diagnóstico de insuficiencia cardiaca; en pacientes con péptido natriurético cerebral (BNP) menor a 100 pg/dl o propéptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP) menor a 300 pg/dl.

La ecocardiografía es de utilidad para confirmar el diagnóstico, evaluar algunas causas de la enfermedad y descartar complicaciones mecánicas. No es necesario realizar ecocardiografías rutinarias de control a pacientes que llegan con episodios de descompensación de la enfermedad, excepto que esperemos encontrar algún hallazgo en este examen que nos lleve a tomar una conducta clínica específica.

Terapia farmacológica

- **Diuréticos:** son el tratamiento de elección en pacientes con signos de congestión periférica. La dosis inicial administrada debe ser el equivalente a la misma dosis oral que recibían los pacientes en presentación oral en casa para 24 horas, esta dosis se debe administrar en bolo y se debe realizar la medición de la diuresis por hora durante las siguientes 6 horas; si la diuresis es inferior a 100 a 150 cc/hora o si el sodio urinario es inferior a 50 - 70 meq/hora se debe administrar un segundo bolo equivalente al doble de la dosis inicial. Si no hay respuesta a esta segunda dosis de diurético se debe asociar a la terapia un diurético tiazídico o acetazolamida para vencer la resistencia al diurético, y si no hay respuesta se recomienda adicionar un inhibidor del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (iSGLT2). La diuresis esperada por día como respuesta al diurético debe ser de 3 a 5 litros.
- **Vasodilatadores:** Se prefieren en el tratamiento de los pacientes con edema pulmonar. Existen dos medicamentos de esta familia que pueden utilizarse en insuficiencia cardiaca aguda. El nitroprusiato de sodio es la elección en pacientes con crisis hipertensiva y la nitroglicerina en pacientes con síndrome coronario agudo.

- **Inotrópicos:** son de utilidad en pacientes con choque cardiogénico, aunque no han demostrado disminuir la mortalidad, permiten estabilizar la condición hemodinámica del paciente. Existen tres fármacos de esta familia: dobutamina, milrinone y levosimendán. Debe evitarse su administración en bolo, por el riesgo de generar hipotensión y su administración debe realizarse por el menor tiempo posible necesario en pacientes con indicación clara para su uso. Milrinone y levosimendán tienen mayor efecto vasodilatador periférico, por lo cual su administración puede empeorar la hipotensión y debe acompañarse de un medicamento vasopresor.

- **Vasopresores:** Norepinefrina es el medicamento vasopresor que ha mostrado tener un mejor perfil de seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia cardiaca y choque cardiogénico.

Terapia oral

Solo es necesario suspender los betabloqueadores en pacientes que presentan choque cardiogénico o contraindicación para su uso como en presencia de bloqueo auriculoventricular de segundo y tercer grado.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), los antagonistas de receptor de angiotensina II (ARA II) y los inhibidores duales de la neprilisina y del receptor de la angiotensina (ARNI) solo deben suspenderse en presencia de choque cardiogénico, potasio mayor a 5,5 meq/l o en presencia de falla renal aguda.

Los antialdosterónicos se deben suspender en pacientes con depuración de creatinina menor a 30 ml/min o si el potasio es mayor a 5,5 meq/l.

Los iSGLT2 deben suspenderse en pacientes en choque cardiogénico que se encuentran críticamente enfermos o que van a someterse a ayuno por el riesgo de cetoacidosis euglicémica.

Criterios de hospitalización

Posterior a la atención en urgencias se debe valorar si se ha resuelto por completo su cuadro clínico y la causa de la descompensación. En la **Tabla 2** se describen los criterios de continuar el tratamiento hospitalario.

Riesgo	Características
Alto	Hipotensión, falla respiratoria, choque, síndrome coronario, falla renal aguda, hospitalización en cuidado intensivo.
Intermedio	Presencia de comorbilidades que ameritan tratamiento hospitalario, hospitalización en piso.
Bajo	No requiere terapia adicional a la suministrada en el servicio de urgencias, egreso luego del tratamiento inicial y conexión con un programa de falla cardiaca para continuar el seguimiento ambulatorio.

Tabla 2. Indicaciones para continuar tratamiento hospitalario en insuficiencia cardiaca aguda.

Transición al alta

Los criterios para dar de alta el paciente luego del tratamiento hospitalario son:

- Garantizar que se encuentre euvolémico, esto quiere decir, sin edemas.
- La función renal debe encontrarse estable por al menos 48 horas.
- Debe tolerar el tratamiento oral con la terapia fundacional,

siempre y cuando no exista contraindicación para su uso (betabloqueadores, ARNI/IECA o ARA II, antialdosterónico, ISGLT2).

- La causa de la descompensación debe estar identificada y resuelta.

Adicionalmente se debe educar al paciente y su familia sobre la importancia de la adherencia al tratamiento y cómo identificar los signos de alarma de una nueva descompensación, se debe asignar una cita de revisión 1 semana después del egreso y vincular a un programa de insuficiencia cardiaca.

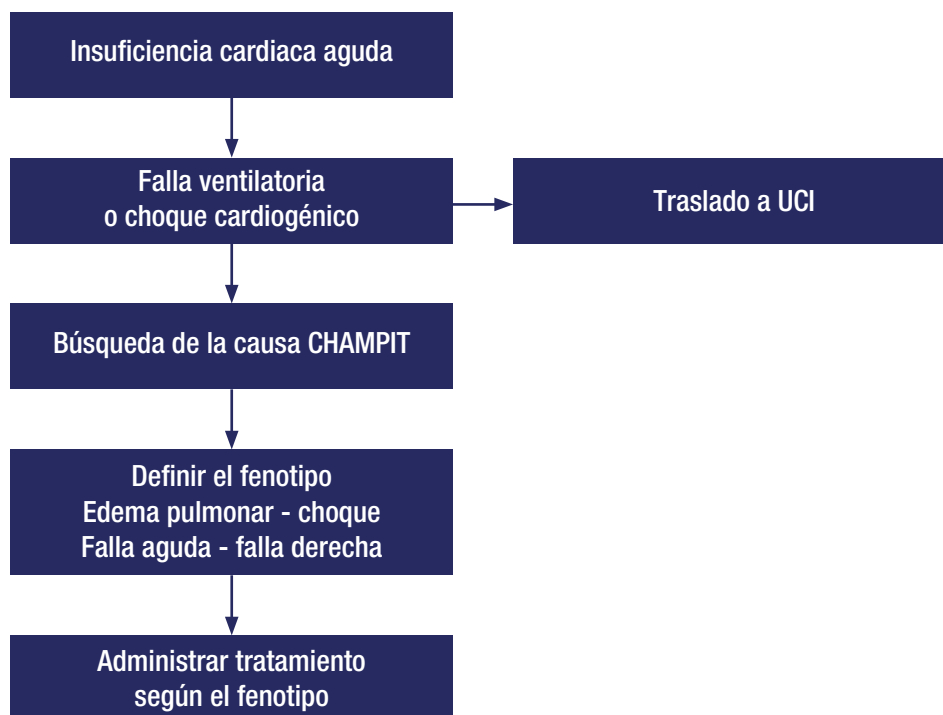


Figura 1. Algoritmo diagnóstico en insuficiencia cardiaca aguda. UCI: Unidad de cuidados intensivos.

Mensajes indispensables

La evaluación de pacientes con insuficiencia cardiaca aguda requiere un ejercicio clínico cuidadoso donde se debe valorar la necesidad de soporte ventilatorio o hemodinámico, estudiar la causa de la descompensación (CHAMPIT), clasificar al paciente según su fenotipo (insuficiencia cardiaca aguda, edema pulmonar, choque cardiogénico o falla cardiaca derecha), administrar la terapia farmacológica más adecuada según la presentación clínica (diurético, inotrópico, vasodilatador o vasopresor), valorar el riesgo para definir si requiere hospitalización, establecer los criterios apropiados de alta después de la hospitalización y realizar una adecuada transición al escenario ambulatorio con seguimiento en el programa de insuficiencia cardiaca.

Viñeta clínica (desenlace)

El diagnóstico de José es insuficiencia cardiaca aguda, el fenotipo de presentación es edema pulmonar, la causa de la descompensación es la fibrilación auricular rápida y la presión

arterial mal controlada, el tratamiento más apropiado son los diuréticos y los vasodilatadores.

Bibliografía

1. Arrigo M, Jessup M, Mullens W, Reza N, Shah AM, Sliwa K et al. Acute heart failure. Nat Rev Dis Primers. 2020; 5;6(1):16.
2. Kurmani S, Squire I. Acute Heart Failure: Definition, Classification and Epidemiology. Curr Heart Fail Rep. 2017; 14(5):385-392.
3. Sinnenberg L, Givertz MM. Acute heart failure. Trends Cardiovasc Med. 2020; 30(2):104-112.
4. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021; 42(36):3599-3726.

XXI

Curso de actualización en
MEDICINA INTERNA



**UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA**

Facultad de Medicina

5. Masip J, Frank Peacock W, Arrigo M, Rossello X, Platz E, Cullen L, et al. Acute Heart Failure in the 2021 ESC Heart Failure Guidelines: a scientific statement from the Association for Acute Cardiovascular Care (ACVC) of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2022 Feb 8;11(2):173-185.

Capítulo 3

Síndrome coronario crónico: ¿cómo tomar la decisión de estratificación?

Edison Muñoz Ortiz

Médico Internista y Cardiólogo clínico

Profesor de la Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia
Líder de cardiología clínica y de la clínica cardio-obstétrica del
Hospital Universitario San Vicente Fundación

Miembro de la Asociación Colombiana de Medicina Interna
Miembro del capítulo de la Mujer de la Sociedad Colombiana de
Cardiología y Cirugía Cardiovascular
Fellow de la Sociedad Interamericana de Cardiología.

Guía para el aprendizaje

¿Qué debe repasar antes de leer este capítulo?

Para aprovechar y disfrutar el contenido de este capítulo, el lector debe conocer la anatomía coronaria básica, conocimientos esenciales en electrocardiograma y los fundamentos de las ayudas diagnósticas cardiovasculares.

Los objetivos de este capítulo serán:

Conocer las generalidades y aspectos claves del síndrome coronario crónico.

- Aplicar de forma práctica la valoración de probabilidad de enfermedad coronaria.
- Reconocer las indicaciones de estratificación coronaria en el paciente con sospecha de síndrome coronario crónico.
- Identificar las diferentes opciones de estratificación coronaria en el paciente con síndrome coronario crónico.
- Seleccionar las mejores opciones de estratificación de acuerdo con las características del paciente
- Definir la conducta acorde al resultado obtenido en una prueba de estratificación coronaria.

Viñeta clínica

Hombre de 60 años, con antecedente de hipertensión arterial, dislipidemia y tabaquismo. Consulta por cuadro clínico de 3 meses de evolución de dolor torácico irradiado a dorso que se presenta al caminar en pendiente. El dolor dura unos 3 - 4 minutos, mejora con reposo y se presenta por lo general con el mismo esfuerzo. Al examen físico en buen estado general, presión arterial 146/88 mmHg, frecuencia cardíaca 74 latidos por minuto, frecuencia respiratoria 16 respiraciones por minuto, índice de masa corporal 30 Kg/m². Auscultación cardíaca normal, sin otros hallazgos importantes al examen físico.

Introducción

La enfermedad coronaria (EC) es una patología que, como

mecanismo fisiopatológico principal, tiene la formación de placas ateroscleróticas en los vasos epicárdicos, con grados variables de obstrucción, y cursa con períodos silentes o con síntomas variables. Su aparición y evolución es susceptible de modificarse mediante intervenciones del estilo de vida, farmacológicas y revascularización.

Desde el año 2019, la Sociedad Europea de Cardiología (ESC, por sus siglas en inglés) realizó una nueva definición, donde se propuso el término de síndrome coronario crónico (SCC) para reemplazar el término de angina estable. Esto con el fin de remarcar la naturaleza continua y dinámica de la enfermedad aterosclerótica susceptible de estabilización o regresión con una adecuada modificación de los factores de riesgo y manejo farmacológico. Es de resaltar que se trata de un proceso de múltiples etiologías incluidas la obstrucción coronaria, el vasoespasma coronario y la enfermedad microvascular. Además, facilita la clasificación de sus diversas formas de presentación en 6 grupos:

1. Sospecha de EC y síntomas de angina estable o disnea.
2. Falla cardíaca o disfunción ventricular asintomática y sospecha de EC.
3. SCC estabilizado, menor de un año tras un síndrome coronario agudo (SCA) o de haberse sometido a revascularización quirúrgica o percutánea.
4. Síntomas estables o sin síntomas y más de un año tras el diagnóstico de SCA o revascularización.
5. Angina con sospecha de enfermedad vasoespástica o microvascular.
6. Asintomáticos en quienes se detecta EC en prueba de tamizaje.

En este capítulo nos enfocaremos en el primer grupo de pacientes, con enfoque en el diagnóstico óptimo, y en busca de una toma adecuada de decisiones respecto a cómo realizar la estratificación coronaria en estos pacientes.

Principios generales de las pruebas de estratificación coronaria

Las pruebas diagnósticas se consideran de acuerdo con la

Síndrome coronario crónico: ¿cómo tomar la decisión de estratificación?

hipótesis diagnóstica con base en el análisis clínico de la condición del paciente. Con ello se construye la probabilidad de tener una enfermedad, lo cual, específicamente en el escenario del SCC es lo que conocemos como la probabilidad pretest (PPT). Si a criterio del médico la PPT no supera el umbral diagnóstico, se considera poco probable la enfermedad y por ello se descarta de forma razonable sin necesidad de estudios adicionales. Por el contrario, si su juicio le indica que

la PPT supera el umbral terapéutico, el médico confirma la hipótesis diagnóstica sin requerir pruebas, para dar paso al tratamiento. Sin embargo, en muchos casos, la PPT queda en una zona de incertidumbre, llamada en el SCC como probabilidad intermedia de EC, y es este el espacio donde las pruebas diagnósticas presentan su mayor utilidad (**Figura 1**).

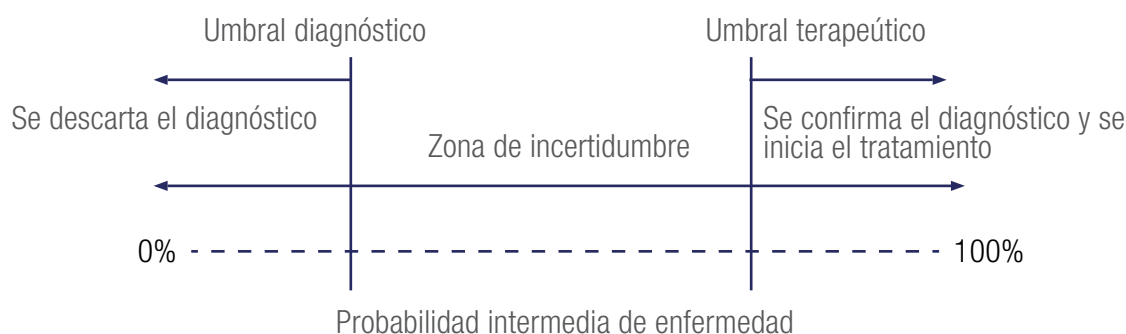


Figura 1. Probabilidad clínica de la enfermedad para tomar conductas diagnósticas.

Cuando la PPT es alta, un resultado negativo de la prueba no podrá descartar la presencia de EC, y cuando la PPT es baja, una prueba positiva no logra aumentar lo suficiente la probabilidad y por lo general será un falso positivo. Por esto, en pacientes en los extremos del rango de probabilidad, es razonable no realizar pruebas diagnósticas y asumir que el paciente no tiene la enfermedad si la PPT es baja, o la tiene, si la probabilidad es alta.

¿Cómo definir la probabilidad pretest?

La PPT de EC depende de su prevalencia en la población, características demográficas como la edad, el género, las características clínicas de los síntomas y los factores de riesgo cardiovascular. La ESC en su guía de SCC del 2019 actualiza la propuesta de estimación de la PPT acorde a resultados de cohortes recientes, que muestran una prevalencia menor de EC en la población general, con una prevalencia de un tercio de lo estimado en modelos previos. Esta sobrestimación de la PPT generó en el pasado un bajo rendimiento diagnóstico de las pruebas, por lo que la nueva propuesta busca refinar la indicación de solicitud de pruebas en pacientes con sospecha clínica de EC. Esta nueva aproximación además incluye una valoración de PPT cuando la disnea es el síntoma principal (**Tabla 1**).

Edad	Típica		Atípica		No anginoso		Disnea	
	Hombre	Mujer	Hombre	Mujer	Hombre	Mujer	Hombre	Mujer
30-39	3 %	5 %	4 %	3 %	1 %	1 %	0 %	3 %
40-49	22 %	10 %	10 %	6 %	3 %	2 %	12 %	3 %
50-59	32 %	13 %	17 %	6 %	11 %	3 %	20 %	9 %
60-69	44 %	16 %	26 %	11 %	22 %	6 %	27 %	14 %
>70	52 %	27 %	34 %	19 %	24 %	10 %	32 %	12 %

Tabla 1. Probabilidad pretest (PPT) de síndrome coronario crónico según síntomas. Las regiones sombreadas en verde oscuro indican los grupos en los que las pruebas no invasivas son más beneficiosas (PPT >15 %). Las regiones sombreadas en verde claro denotan los grupos con PPT entre 5 y 15 %, donde potencialmente son útiles las pruebas según otros factores (Figura 2). En gris una PPT inferior al 5 % donde las pruebas no están indicadas. Modificado de *Knuuti J et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2020;41(3):407-477.*

En la nueva propuesta de PPT, ningún paciente tiene alta probabilidad (PPT >85 %) de EC por clínica, de modo que la gran mayoría ha sido reclasificada a probabilidad intermedia (15 % – 85 %) y baja (<15 %). Así las pruebas de inducción de isquemia están fuertemente indicadas en la probabilidad intermedia de acuerdo con lo ya discutido previamente (**Figura 1**). Esto debido a que los resultados clínicos de pacientes con PPT baja son buenos, con probabilidad de infarto del miocardio <1 % al año, y es seguro no solicitar pruebas de rutina en pacientes con PPT inferior al 15 %. Sin embargo, se podría minimizar el riesgo de EC, especialmente en las mujeres. La guía plantea una forma de sortear esta dificultad, al recomendar que en pacientes con PPT entre 5 - 15 %, se consideren otros elementos que modifiquen la probabilidad, como los factores de riesgo cardiovascular, alteraciones del electrocardiograma, disfunción del ventrículo izquierdo que sugiera EC y aumento de calcio coronario por tomografía (**Figura 2**). Sin embargo, no se define cómo se modifica esta PPT, lo que finalmente queda al juicio y experiencia del médico. Dado que por PPT ningún paciente se considera de alto riesgo, estas mismas variables y el juicio clínico pueden llevar a que el médico catalogue un paciente como de alto riesgo y defina una estratificación invasiva en ese escenario.

Síndrome coronario crónico: ¿cómo tomar la decisión de estratificación?

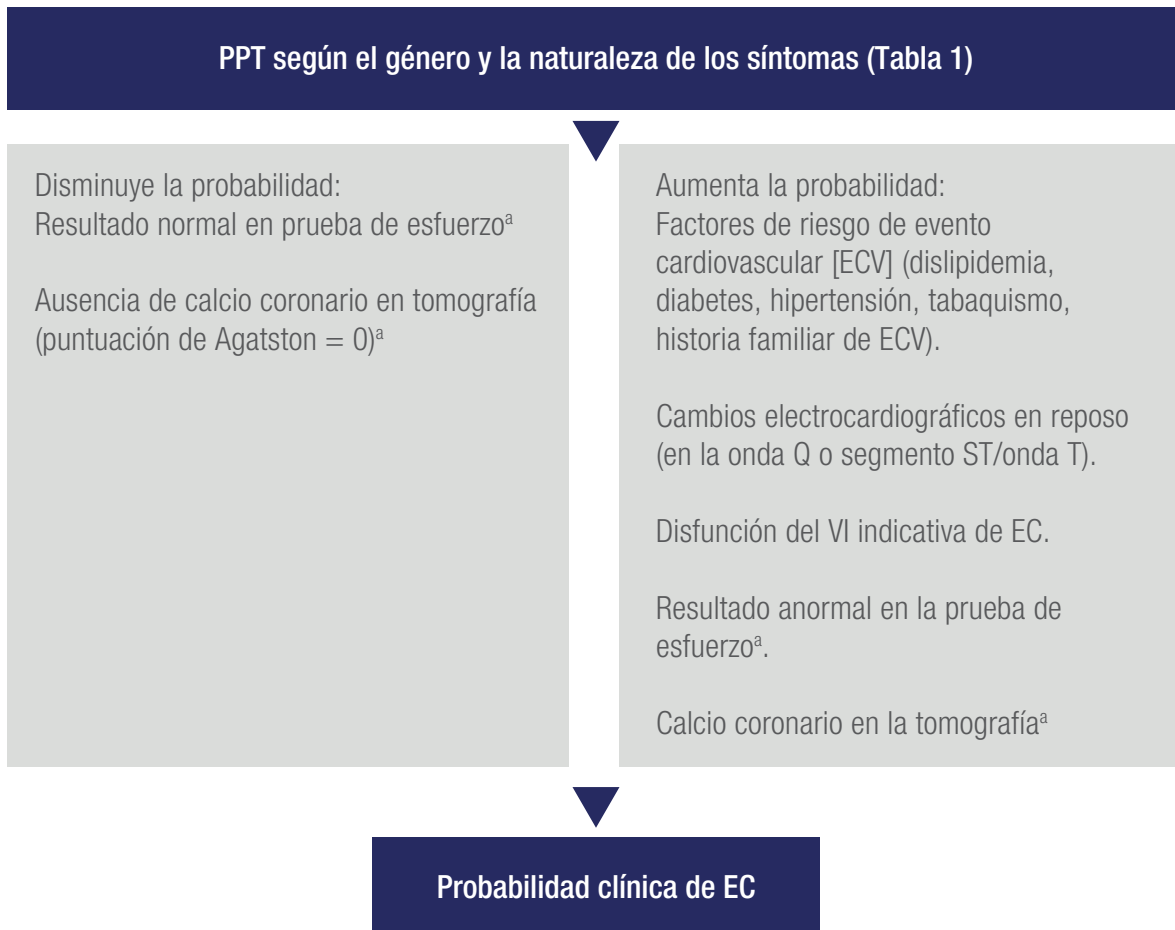


Figura 2. Factores que modifican la probabilidad clínica de enfermedad coronaria obstructiva. EC: enfermedad coronaria; ECV: enfermedad cardiovascular; PPT: probabilidad pretest; TAC: tomografía axial computarizada; VI: ventrículo izquierdo. asolo si está disponible. Modificado de Knuuti J et al. 2019 ESC *Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes*. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-477.

No hay indicación de pruebas de inducción de isquemia en pacientes asintomáticos; ya que no hay evidencia de impacto en mortalidad con las intervenciones y por ello el manejo se enfoca en control de síntomas, por tanto, al estar ausentes, llevarían al aumento innecesario de los costos de atención.

Algunas condiciones pueden bajar el umbral para realizar una prueba de inducción de isquemia, como pacientes en tratamiento contra el cáncer, enfermedades inflamatorias crónicas o personas cuyas ocupaciones involucran la seguridad pública (por ejemplo, pilotos o conductores de camiones o autobuses), o atletas de alto rendimiento. La

solicitud de pruebas en estas poblaciones puede estar protocolizado por estándares locales, dictada por razones medicolegales, o simplemente pueden ser factores que lleven a catalogar un cambio en la PPT.

En resumen, los pacientes con PPT inferior al 5 % no requieren estratificación para EC y el médico debe indagar diagnósticos diferenciales para los síntomas. Entre 5 - 15 % la mayoría de los pacientes no requerirá pruebas, a menos que a juicio clínico así se considere, luego de evaluar los elementos propuestos por la guía (Figura 2). Los pacientes con PPT del 15 - 85 % son los que obtienen el mayor beneficio de la

prueba, y la probabilidad mayor del 85 % solo se alcanzaría con base en el juicio clínico.

¿Qué prueba escoger?

Disponemos de pruebas no invasivas anatómicas (angiotomografía coronaria [ATC]) y funcionales (prueba de esfuerzo, ecocardiografía de estrés, perfusión miocárdica, resonancia cardiaca de estrés), así como pruebas invasivas (arteriografía coronaria), cada una de ellas con un rango de sensibilidad y especificidad (**Tabla 2**) que determinan su rendimiento diagnóstico particular y, por lo tanto, su aplicación en el estudio de pacientes con sospecha de EC basado en la PPT. A su vez, el primer punto de decisión para la selección

de la prueba depende de la disponibilidad y experiencia de un centro específico entre las opciones disponibles. No hay claras ventajas definidas de unas pruebas sobre las otras, tal como lo mostró el estudio PROMISE que asignó de manera aleatoria más de diez mil pacientes con dolor torácico a estratificación no invasiva con prueba anatómica (ATC) o pruebas funcionales (prueba de esfuerzo, medicina nuclear o ecocardiografía de estrés). Evaluó el compuesto de muerte, infarto del miocardio, hospitalización por angina inestable o complicación del procedimiento. Los desenlaces secundarios fueron coronariografía que no mostró EC obstructiva y exposición a la radiación. Una estrategia inicial con ATC no se asoció con mejores resultados clínicos que las pruebas funcionales durante un seguimiento de dos años.

Prueba	Sensibilidad	Especificidad	LR+	LR-
Prueba de esfuerzo	50 %	90 %	5	0,5
Ecocardiograma ejercicio	85 %	88 %	7	0,17
Ecocardiograma farmacológico	83 %	86 %	5,9	0,19
Tomografía con emisión monofotónica (SPECT) ejercicio	92 %	87 %	7,07	0,09
SPECT farmacológico	91 %	84 %	5,6	0,1
Resonancia farmacológica	94 %	85 %	6,2	0,07
Angiotomografía coronaria	99 %	83 %	5,8	0,01

Tabla 2. Sensibilidad, especificidad, razón de verosimilitud (*likelihood ratio* – LR) positivo y negativo de las pruebas de inducción de isquemia no invasivas.

Las pruebas funcionales con imagen suelen tener mejor rendimiento en pacientes con PPT intermedia, pero en valores más altos (conocido como intermedia alta) puesto que gozan de un buen valor predictivo positivo, mientras la ATC suele recomendarse en PPT intermedia en rango bajo (no es claro hasta cuánto, probablemente PPT <30 %). Además, las pruebas funcionales son preferidas sobre la ATC, cuando no se cumplen los requerimientos de calidad de imagen que se mencionarán más adelante.

Revisaremos los aspectos más importantes de cada prueba, lo cual nos ayudará a tener mejores elementos para definir la elección.

Angiotomografía coronaria

Este estudio requiere pacientes con una buena capacidad para contener la respiración, distribución de calcio coronario favorable (Agatston <400), ritmo sinusal idealmente (se requiere sincronización con la contracción cardiaca) y

Síndrome coronario crónico: ¿cómo tomar la decisión de estratificación?

una frecuencia cardíaca ≤ 65 latidos por minuto (lpm) (preferiblemente ≤ 60 lpm), para lo que puede usarse un betabloqueador de acción corta u otro fármaco para reducir la frecuencia cardíaca. La ATC no es confiable en los pacientes con revascularización previa puesto que el artefacto causado por el metal limita su resolución y en el caso de puentes aorto-coronarios la valoración de la anatomía nativa es complicada y, con frecuencia, genera resultados falsos positivos.

La ATC es preferida en pacientes con probabilidad intermedia baja, su rendimiento es ideal en personas sin diagnóstico previo de EC y con características de alta probabilidad de obtener imágenes de buena calidad de acuerdo con lo mencionado. La ATC tiene alto valor predictivo negativo, por lo que la ausencia de estenosis significativa permite excluir EC, y descarta otras pruebas diagnósticas o intervenciones invasivas.

Ecocardiografía estrés

La ecocardiografía de estrés se realiza con ejercicio, que es lo ideal si el paciente puede hacerlo, pues es más fisiológica, proporciona datos adicionales como la capacidad de ejercicio, respuesta presora y cronotrópica. En pacientes sin capacidad de ejercicio se puede realizar con estrés farmacológico (usualmente dobutamina en nuestro medio). La prueba evalúa las alteraciones inducibles en el grosor y contractilidad de la pared miocárdica como manifestación del desajuste entre aporte y demanda de oxígeno, además permite evaluar el resto de la anatomía cardíaca, como válvulas, grandes vasos y pericardio. La mala ventana, alteraciones basales de la contractilidad, alteraciones de la conducción intraventricular por bloqueos de rama pueden dificultar la adquisición y/o interpretación de las imágenes, por lo que se debería preferir otro estudio en esos casos.

Medicina nuclear

Al igual que la ecocardiografía de estrés, se puede realizar utilizando ejercicio o estrés farmacológico (usualmente con dipiridamol en Colombia). La tomografía computarizada con emisión monofotónica (SPECT) y sus radiotrazadores están más disponibles y son menos costosos que la tomografía por emisión de positrones (PET), por lo que es más disponible. El estudio se realiza para producir imágenes de la retención de los trazadores en una región concreta, que refleja el flujo miocárdico relativo, por tanto, la hipoperfusión miocárdica

se caracteriza por una retención reducida de los trazadores durante el estrés, comparada con el reposo. Debe tenerse presente que en pacientes con EC multivaso puede darse isquemia balanceada con falsos negativos de la prueba.

Resonancia magnética de estrés

La resonancia de estrés dipiridamol o dobutamina es otra opción, aunque menos disponible en nuestro medio. Su sensibilidad y especificidad son, al menos, equivalentes y posiblemente superiores para el diagnóstico de EC, en comparación con las técnicas de medicina nuclear y la ecocardiografía de estrés. La imagen por resonancia ofrece además una completa valoración de la anatomía cardíaca y extracardiaca. Donde esté disponible y con operadores de experiencia, es una excelente alternativa para la estratificación coronaria.

Prueba de esfuerzo

Debido a su sencillez, bajo costo comparado con las demás opciones y su amplia disponibilidad, persiste como opción para pacientes con sospecha de EC. En ella se evalúan los cambios del segmento ST propios de la isquemia miocárdica con el estrés físico. La prueba de esfuerzo evalúa además la capacidad y tolerancia al ejercicio, respuesta presora y cronotrópica, y hace registro continuo del ritmo cardíaco. Sin embargo, la guía europea relega la prueba de esfuerzo a una indicación IIb, por su bajo rendimiento comparativo con las demás pruebas no invasivas (Tabla 2), para quedar como una alternativa solo cuando no estén disponibles pruebas con imagen.

¿Cómo interpretar el resultado de las pruebas?

En general una prueba negativa en un paciente con PPT de EC intermedia estará a favor de descartar un SCC con lesiones significativas clínicamente, y salvo condiciones en que el juicio clínico ponga en duda dicho resultado se deberán buscar causas alternativas de los síntomas. El reto más importante es la interpretación de una prueba positiva. Como se mencionó previamente, un resultado positivo de una prueba de inducción de isquemia no necesariamente asegura el diagnóstico de EC. La guía europea pide valorar el pronóstico del paciente a partir del resultado positivo de la prueba, lo cual se realiza a través de la estratificación del riesgo.

Para hacer la estratificación del riesgo se tendrá presente la clínica, los estudios basales (especialmente la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo [FEVI]) y los resultados de las pruebas no invasivas. El proceso de estratificación del riesgo sirve para identificar los pacientes con alto riesgo de eventos (>3 % al año) que además del manejo médico, requieren arteriografía coronaria y potencialmente revascularización.

En la evaluación clínica inicial se consideran pacientes de alto riesgo aquellos con angina grave con baja carga de esfuerzo, especialmente posterior al inicio del tratamiento médico, pacientes con angina típica (desencadenada por el esfuerzo, características clínicas clásicas y aliviada rápidamente por el reposo) con disfunción ventricular izquierda, los cuales tienen pobre pronóstico según el registro CASS, que mostró que las tasas de supervivencia a doce años en pacientes con FEVI <50 % eran más bajas, incluso sin tener en cuenta los factores de riesgo de eventos adicionales, como el grado de isquemia. Como una FEVI menor del 50 % confiere un aumento tan importante en el riesgo de eventos, es una

indicación de estratificación invasiva en aquellos pacientes con angina típica.

Además del diagnóstico, las pruebas de inducción de isquemia ofrecen valoración simultánea del pronóstico, en concordancia con el grado de isquemia. Cada prueba no invasiva tiene parámetros diferentes para la estratificación del riesgo de eventos.

Los pacientes en riesgo alto (**Tabla 3**) deben ser llevados a arteriografía coronaria. En el resto de los pacientes el tratamiento médico será la terapia para elegir. La presencia de angina típica prolongada o recurrente durante o posterior a la prueba, la elevación transitoria del segmento ST durante el estrés físico o farmacológico o la presentación de arritmias graves sostenidas (bloqueos de alto grado y taquicardia ventricular) durante la prueba, son potenciales indicaciones de arteriografía coronaria independientemente de la PPT y del riesgo predicho por el resultado final de la prueba (**Figura 3**).

Prueba	Definición de alto riesgo
Prueba de esfuerzo	Mortalidad cardiovascular >3 % al año según el puntaje de Duke.
Medicina nuclear (PET – SPECT)	Área de isquemia ≥ 10 % del miocardio del ventrículo izquierdo.
Ecocardiografía estrés	≥ 3 de 16 segmentos con hipocinesia o acinesia inducida el estrés.
RMC estrés	≥ 2 de 16 segmentos con defectos de perfusión por estrés o ≥ 3 segmentos con disfunción inducida por la dobutamina.
ATC o ACI	Enfermedad de 3 vasos con estenosis proximal, enfermedad en tronco izquierdo o enfermedad proximal de la descendente anterior
Pruebas funcionales invasivas	FFR $\leq 0,8$; iFR $\leq 0,89$

Tabla 3. Definición de riesgo alto de eventos para las diferentes pruebas en pacientes con síndrome coronario crónico. ACI: arteriografía coronaria invasiva; ATC: angiogramografía coronaria; iFR: índice diastólico instantáneo sin ondas; PET: tomografía por emisión de positrones; FFR: reserva fraccional de flujo; RMC: resonancia magnética cardíaca; SPECT: tomografía por emisión monofotónica.

Síndrome coronario crónico: ¿cómo tomar la decisión de estratificación?

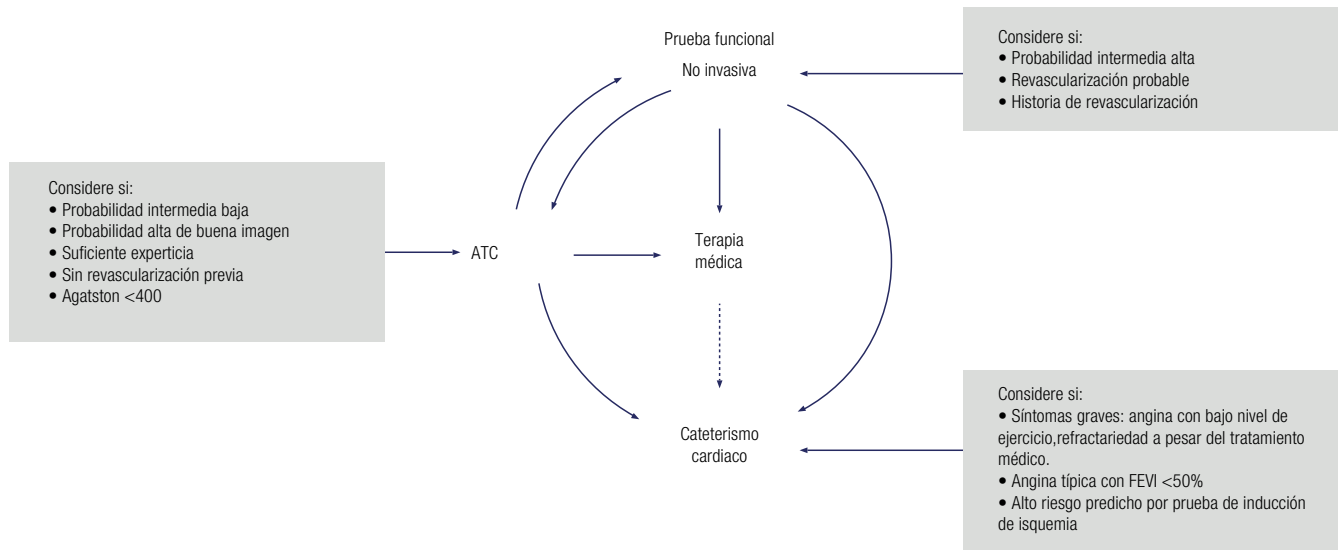


Figura 3. Elementos para la solicitud de pruebas diagnósticas en el paciente con sospecha de enfermedad coronaria. Modificado de Knuuti J et al. 2019 ESC *Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes*. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-477.

¿Cómo hacer el tratamiento del síndrome coronario crónico?

Se debe iniciar tratamiento médico para el SCC con los cambios terapéuticos en el estilo de vida, que son costo-efectivos, modulan el riesgo cardiovascular global y tienen efectos benéficos en reducción de muerte cardiovascular. Se debe promover la actividad física regular de moderada intensidad, al menos 150 minutos/semana (30 minutos 5 veces/semana) o 75 minutos/semana si la actividad es de alta intensidad. Implementar la dieta con inclusión de vegetales, frutas y cereales enteros, con preferencia por las grasas de origen vegetal, pescado y pollo, y disminución de las carnes rojas. Se recomienda para los pacientes en sobrepeso una pérdida entre 5 % - 10 % del peso corporal, en busca de un índice de masa corporal entre 18,5 - 24,9 kg/m², suspender el tabaco, además de la búsqueda y control de comorbilidades como la diabetes, dislipidemia, hipertensión y enfermedad renal crónica.

La terapia farmacológica está compuesta por los medicamentos para prevención de eventos y el alivio de síntomas. Los primeros procuran la disminución de los eventos agudos. El ácido acetil salicílico (AAS), en dosis entre 75 mg - 100 mg continúa siendo clave en el tratamiento antiagregante

en pacientes con antecedente de SCA o revascularización; aunque con un nivel de recomendación bajo (IIb) en pacientes con EC, pero sin los antecedentes anotados. Como alternativa, el clopidogrel en dosis de 75 mg al día si el paciente tiene intolerancia o alergia al AAS. Los pacientes que atraviesen el umbral terapéutico deben recibir estatinas de alta potencia puesto que son considerados pacientes de muy alto riesgo. Si es necesario se puede adicionar ezetimibe e inhibidores de la PCSK-9, en los pacientes que no alcanzan las metas de C-LDL con la dosis máxima de estatina.

Para el control de los síntomas se tendrá en cuenta el perfil clínico de los pacientes para seleccionar la mejor estrategia terapéutica (Figura 4).

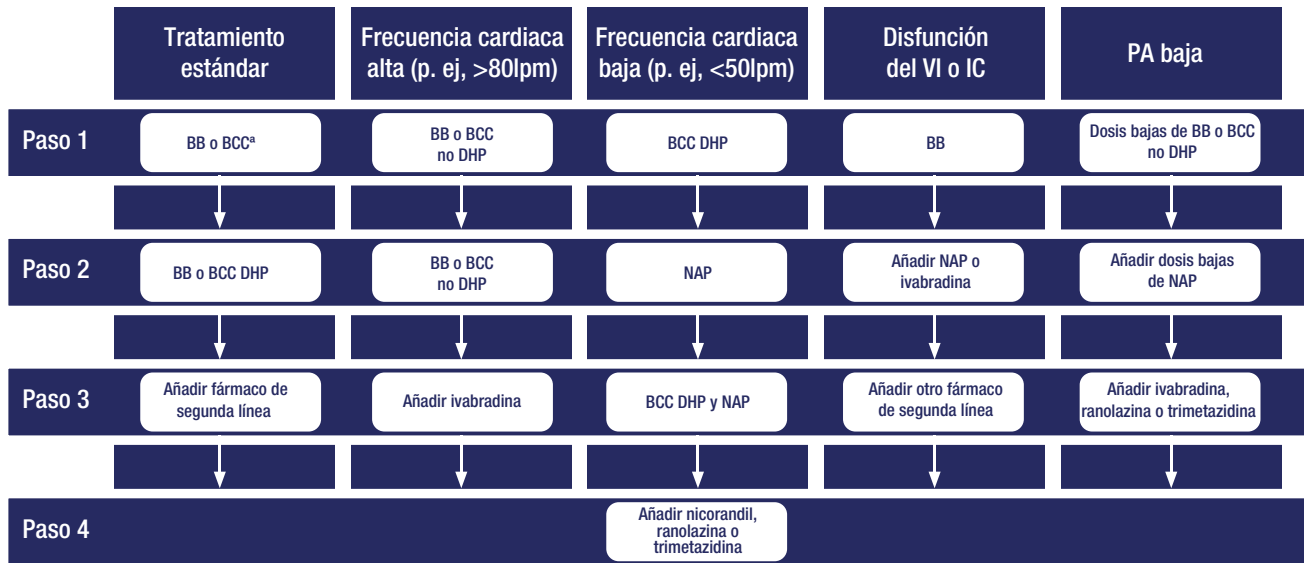


Figura 4. Estrategias de tratamiento para alivio de síntomas en el síndrome coronario crónico, teniendo en cuenta el perfil clínico del paciente. BB: betabloqueador; BCC: bloqueadores de canales de calcio; DHP: dihidropiridínico; IC: insuficiencia cardíaca; lpm: latidos por minuto; NAP: nitrato de acción prolongada; PA: presión arterial; VI: ventrículo izquierdo. Modificado de *Knuuti J et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2020;41(3):407-477.*

El cateterismo cardiaco y la potencial revascularización es controversial en el tratamiento actual del SCC. Los ensayos clínicos han revelado consistentemente que la revascularización sistemática no tiene efectos sobre la supervivencia; sus beneficios se limitan a desenlaces secundarios de los estudios, especialmente alivio de síntomas, mejoría de calidad de vida y reducción de la necesidad de revascularización emergente. El estudio *ISCHEMIA*, en pacientes con SCC con isquemia moderada a grave en una prueba de inducción, evaluó el beneficio en la realización de arteriografía coronaria y eventual revascularización en comparación con tratamiento médico óptimo. El desenlace primario luego de cuatro años de seguimiento no demostró diferencias estadísticamente significativas (Hazard ratio [HR] ajustado 0,93 [0,8 - 1,08] p = 0,34). Tampoco se registraron diferencias significativas en infarto, muerte cardiovascular, ataque cerebrovascular y el análisis de beneficio clínico neto. Nuevamente se demuestra beneficio significativo de la revascularización en la tasa de infarto del miocardio, así como menor desarrollo de angina, con mejoría en la calidad de vida. Toda la evidencia apunta a un uso restringido de la coronariografía y la revascularización en el paciente con SCC, para reservar su solicitud a los pacientes con mayor beneficio.

Mensajes indispensables

El abordaje diagnóstico de los pacientes con sospecha de SCC parte de una historia clínica juiciosa, junto con el electrocardiograma y ecocardiografía. Esto dará al médico los elementos para establecer la PPT de la enfermedad, seleccionar la prueba adecuada para la estratificación del riesgo, aclarar el diagnóstico y establecer pronóstico. La mayoría de los pacientes con una prueba positiva recibirán manejo médico y debe tenerse claro que no todo resultado positivo en pruebas de inducción de isquemia confirma el diagnóstico de EC y, mucho menos, es indicación de arteriografía coronaria, la cual está restringida a los pacientes de mayor riesgo por clínica, exámenes basales o las pruebas para inducción de isquemia; este grupo tiene mayor potencial beneficio de la revascularización (**Figura 5**).

Síndrome coronario crónico: ¿cómo tomar la decisión de estratificación?

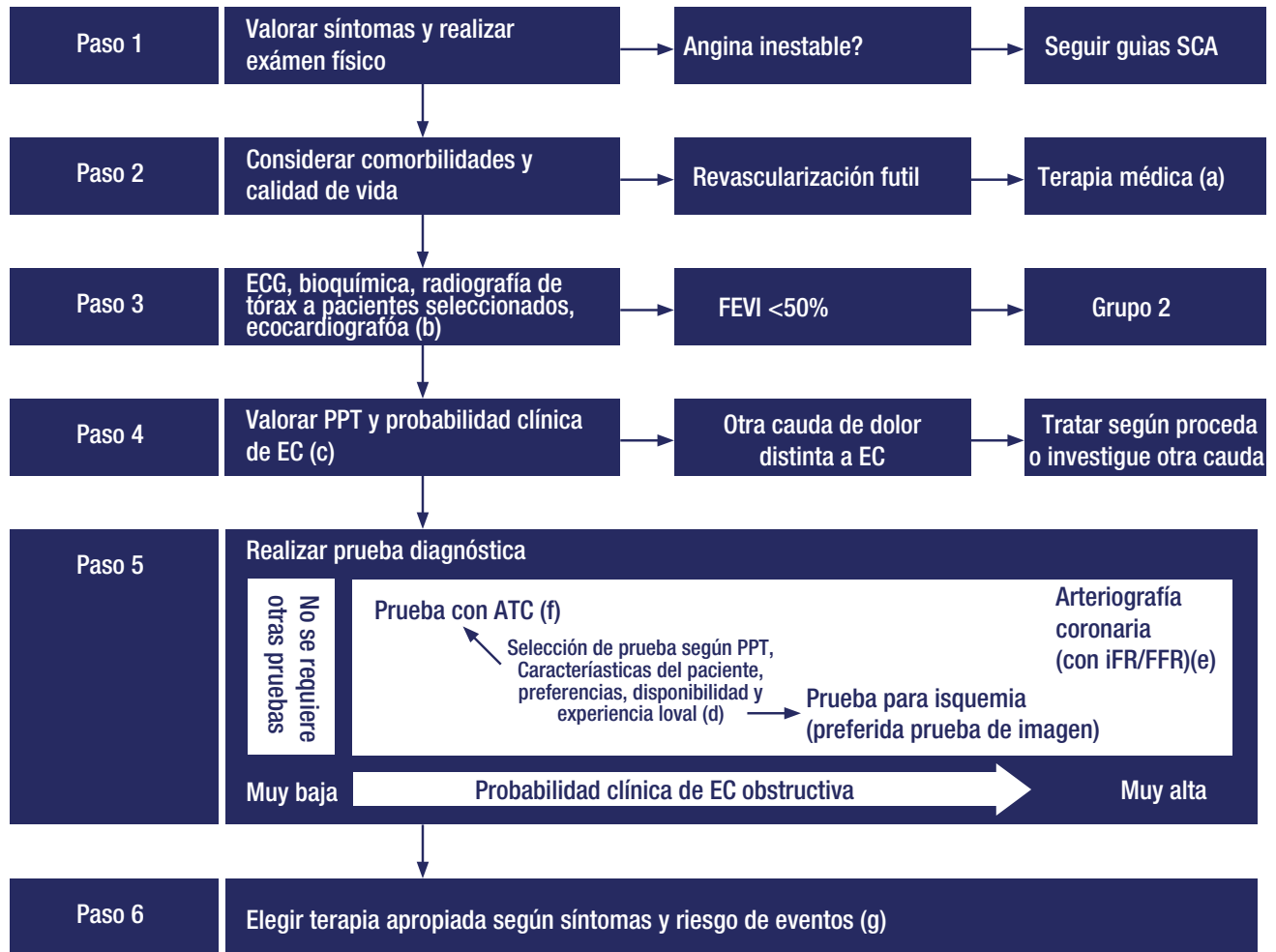


Figura 5. Estrategia diagnóstica en pacientes con sospecha de enfermedad coronaria. ATC: angiogramografía coronaria; EC: enfermedad coronaria; ECG: electrocardiograma; FEVI: fracción de expulsión del ventrículo izquierdo; FFR: reserva fraccional de flujo; iFR: índice diastólico instantáneo sin ondas; PPT: probabilidad pretest; SCA: síndrome coronario agudo.

(a) Si el diagnóstico de EC es incierto, establecer el diagnóstico con imagen funcional no invasiva puede ser razonable antes del tratamiento.

(b) Se puede omitir en pacientes muy jóvenes y sanos en los que el dolor torácico tenga causa extra-cardíaca, o en pacientes con múltiples comorbilidades para los que el resultado de la ecocardiografía no tiene consecuencias en el tratamiento posterior.

(c) Se puede considerar la prueba de esfuerzo en pacientes seleccionados para evaluar síntomas, arritmias, tolerancia al ejercicio, respuesta de la presión arterial y riesgo de eventos.

(d) Capacidad de realizar ejercicio, riesgos individuales relacionados con la prueba y probabilidad de obtener un diagnóstico.

(e) Probabilidad clínica alta y síntomas que no responden adecuadamente al tratamiento, riesgo alto de eventos según la clínica o diagnóstico incierto en pruebas no invasivas.

(f) Imagen funcional para detección de isquemia cuando la ATC muestre un grado indeterminado de EC o no sea diagnóstica.

(g) Considerar la angina sin enfermedad obstructiva en las arterias epicárdicas.

Modificado de *Knuuti J et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2020;41(3):407-477.*

Viñeta clínica (desenlace)

Se trata de un paciente que en valoración inicial se realizó evaluación de los síntomas, examen físico y un electrocardiograma que descartó inicialmente un síndrome coronario agudo. Adicionalmente en esa evaluación inicial no se encontraron comorbilidades graves que indicaran que una posible revascularización sería fútil. El electrocardiograma tenía como hallazgo adicional una anomalía auricular izquierda y signos de hipertrofia ventricular izquierda, sin otras alteraciones. Se realizó ecocardiografía con un ventrículo izquierdo de tamaño normal, con hipertrofia concéntrica, FEVI 55 %, contractilidad normal, disfunción diastólica grado II y dilatación moderada de la aurícula izquierda. No había valvulopatías, alteraciones en grandes vasos ni pericardio, además baja probabilidad de hipertensión pulmonar.

Al descartar otras causas del dolor, se considera dolor típico en hombre de 60 años, con una PPT de 44 % (riesgo intermedio alto) (**Tabla 1**), apoyado en los factores de riesgo adicionales del paciente (**Figura 2**) y por disponibilidad, costos, buena ventana ecocardiográfica y ausencia de alteraciones segmentarias o trastornos de conducción, se realizó ecocardiografía estrés con ejercicio (**Figura 3**). Este estudio mostró capacidad de ejercicio reducida, no tuvo alteraciones en el electrocardiograma durante la prueba, pero sí se consideró positiva para inducción de isquemia por aparición de hipocinesia en segmento apical y medio de la cara anterior. Con este resultado, al tener comprometidos 2 segmentos, se consideró que no tenía riesgo alto en la estratificación, al tener compromiso de menos de 3 segmentos (**Tabla 3**), por lo que se consideró que, si bien tenía un SCC, era de manejo médico.

Se inició terapia para prevención de eventos con atorvastatina en dosis de alta intensidad, no se consideró AAS pues el paciente no había tenido SCA ni revascularización, además se optimizó terapia antihipertensiva con medicamentos con propiedades antianginosas, con bisoprolol/amlodipino 5 mg/5 mg y se dejó además dinitrato de isosorbide sublingual 5 mg en caso de angina o como prevención de angina al salir a hacer ejercicio (**Figura 4**). Se inició también terapia de rehabilitación cardíaca, con lo cual se controlaron cifras tensionales y en control a las 4 semanas, refería resolución de la angina.

Bibliografía

1. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-477.
2. Budoff MJ, Mayrhofer T, Ferencik M, et al. Prognostic Value of Coronary Artery Calcium in the PROMISE Study (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain). *Circulation*. 2017;136(21):1993-2005.
3. Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, et al. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2015;372(14):1291-1300.
4. Lubbers M, Coenen A, Kofflard M, et al. Comprehensive Cardiac CT With myocardial Perfusion Imaging Versus Functional Testing in Suspected Coronary Artery Disease: The Multicenter, Randomized CRESCENT-II Trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018; 11:1625.
5. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2020;382(15):1395-1407.
6. Saraste A, Barbato E, Capodanno D, et al. Imaging in ESC clinical guidelines: chronic coronary syndromes. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(11):1187-1197.

Capítulo 4

Escenarios clínicos en anticoagulación ¿Cuándo y cómo?

Andrea Restrepo

Sección de Medicina Interna
Departamento de Medicina Interna vascular
Fellow de vascular periférico
Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

Rafael Herrera

Internista Vascular Institución prestadora de servicios de salud
IPS Universitaria, Sección de Medicina Interna
Departamento de Medicina Interna vascular
Profesor de Vascular Periférico
Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

Alejandro Hernández Arango

Internista Institución prestadora de servicios de salud
IPS Universitaria, Sección de Medicina Interna
Departamento de Medicina Interna
Profesor de Medicina Interna
Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

Guía para el aprendizaje

¿Qué debe repasar antes de leer este capítulo?

- Fisiología de hemostasia
- Farmacología de los anticoagulantes y antiagregantes

Los objetivos de este capítulo serán:

- Definir indicaciones y contraindicaciones de anticoagulación en diferentes contextos clínicos.

Fibrilación auricular

Viñeta clínica 1

Paciente de 92 años postrado en cama, dependiente para todas sus actividades básica e instrumentadas después de accidente cerebrovascular (ACV) previo hace 5 años, escala mRankin de 5, hipertenso, diabético con escara sacra profunda, le tomaron un electrocardiograma (EKG) que demuestra fibrilación auricular ¿cuál es la conducta más apropiada para este paciente?

La nueva Guía europea (1) nos deja resumido el manejo en un ABC de la fibrilación auricular (FA) “A” de anticoagulación, “B” de *better symptoms* o control de síntomas y C de control de comorbilidades. Nos centraremos en la A. En 3 pasos simples:

Paso 1: Diagnóstico de fibrilación auricular (para el que solo es necesario un EKG de 12 derivadas con criterios compatibles R-R variable ausencia de onda P) **más paciente elegible**, es decir, tener en cuenta la funcionalidad y el estado de fragilidad, el perfil riesgo-beneficio del inicio de la anticoagulación (puede ser útil la escala de FRAIL o Barthel en algunos casos).

Paso 2: ¿Tiene mi paciente fibrilación auricular valvular? Es definido como FA + válvula mitral mecánica protésica o estenosis mitral moderada a severa, en cuyo caso solo están indicados los antagonistas de la vitamina K.

Paso 3: ¿Alto riesgo de embolismo (puntaje CHA2DS2-VASc=1 en hombres, 2 en mujeres)? Se debe anticoagular, el cálculo del CHA2DS2-VASc I dejó en su idioma original para

recordar el acrónimo (*Congestive heart failure, Hypertension, Age >75 years (2 points), Diabetes mellitus, Stroke (2 points), Vascular disease, Age 65 - 74 years, Sex category (female)*).

Notas adicionales

1. Un puntaje HASBLEED >3 no es contraindicación de anticoagulación, sino de seguimiento más estrecho.

2. La elección entre NOAC (No antivitamina K AntiCoagulantes) y antagonista de la vitamina K se puede guiar por el puntaje SAME-TT2R2, el cual dejó en idioma original para el mejor entendimiento del acrónimo (*Sex female, Age <60 years, Medical history, Treatment interacting drug, Tobacco use, Race non-Caucasian*), el cual en caso de ser mayor o igual a 3 se debe considerar NOAC. **Tabla 1.**

3. Para los usuarios de Warfarina se recomienda INR entre 2 - 3 con un tiempo en rango terapéutico mayor al 70 %, es decir, más del 70 % de las mediciones en este rango.

Escenarios clínicos en anticoagulación ¿Cuándo y cómo?

	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán	Edoxabán
Dosis estándar	150 mg bid	20 mg una vez al día	5 mg bid	60 mg una vez al día
Dosis más baja	110 mg bid			
Dosis reducida		15 mg una vez al día	2,5 mg bid	30 mg una vez al día
Criterios de reducción de dosis	Dabigatrán 110 mg dos veces al día en pacientes con: <ul style="list-style-type: none"> • Edad ≥ 80 años • Uso concomitante de verapamilo, o • Mayor riesgo de sangrado. 	CrCl 15 – 49 ml/min	Al menos 2 de 3 criterios: <ul style="list-style-type: none"> • Edad ≥ 80 años • Peso corporal ≤ 60 kg, o • Creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dL (133 $\mu\text{mol/L}$) 	Si alguno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • CrCl 15 – 50 ml/min, • Peso corporal ≤ 60 kg, • Uso concomitante de dronedarona, ciclosporina, eritromicina o ketoconazol.

Tabla 1. Nuevos anticoagulantes orales. bid = bis in die (dos veces al día); CrCl = aclaramiento de creatinina; od = omni die (una vez al día).

Viñeta clínica 1 (desenlace)

Es un paciente frágil con una expectativa de vida corta por lo cual se decide (riesgo-beneficio) no anticoagular a pesar de tener alto riesgo embólico por escalas de riesgo.

Trombofilias

Viñeta clínica 2

Paciente femenina de 35 años quien se encuentra hospitalizada por una trombosis venosa profunda femoropoplítea izquierda, sin un factor de riesgo provocador. Sin antecedentes familiares de trombosis. Ordenan perfil de síndrome antifosfolípido el cual es negativo y entre los paraclínicos ordenados reportan mutación en el factor V Leiden heterocigoto.

¿Cuál debería ser la conducta?

Las trombofilias son estados que se asocian a un aumento del riesgo de trombosis. Se clasifican en trombofilias adquiridas y congénitas, estas últimas tienen una tendencia genética a la enfermedad trombo-embólica debido a una alteración cualitativa o cuantitativa en los factores de la coagulación. Las que son de etiología adquirida, generalmente son por mecanismo multifactoriales, y entre estas se encuentra principalmente el síndrome antifosfolípido (2). **Tabla 2.**

Hereditaria	Adquirida
Deficiencia de Proteína C (PC). Deficiencia de Proteína S (PS). Deficiencia de antitrombina III (AT). Factor V de Leiden (FVL). Mutación p20210 del gen Protrombina. Polimorfismo PAI-1 4G/5G MTHFR 677TT.	Anticoagulante Lúpico. Anticuerpos Antifosfolípidos. Anticuerpos Anti β 2 GPI. Hiperhomocisteinemia (HHCY). Aumento de PAI-1. Resistencia a la Proteína C activada (RPCa) adquirida.

Tabla 2. Tipos de trombofilia. Adaptado de (2).

El estudio de las trombofilias tiene aplicación clínica cuando un paciente presenta un evento trombótico sin una causa clara. Dado que el síndrome antifosfolípido es una entidad frecuente, que confiere un alto riesgo trombótico y un manejo anticoagulante específico, se debe buscar en estos escenarios. En cuanto a las recomendaciones con respecto a las trombofilias heredadas, en múltiples estudios se ha encontrado que no hay mayor riesgo de recurrencia en pacientes con tamizaje positivo para trombofilia con respecto al de la población general; por esto se realizan las siguientes recomendaciones (3):

- No están indicadas las pruebas indiscriminadas de trombofilias heredadas en pacientes no seleccionados cuando presentan un primer episodio de trombosis, dado que no modificará la conducta en el paciente.
- Decisiones sobre la duración de la anticoagulación (de por vida o no) debe hacerse con referencia a las características del evento, esto independientemente de si tiene un reporte de una trombofilia heredada.
- Pruebas de trombofilias hereditarias en pacientes seleccionados, como son aquellos con una fuerte historia familiar de trombosis, dada por un familiar de primer grado que haya presentado un evento trombótico antes de los 45 años, puede influir en las decisiones sobre la duración de anticoagulación y consejería genética.
- Estudio de trombofilias heredadas no está indicada en pacientes con trombosis arterial.

Viñeta clínica 2 (desenlace)

Es por esto, que, con respecto al caso clínico anterior, la conducta a seguir es la siguiente:

1. Inicio de anticoagulación.
2. Requiere estudio para descartar síndrome antifosfolípido con anticoagulante lúpico, beta 2 glicoproteínas IgG e IgM, anticardiolipina IgG e IgM.
3. Tamizajes para neoplasia según la edad, en este caso citología vaginal.
4. Asesoría de planificación familiar para evitar terapia hormonal con estrógenos y progestágenos, dado que pueden incrementar el riesgo de un segundo episodio de trombosis.
5. Cita de control para definir tiempo de anticoagulación, con indicación en este caso de terapia extendida por tratarse de trombosis sin un factor provocador.

Viñeta clínica 3

Paciente masculino de 44 años hospitalizado para estudio de anasarca, realizan paraclínicos donde reportan proteinuria de 11 gramos/24 horas, albúmina sérica de 2,3 gr/dL, creatinina sérica de 1,1 mg/dL, y el resto de paraclínicos normales. Realizan diagnóstico de síndrome nefrótico y realizan biopsia renal donde se demuestra una glomerulopatía focal y segmentaria, variedad colapsante. No ha tenido sangrados.

Escenarios clínicos en anticoagulación ¿Cuándo y cómo?

¿Requiere el paciente anticoagulación?

El síndrome nefrótico se caracteriza por la presencia de proteinuria $\geq 3,5$ g/24 horas, acompañada de albuminemia $< 3,0$ g, edemas periféricos, hiperlipidemia, lipiduria y aumento del riesgo trombótico por aumento en factores procoagulantes y disminución de factores anticoagulantes.

Los patrones histológicos asociados al síndrome nefrótico son la enfermedad de cambios mínimos, glomeruloesclerosis focal y segmentaria, glomerulopatía membranosa y glomerulonefritis membranoproliferativa, las cuales pueden tener una etiología primaria o secundaria (4).

Es importante en este grupo de pacientes determinar el riesgo trombótico, dado que el 25 % de los adultos con síndrome nefrótico presenta trombosis, y de estos, el 37 % de pacientes tienen de base una nefropatía membranosa, y solo el 24 % alguno de los otros patrones histológicos. Entre los eventos trombóticos se presenta trombosis venosa profunda en 15 %, embolia pulmonar en 10 - 30 % y trombosis de la vena renal en 25 - 37 %. Al tener en cuenta, además, que los eventos trombóticos en este grupo de pacientes ocurren en los primeros 6 meses del diagnóstico (5).

Dado el riesgo que confiere esta patología, es importante determinar si el paciente requiere o no anticoagulación para prevención primaria. Esto dependerá entonces de:

1. Riesgo de sangrado, el cual se puede determinar basado en la escala de HAS-BLED.
2. Tipo histológico: Mayor riesgo en la glomerulopatía membranosa.
3. Nivel de albúmina, a menor nivel mayor riesgo trombótico.
4. Factores de riesgo adicionales: mayor de 60 años, proteinuria > 10 g/24 horas, índice de masa corporal (IMC) > 35 kg/m², trombosis venosa profunda (TVP) previa, inmovilización prolongada, cirugía reciente, clase funcional III a IV de la *New York Heart Association*.

Una vez se determine si el paciente requiere o no anticoagulación, la decisión del medicamento a utilizar dependerá del clínico; las guías internacionales recomiendan el uso de enoxaparina 40 mg día, o Warfarina en niveles de

INR de 2 - 3, sin embargo, es importante tener en cuenta que estos pacientes tienen por lo general, alteración en la función renal y es importante determinar la tasa de filtración glomerular del paciente para definir si requiere ajustes en la dosis o medicamento elegido (6).

Viñeta clínica 3 (desenlace)

Es por esto que, con respecto al caso clínico anterior, la conducta a seguir es la siguiente:

1. Paciente con bajo riesgo de sangrado por puntaje de HAS-BLED.
2. Por tener una albúmina menor de 2,5 gr/dL y adicionalmente factores de riesgo como proteinuria > 10 g/24 horas, se decide iniciar manejo con enoxaparina 40 mg día, por al menos 6 meses, y suspender una vez la albúmina esté por encima de 3,0 gr/dL, con mejoría de proteinuria.

Trombosis venosa profunda

Viñeta clínica 4

Paciente de 78 años hospitalizado por accidente cerebrovascular hemorrágico secundario a ruptura de aneurisma, se realiza manejo quirúrgico con adecuada evolución. Al tercer día de hospitalización ordenan Doppler venoso por edema en miembro inferior derecho, con lo que diagnosticaron trombosis venosa profunda iliofemoral derecha.

¿Cuál sería la conducta?

La trombosis venosa profunda es una patología prevalente en nuestro medio y requiere una adecuada detección para impactar en la morbi-mortalidad. Una vez se realiza el diagnóstico es indispensable determinar el riesgo vs. beneficio de la anticoagulación y para esto se sugiere realizar las siguientes pautas de manejo:

1. Determinar si el paciente tiene contraindicación de anticoagulación: En la **Tabla 3** se exponen las contraindicaciones para el inicio de terapia anticoagulante. En estos casos se recomienda el filtro de vena cava, únicamente en pacientes con trombosis venosa profunda proximal aguda o que hayan presentado episodio de tromboembolismo pulmonar

y tengan una contraindicación absoluta de anticoagulación. Además, se debe tener en cuenta que únicamente aplica para

el paciente en donde el evento trombotico se haya presentado en las últimas 4 semanas (7).

Contraindicaciones absolutas	Contraindicaciones relativas
Sangrado activo	Diátesis hemorrágica leve o moderada, con trombocitopenia (plaquetas >20.000)
Diátesis hemorrágica o conteo plaquetario <20.000/mm ³	Metástasis cerebral
Neurocirugía, cirugía ocular, sangrado intracraneano en los últimos 10 días	Trauma mayor reciente
	Cirugía abdominal mayor en los últimos 2 días
	Sangrado gastrointestinal o urinario en los últimos 14 días
	Endocarditis
	Hipertensión grave (Presión sistólica >200 mmHg, presión diastólica >120 mmHg, o ambas)

Tabla 3. Contraindicaciones de anticoagulación.

2. En caso de no tener una contraindicación definir el tratamiento anticoagulante. El manejo se divide en 3 fases:

- Fase inicial: 5-10 días.
- Fase a largo término: periodo de 3 - 6 meses.
- Fase de terapia extendida: más allá de 6 meses.

El manejo de elección depende de la indicación, las recomendaciones de las guías sugieren terapia con anticoagulantes directos por su perfil de seguridad, con respecto a la Warfarina, sin embargo, en paciente con

diagnóstico de síndrome antifosfolípido, la terapia con Warfarina sigue siendo de elección (8).

A continuación, se exponen las dosis de las terapias anticoagulantes:

- Warfarina: Iniciar terapia puente con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) a dosis de anticoagulación (enoxaparina 1 mg/kg cada 12 horas), dar dosis de carga de 10 mg el día 1 y 2 con dosis adicionales según del INR al día 3 (metas más rápidas que la dosis de 5 mg al día, sin aumento en efectos adversos).

Escenarios clínicos en anticoagulación ¿Cuándo y cómo?

Viñeta clínica 4 (desenlace)

Es por esto, que, con respecto al caso clínico anterior, la conducta a seguir es la siguiente:

1. Tiene contraindicación absoluta para el inicio de anticoagulación, con trombosis venosa profunda aguda proximal, por lo cual requiere filtro de vena cava.
2. Una vez resuelva el sangrado y sea seguro el inicio de anticoagulación, se beneficia de terapia con anticoagulantes directos, específicamente apixabán por la seguridad en sangrado en sistema nervioso central.

los factores provocadores, se deben clasificar en persistentes o transitorios y si se trata de un factor mayor o menor, como se expone a continuación (9).

Tromboembolismo pulmonar

Viñeta clínica 5

Paciente de 54 años quien consulta al servicio de urgencias por disnea y dolor torácico súbito, al ingreso realizan angiotomografía donde se realiza diagnóstico de tromboembolismo pulmonar. El paciente se encuentra estable hemodinámicamente, con ecocardiografía normal y troponinas negativas, con una clasificación de riesgo bajo. La paciente niega antecedentes personales, estudios de tamizaje de neoplasias normales y al interrogatorio no se encuentran factores provocadores que expliquen el evento trombótico ni contraindicaciones para el inicio de la anticoagulación.

¿Cuál sería la conducta?

La tromboembolia venosa es una causa importante de mortalidad a nivel mundial, una vez se realice el diagnóstico es indispensable el inicio de anticoagulación, según los parámetros previamente descritos (ver **Viñeta clínica 4**). Sin embargo, una vez se defina el tratamiento se requiere determinar el tiempo de continuidad de la terapia para prevenir recurrencias e impactar en el pronóstico del paciente. Para esto se requiere tener en cuenta el riesgo de sangrado que tiene el paciente y el riesgo de recurrencia.

Se recomienda la estimación de sangrado con la escala propuesta por la guía CHEST (7), mientras que la estimación de riesgo de recurrencia se definirá según las características del paciente, siendo este un evento provocado o no provocado cuando no se encuentran factores desencadenantes. A su vez,

Factores de riesgo provocadores		
	Persistentes	Transitorios
Mayor	Cáncer (sin tratamiento, recaída o progresión o tratamiento en curso)	Cirugía mayor: Anestesia >30 minutos, postrado en cama al menos por 3 días por enfermedad aguda. Cesárea.
Menor	Enfermedad inflamatoria intestinal. Parálisis / paresia de miembros inferiores. Falla cardíaca congestiva. IMC >30 Kg/m ² . TFG <50 ml/min. Historia familiar de TVP. Trombofilia adquirida / hereditaria.	Cirugía con anestesia <30 minutos. Inmovilización menor de 3 días. Viaje >8 horas. Terapia hormonal. Embarazo o puerperio. Trauma en miembros inferiores con movilidad reducida. Lesión en la pierna asociada a movilidad reducida al menos 3 días.

Tabla 4. Clasificación de riesgo de evento tromboembólico venoso. IMC: índice de masa corporal; TFG: tasa de filtración glomerular; TVP: trombosis venosa profunda.

Según esto, se definirá el tiempo de anticoagulación.

Viñeta clínica 5 (desenlace)

Es por esto, que, con respecto al caso clínico anterior, la conducta a seguir es la siguiente:

1. Inicio de anticoagulación con anticoagulante directo.
2. Evaluación de riesgo a los 3 meses, en caso de ser bajo riesgo de sangrado y no tener contraindicación, continuar terapia extendida y evaluación periódica cada 3 meses.

Enfermedad tromboembólica venosa asociada a cáncer

Viñeta clínica 6

Paciente de 46 años con diagnóstico reciente de cáncer de páncreas quien va a iniciar quimioterapia específica, no tiene historia previa de enfermedad tromboembólica venosa. Tiene un puntaje de Khorana de 3 dado por su diagnóstico de Base y una hemoglobina (Hb) de 9 g/L.

¿Requiere este paciente profilaxis antitrombótica?

El cáncer y la enfermedad tromboembólica venosa son 2 condiciones clínicas que caminan de la mano. Los pacientes con cáncer tienen 4 a 7 veces más riesgo de presentar un evento tromboembólico y 3 veces más riesgo de una recurrencia de estos; por otro lado, en presencia de este binomio tienen un mayor riesgo de muerte y el doble de riesgo de presentar sangrados mayores.

Escenarios clínicos en anticoagulación ¿Cuándo y cómo?

El riesgo tromboembólico también depende del tipo de tumor, es muy alto para los tumores de páncreas, cerebrales y gástricos; alto para tumores del tracto genitourinario, ginecológicos, linfomas y menos importante en otros tipos de tumores como los cutáneos.

En vista de lo anterior, los pacientes con cáncer en el contexto hospitalario deben recibir profilaxis antitrombótica y algunos pacientes en el ámbito ambulatorio con alto riesgo también se benefician de la terapia, estos últimos cuando tienen un puntaje de Khorana mayor o igual a 2 antes de iniciar un nuevo régimen de quimioterapia siempre y cuando no tengan un alto riesgo de sangrado.

Según guías como la NCCN y ASCO (10), las opciones terapéuticas serán HBPM, Apixabán y Rivaroxabán a dosis profilácticas al menos por 6 meses o durante el tiempo que dure la terapia (11). Es de resaltar que Apixabán y Rivaroxabán fueron incluidos recientemente en estas recomendaciones luego de los resultados de los estudios AVERT y CASSINI que en resumen mostraron que se debe tratar a 21 pacientes con estos medicamentos para prevenir un evento tromboembólico venoso y que se requieren 77 pacientes en tratamiento para que se presente un evento de sangrado mayor, lo que habla de un beneficio neto a favor de dicha terapia (12).

Trombosis arteriales

Viñeta clínica 7

Paciente de 72 años con antecedente de hipertensión arterial, Diabetes mellitus y tabaquismo pesado. Ingresa por cuadro de 12 horas de evolución de intenso dolor de inicio súbito en miembro inferior izquierdo. Al examen físico con frialdad de la extremidad, cianosis de los dedos y ausencia de pulsos poplíteo e infrapoplíteo de dicha extremidad, además leve alteración de la movilidad distal de la extremidad. Se hace diagnóstico de isquemia aguda IIA y se deriva urgente a cirugía vascular.

¿Se debería ordenar anticoagulación?

La isquemia arterial aguda de una extremidad se define como una rápida y súbita reducción en su flujo sanguíneo que produce signos y síntomas nuevos y que pone en riesgo su viabilidad por lo que el diagnóstico. Las causas más frecuentes son trombosis in situ de una placa aterosclerótica

en el 85 % de los casos y los embolismos que representan el 15 % de los casos, principalmente cardioembolias por FA y trombos murales, pero también otras causas menos comunes como trombosis in situ por síndrome antifosfolípido, mixomas, endocarditis, trombos valvulares o embolia paradójica (*Thrombolysis or Peripheral Arterial Surgery [TOPAS]*).

Una vez se sospeche el diagnóstico, las guías recomiendan iniciar anticoagulación con dosis terapéuticas de heparinas, pero con un grado de recomendación IC, esto con el concepto teórico de reducir la injuria causada por la isquemia, prevenir la extensión del coágulo y el embolismo, lo cual no está bien comprobado en estudios clínicos (13).

Guías ESC (*European Society of Cardiology*)

El tiempo de extensión de la anticoagulación no es claro, pero la conducta más razonable es que si el paciente no tiene otra indicación de anticoagulación esta se debe dejar a dosis plena por 1 mes; después definir si según el riesgo de sangrado se beneficia de nuevas terapias como la combinación de ácido acetilsalicílico (ASA) más Rivaroxabán a dosis bajas (2,5 mg cada 12 horas) para reducir el riesgo de pérdida de la extremidad y eventos cardiovasculares mayores (14).

Precisamente otra indicación para el uso de anticoagulantes proviene del estudio COMPASS publicado en 2017 que demostró que en pacientes con enfermedad coronaria estable o enfermedad arterial periférica dada por revascularización o amputación por enfermedad arterial obstructiva crónica, claudicación con evidencia de índice tobillo/brazo <0,9; estenosis carotídea >50 % evidenciada por Doppler o arteriografía o con historia de revascularización previa de este lecho, Rivaroxabán 2,5 mg cada + ASA 100 mg día disminuye los eventos cardiovasculares mayores en un 28 %, y el riesgo de amputación de las extremidades en un 70 % a expensas de un aumento del riesgo de sangrado de mayor del 61 %, principalmente gastrointestinal (15).

Mensajes indispensables

Ante una situación clínica que requiera tomar una decisión sobre anticoagulación se debe siempre contextualizar el caso clínico, evaluar los factores de riesgo y tomar una decisión riesgo - beneficio según el paciente, recordar que las guías sirven para recomendar, pero que la clínica siempre prevalecerá.

Bibliografía

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* [Internet]. 2021 Feb 1;42(5):373–498. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
2. Connors JM. Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Sep 21;377(12):1177–87. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1700365>
3. Baglin T, Gray E, Greaves M, Hunt BJ, Keeling D, Machin S, et al. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br J Haematol* [Internet]. 2010 Apr;149(2):209–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.08022.x>
4. Kerlin BA, Ayoob R, Smoyer WE. Epidemiology and pathophysiology of nephrotic syndrome-associated thromboembolic disease. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2012 Mar;7(3):513–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.10131011>
5. Lionaki S, Derebail VK, Hogan SL, Barbour S, Lee T, Hladunewich M, et al. Venous thromboembolism in patients with membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2012 Jan;7(1):43–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.04250511>
6. Lin R, McDonald G, Jolly T, Batten A, Chacko B. A Systematic Review of Prophylactic Anticoagulation in Nephrotic Syndrome. *Kidney Int Rep* [Internet]. 2020 Apr;5(4):435–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ekir.2019.12.001>
7. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* [Internet]. 2016 Feb;149(2):315–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.026>
8. Lim W, Le Gal G, Bates SM, Righini M, Haramati LB, Lang E, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: diagnosis of venous thromboembolism. *Blood Adv* [Internet]. 2018 Nov 27;2(22):3226–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2018024828>
9. Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, Bauersachs R, Bellmunt-Montoya S, Black SA, et al. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* [Internet]. 2021 Jan;61(1):9–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejvs.2020.09.023>
10. Streiff MB, Abutalib SA, Farge D, Murphy M, Connors JM, Piazza G. Update on Guidelines for the Management of Cancer-Associated Thrombosis. *Oncologist* [Internet]. 2021 Jan;26(1):e24–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/onco.13596>
11. Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JL, Balaban EP, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* [Internet]. 2013 Jun 10;31(17):2189–204. Available from: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2013.49.1118>
12. D'Ambrosio L, Aglietta M, Grignani G. Preventing Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 May 30;380(22):2180–1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc1904003>
13. Björck M, Earnshaw JJ, Acosta S, Bastos Gonçalves F, Cochenne F, Debus ES, et al. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2020 Clinical Practice Guidelines on the Management of Acute Limb Ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* [Internet]. 2020 Feb;59(2):173–218. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejvs.2019.09.006>
14. Debus ES, Nehler MR, Govsyeyev N, Bauersachs RM, Anand SS, Patel MR, et al. Effect of Rivaroxaban and Aspirin in Patients With Peripheral Artery Disease Undergoing Surgical Revascularization: Insights From the VOYAGER PAD Trial. *Circulation* [Internet]. 2021 Oct 5;144(14):1104–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054835>
15. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, Diaz R, Widimsky P, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2018 Jan 20;391(10117):219–29. Available from:

XXI

Curso de actualización en

MEDICINA INTERNA

LÍQUIDOS Y ELECTROLITOS





Capítulo 5

Enfoque clínico del paciente con hipercalcemia

Elisa Bernal Sierra

Profesora adscrita al departamento de Medicina interna
Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia
Médica internista Hospital Pablo Tobón Uribe

Guía para el aprendizaje

¿Qué debe repasar antes de leer este capítulo?

- Es recomendable que antes de leer este capítulo y con el fin de entenderlo mejor, repase la fisiología de la homeostasis del calcio, tenga claro aspectos como la distribución corporal del calcio, los factores que contribuyen a la absorción y la excreción de este, y el papel de la hormona paratiroidea, la vitamina D y el hueso en la regulación del calcio sérico.

Los objetivos de este capítulo serán:

- Entender los mecanismos subyacentes de la hipercalcemia.
- Conocer las principales causas de hipercalcemia y diferenciarlas entre sí.
- Hacer un abordaje sistemático de un paciente con hipercalcemia.
- Este capítulo no pretende abordar el tratamiento de la hipercalcemia.

Viñeta clínica

Aurora es una mujer de 65 años que reside en Medellín. Su principal enfermedad es un trastorno afectivo bipolar (TAB) el cual viene siendo regularmente tratado por psiquiatría con litio y quetiapina, medicamentos que ha venido consumiendo por al menos 5 a 6 años. Recientemente en un examen de rutina se documentó un nódulo mamario y en los estudios subsecuentes se confirmó un cáncer de mama estadio II. Ingresó al servicio de urgencias por una semana de sed intensa, decaimiento funcional hasta la postración, somnolencia y debilidad para la marcha. En los paraclínicos de ingreso destaca creatinina de 3,4 mg/dL, calcio de 14 mg/dL y albúmina 3,2 g/dL.

Para revisar este tema iniciaremos un breve repaso de la homeostasis del calcio, lo cual es fundamental para entender más fácilmente el abordaje de los trastornos de este electrolito. Luego profundizaremos en el abordaje sistemático de la hipercalcemia.

¿Cuál es la importancia del calcio?

Se estima que un adulto tiene hasta 1 Kg de este catión cuya distribución es esencialmente extracelular. El 99 % de calcio corporal total está depositado en los huesos y los dientes, mientras solo el 1 % restante está circulante en sangre periférica, otros fluidos extracelulares y los tejidos blandos; aun así, esencialmente cualquier célula de nuestro cuerpo requiere de este ion para su adecuado funcionamiento (1,2).

Entre las funciones más destacadas de este catión, vale la pena mencionar procesos como el metabolismo del ATP, la diferenciación y proliferación celular, la contracción muscular, conducción nerviosa, la coagulación y la secreción hormonal. Adicional a las funciones directamente dependientes de la movilización de calcio, se reconoce que los receptores sensibles de calcio, ampliamente distribuidos en el cuerpo, pueden tener efectos en la motilidad gastrointestinal, secreción ácida gástrica, el tono vascular y la curación de heridas (1).

Las concentraciones séricas de este electrolito son reguladas por la absorción intestinal, la reabsorción renal y el intercambio desde el hueso, procesos que se ven afectados por la paratohormona (PTH), el pH sérico, las concentraciones de otros iones como el fósforo y el magnesio, la vitamina D y otras hormonas (1) **(Figura 1)**.

Aunque hay receptores sensibles a calcio en múltiples tejidos, aquellos que ejercen un verdadero control sobre la homeostasis del calcio son los ubicados en las paratiroides, los huesos, los túbulos renales, el intestino y las glándulas mamarias, y son capaces de producir una regulación rápida de las concentraciones del calcio en el espacio extracelular (1).

Las paratiroides son extremadamente sensibles a los cambios séricos de Ca^{2+} , de modo que los niveles altos de Ca^{2+} inhiben la secreción de PTH y los niveles bajos la estimulan. La PTH tiene una vida media muy corta, y para lograr sus efectos en la regulación del calcio ejerce su acción en el hueso al promover la resorción ósea y actúa sobre el riñón para favorecer la reabsorción de este ion y de magnesio, con lo que induce la excreción renal de fosfatos, y promueve la conversión de 25-hidroxi vitamina D en el metabolito activo 1,25-dihidroxi vitamina D (calcitriol). La forma activa de la vitamina D favorece la absorción intestinal y renal de calcio y

fosfato, y la mineralización ósea (1).

Por su lado, la calcitonina, que es secretada por la tiroides, cuando los niveles séricos de calcio aumentan, inhibe la secreción de PTH y limita la resorción ósea, pero a su vez favorece la activación de la vitamina D, con quien constituye también un asa de autorregulación negativa (1).

¿Cuáles son las concentraciones séricas de calcio?

El calcio sérico se encuentra en formas una ionizada (cerca del 47 %) o libre y otra no ionizada, el cual se encuentra unido a proteínas y forma complejos con otros ácidos inorgánicos

como sulfatos y fosfatos (8 - 10 %). La albúmina es la proteína a la que preferencialmente se une el calcio, pero hasta un 20 % puede unirse a otras proteínas como las globulinas. Esta proporción unida a proteínas es la inactiva, pero representa la reserva rápidamente disponible, en el caso de que los requerimientos aumenten agudamente (1,2).

En el medio tenemos la posibilidad de medir 2 fracciones, el ionizado regularmente reportado en la tirilla de gases arteriales y cuyos valores normales oscilan entre 1,16 – 1,31 mmol/l y la concentración total que regularmente es reportada en miligramos por decilitro, con valores normales entre 8,5 hasta 10,5 mg/dL (2,15 – 2,51 mmol/L) (1,2).

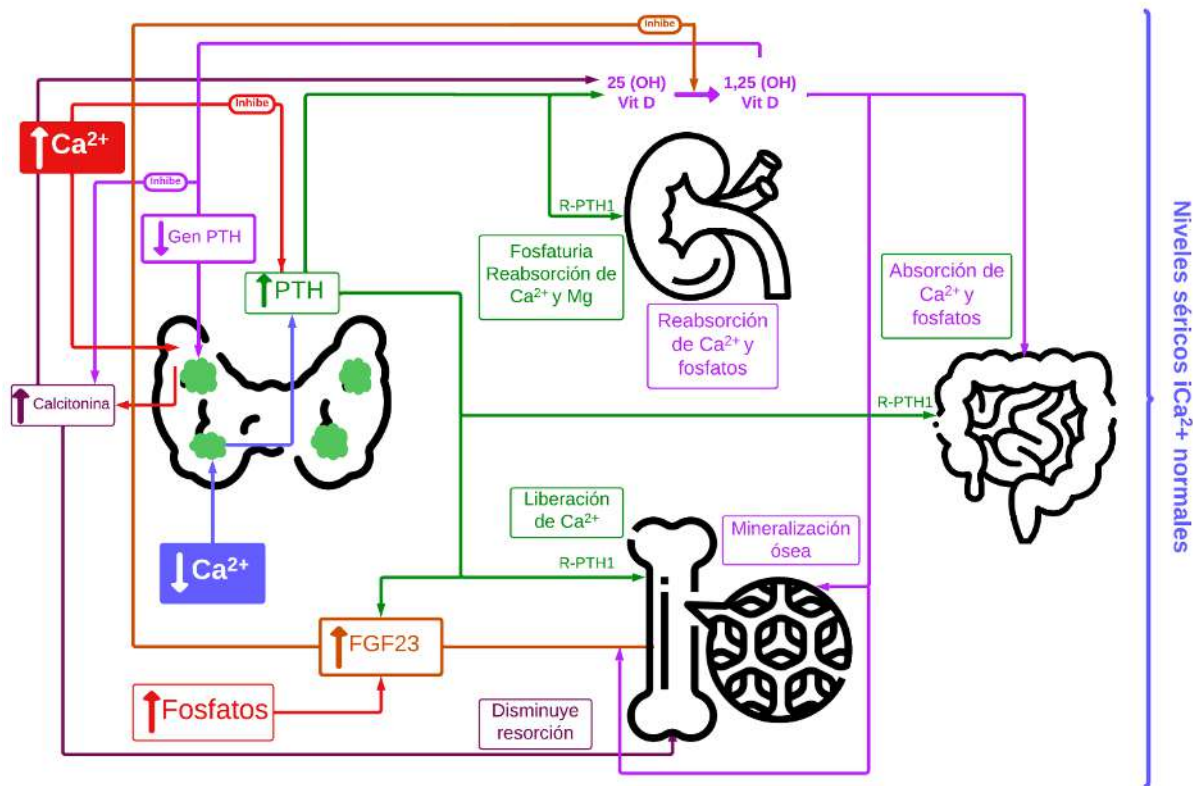


Figura 1. Homeostasis del calcio.

Enfoque clínico del paciente con hipercalcemia

¿Debo tener alguna consideración para interpretar estos valores?

Es importante reconocer que tiene muy pocas variaciones circadianas, con un mínimo descenso en la noche, no dependiente del ciclo de sueño vigilia y que la ingesta de alimentos poco afecta su concentración sérica (1).

La concentración de total de calcio se ve afectada por los niveles de albúmina sérica, y bajo el supuesto de que el calcio total disminuye en 0,8 mg/dL por cada g/dL de albúmina sérica por debajo del valor normal, algunos autores recomiendan hacer una corrección usando esta fórmula:

Calcio corregido = {[4 (albúmina normal) – albúmina del paciente] *0,8} + Calcio medido mg/dL

Esta corrección tiene muchos detractores, pues asume que hay una asociación lineal entre la cantidad de albúmina y su afinidad al calcio, sin embargo, a medida que la albúmina decrece, su afinidad por el calcio aumenta. De hecho, varios estudios han demostrado una mejor correlación entre el calcio total no corregido y el calcio ionizado (iCa²⁺), que entre el calcio corregido (usando esta u otras fórmulas) y el iCa²⁺. En general las fórmulas tienen un peor desempeño en los pacientes con insuficiencia renal o con albúmina <3 g/dL, en particular, en este último grupo de pacientes, las fórmulas pueden sobreestimar la calcemia (3–5).

Por su parte, el calcio ionizado se ve afectado por el estado ácido base; el aumento de aniones como el fosfato, el bicarbonato y el citrato quelan el calcio y disminuyen el calcio ionizado. Con un efecto similar sobre los valores de iCa²⁺ el pH alcalino aumenta la afinidad de la albúmina por el calcio. Por el contrario, el pH ácido disminuye la afinidad de la albúmina por el calcio y las concentraciones de iCa²⁺ aumentan, adicionalmente la acidosis favorece las pérdidas urinarias de calcio, pero activa la resorción ósea (1).

Se recomienda entonces que cuando se sospeche niveles alterados o variables de la albúmina, o alteraciones en el pH se use la medición del iCa²⁺, y que estas muestras sean procesadas con prontitud y no sean expuestas al aire ambiental (3,6).

Finalmente, se define hipercalcemia cuando los niveles séricos están elevados en 2 muestras tomadas con al menos 1 semana de diferencia en un periodo de 3 meses. Esta definición no aplica cuando se trata de crisis hipercalcémicas, que corresponde a un calcio >14 mg/dL o 3 mmol/l de calcio ionizado, en presencia de síntomas.

¿Por qué ocurre la hipercalcemia?

Porque alguno de los mecanismos encargados de mantener la homeostasis de este catión falla (**Tabla 1**).

Dependiente de PTH	
Aumento de la secreción de PTH	Hiperparatiroidismo primario esporádico o familiar. Hiperparatiroidismo asociado a litio o tiazidas. Hiperparatiroidismo terciario. Secreción ectópica (malignidad). Litio.
Independiente de PTH	
Aumento de la producción de PTHrP	Tumores sólidos (mama, pulmón, cabeza y cuello, renal).
Osteólisis	Mieloma múltiple o cáncer de mama.

Continúa en la siguiente página

Aumento de los niveles de 25 OH Vitamina D	Enfermedades granulomatosas. Linfomas. Intoxicación por Vitamina D o calcidiol. Terapia con calcitriol.
Otras alteraciones endocrinas	Tirotoxicosis. Insuficiencia adrenal. Acromegalia. Feocromocitoma.
Medicamentos y alteración de otros iones	Síndrome de Leche-Alkali. Intoxicación con aluminio. Vitamina A y análogos. Teofilina. Diuréticos tiazídicos. Análogos de PTH.
Trastornos genéticos	Hipercalcemia hipocalciúrica familiar.
Otros	Inmovilidad. Fase de recuperación de la rabdomiólisis. Lesión renal aguda. Trasplante renal.

Tabla 1. Causas de hipercalcemia, según su mecanismo fisiopatológico. Adaptado de (6,7).

Las causas más comunes de hipercalcemia son el hiperparatiroidismo primario esporádico y la hipercalcemia asociada a las neoplasias, que pueden explicar hasta un 90 % de las hipercalcemias. Seguidas de estas están los medicamentos y la hipercalcemia hipocalciúrica familiar (2,6).

de rápida o reciente instauración y en especial cuando la calcemia supera el valor de 12 mg/dL, aparecen síntomas multisistémicos (**Tabla 2**) (2,6).

¿Cuáles son los síntomas de la hipercalcemia?

La hipercalcemia suele ser un hallazgo incidental, pues la mayoría de las veces los pacientes se encuentran asintomáticos. Sin embargo, cuando la hipercalcemia es

Enfoque clínico del paciente con hipercalcemia

Sistema	Manifestaciones
Cardiopulmonar	Hipertensión. Intervalo QT acortado. Arritmias cardíacas. Calcificaciones vasculares.
Gastrointestinal	Anorexia y pérdida de peso. Constipación. Dolor abdominal. Pancreatitis. Úlcera péptica.
Renal	Deshidratación. Nefrolitiasis. Nefrocalcinosis. Diabetes insípida nefrogénica (polidipsia y poliuria). Lesión renal aguda y crónica.
Óseo	Osteoporosis. Dolor óseo. Artritis. Osteítis fibrosa quística y tumores pardos.
Neuromuscular	Alteraciones de la concentración y la memoria. Confusión, estupor y letargo. Fatiga debilidad muscular. Calcificaciones corneales.
Otros	Prurito. Queratitis. Conjuntivitis. Condrocalcinosis.

Tabla 2. Manifestaciones de la hipercalcemia. Adaptado de (2).

¿Cuál es la causa de la hipercalcemia de Aurora?

Sin diferir de lo que regularmente hacemos para el abordaje diagnóstico de otras condiciones, el diagnóstico de la hipercalcemia inicia por la toma de la historia clínica, la cual debe centrarse en: identificar los síntomas relacionados con hipercalcemia y condiciones asociadas a este trastorno hidroelectrolítico (ej. tirotoxicosis, rabdomiólisis), factores de riesgo de cáncer, medicamentos e historia familiar de condiciones relacionadas con hipercalcemia.

En todos los casos es necesario hacer el abordaje sistemático para no incurrir en errores, y poderle ofrecer un tratamiento oportuno, e incluso reconocer acertadamente las implicaciones pronósticas. (**Algoritmo 1 y Tabla 3**).

*Empecemos entonces retomando los datos más destacados de la historia Aurora de quien sabemos que es una **mujer** con un diagnóstico reciente de **cáncer de mama** y consumidora crónica de **litio**, con **síntomas** sugestivos de hipercalcemia dados por debilidad, letargo y polidipsia. A primera vista aparecen dos causas importantes de hipercalcemia, por un lado la neoplasia y en segundo lugar el medicamento.*

Después de haber confirmado la hipercalcemia, idealmente con medición del iCa^{2+} , **el segundo paso para la evaluación de la hipercalcemia es la medición de la PTH**. Se recomienda que se mida la molécula intacta y con pruebas de segunda o tercera generación.

Cuando la PTH está elevada regularmente indica que la razón por la cual el calcio sérico está elevado es por un aumento de los niveles circulantes de esta hormona, sendas consecuencias en los diferentes órganos efectores; caso contrario, cuando la PTH está disminuida, deberemos buscar condiciones distintas a la hiperfunción de las paratiroides que expliquen este trastorno hidroelectrolítico.

En este punto es importante recordar que, por los precisos sistemas de retroalimentación negativa, niveles elevados de calcio deberán asociarse a niveles suprimidos de hormonas paratiroides, y encontrarlos normales indicará que estos sistemas de retroalimentación están fallando, y no se está llevando a cabo una adecuada supresión de la PTH. Esto es lo que se conoce como valores inadecuadamente normales (usualmente >20 pg/ml) e indican que la causa

de la hipercalcemia está relacionada con hiperfunción de las paratiroides (8).

Una vez concluimos que la hipercalcemia es dependiente de la secreción de PTH, el paso siguiente es diferenciar si se trata de un hiperparatiroidismo, o una hipercalcemia hipercalcemia familiar, y esto lo hacemos a través de la medición de la calciuria o fracción excretada de calcio (FeCa), que estará elevada en el primer escenario y disminuida en el segundo trastorno. Ocasionalmente, cuando hay déficit de vitamina D, los pacientes con hiperparatiroidismo primario pueden cursar con hipocalciuria, pero tras la reposición de esta vitamina, la calciuria aumentará (8).

En los casos de hiperparatiroidismo, es necesario definir si este es primario o terciario, lo cual clínicamente puede concluirse con relativa facilidad, pues el hiperparatiroidismo terciario es una condición exclusiva de los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada, y se caracteriza por cursar con niveles de PTH muy elevados que suelen superar 9 veces el valor normal de PTH sérica ((8,9). En ambas condiciones, hiperparatiroidismo primario o terciario, si se realiza una gammagrafía de paratiroides podrá identificarse aumento de la función de una o varias paratiroides por la presencia de un adenoma o hiperplasia, esta imagen más que ser indispensable para el diagnóstico ofrecerá información para planear el tratamiento (8).

Enfoque clínico del paciente con hipercalcemia

	Calcio sérico	PTH	Fosfato	Calciuria FeCa	Otros
Hiperpara-tiroidismo primario	↑ ó ↑ ↑	↑ ó ↑ ↑	↓	↑ (>1%)	
Hiperpara-tiroidismo terciario	↑ ↑	↑ ↑ ↑	↑	↓	ERC avanzada
Hipercalcemia maligna	↑ ↑ ↑	↓	↑	↑	Fosfatasa alcalina ↑
Hipercalcemia por enfermedades granulomatosas	↑	↓	↑	↓	
Hipercalcemia hipocalórica familiar	↑	↑	↓	↓ (<1%)	Mg ↑
Por litio	↑	↑ ↑	↓	↓	
Suplementación de Vitamina D (25 y 1,25-dihidroxi)	↑	↓	↑	↑	Diagnóstico de exclusión

Tabla 3. Diagnósticos diferenciales de la hipercalcemia.

FeCa: Fracción excretada de Calcio. ERC: Enfermedad renal crónica.

↑Elevado, ↓disminuido.

↑Hipercalcemia Leve 10,5 a 12 mg/dL (iCa²⁺ 1,4 -2 mmol/l),

↑↑Hipercalcemia moderada 12 a 14 mg/dL (iCa²⁺ 2 -2,5 mmol/l), ↑↑↑Hipercalcemia grave > 14 mg/dL (iCa²⁺ > 2,5 mmol/l).

ERC Enfermedad renal crónica.

Hiperparatiroidismo primario

Su frecuencia es de 1 - 7 casos por 1.000 adultos. Suelen ocurrir en mayores de 65 años y en más frecuente en mujeres (2-3:1). La hipercalcemia suele ser leve a moderada y la PTH suele estar inadecuadamente normal o moderadamente elevada (2,6,10). La causa más frecuente es un adenoma paratiroideo, pero eventualmente puede tratarse de un

carcinoma de paratiroides.

Suele ser una enfermedad de curso lento y asintomática, y las manifestaciones clínicas predominantes son las renales (urolitiasis a repetición) y las óseas (osteoporosis y dolor). Regularmente se diagnostica antes de que sea clínicamente muy sintomática (8,10,11).

Hay una serie de trastornos familiares asociados a hiperparatiroidismo primario entre los que se incluyen: neoplasias endocrinas múltiples (MEN 1, 2A y 4), hiperparatiroidismo familiar aislado, hiperparatiroidismo – tumor de mandíbula y la hipercalcemia hipocalciúrica familiar.

Hipercalcemia hipocalciúrica familiar

Este es un trastorno genético autosómico dominante, con

una penetrancia del 100 %. En esta condición los receptores sensibles al calcio tienen una sensibilidad disminuida al aumento de los niveles séricos de calcio extracelular, lo cual trae consigo una inadecuada supresión de la PTH (6). La hipercalcemia suele iniciar a temprana edad, es leve, y se asocia con niveles solo discretamente elevados de PTH (2).

Litio

Dos mecanismos fisiopatogénicos explican la hipercalcemia secundaria al litio. Este ion aumenta la reabsorción renal de calcio en asa de Henle y adicionalmente disminuye la sensibilidad del receptor sensible al calcio, lo que conlleva a que se requieran niveles más altos de calcio para suprimir la secreción de PTH. Este último efecto es dependiente de la dosis (12).

Aunque la hipercalcemia es regularmente reversible con la suspensión del medicamento, cuando la terapia se ha mantenido por un tiempo prolongado, o en algunos casos en los que se desenmascara un hiperparatiroidismo primario, la alteración hidroelectrolítica persistirá (7,12).

Se estima que hasta 8 - 15 % de los pacientes que toman estos medicamentos presentarán este efecto adverso, y hasta el 47 % pueden tener niveles séricos de PTH por encima del valor normal estando normocalcémicos. La hipercalcemia en estos pacientes puede simular una descompensación de la enfermedad psiquiátrica (12).

Cuando la PTH está suprimida, el abordaje diagnóstico es un poco más complejo, y se hace fundamental la correlación clínica.

Hipercalcemia por malignidad

Se asocia a hipercalcemia moderada y grave, y explica la mayoría de las hipercalcemias graves. Puede aparecer hasta en un 2 a un 3 % de las neoplasias, pero cuando están en estadio avanzado, su frecuencia aumenta hasta el 20 % (13).

La hipercalcemia es un marcador de mal pronóstico en los pacientes, y aquellos con hipercalcemia, tiene una mayor mortalidad comparada con paciente normocalcémicos [*Hazard ratio* (HR) 4,9 (95 % intervalo de confianza [CI] 4,29 – 5,48); $P < ,0001$] (13).

Esta condición se explica por niveles aumentados de la proteína relacionados con la PTH (PTHrP) que es secretada por el tumor. Esta proteína en condiciones normales es producida por múltiples células y suele ejercer efectos locales (autocrinos y paracrinos). Esta proteína comparte una similitud estructural en la porción amino terminal con la PTH, por ende, ambas interactúan con el receptor de la PTH1, ejerce los mismos efectos en los diversos órganos blanco, y es el hueso el principal efector de la hipercalcemia, lo que explica la tendencia a la hiperfosfatemia que ocurre en estos pacientes (7).

La hipercalcemia por este mecanismo puede ocurrir virtualmente con cualquier tumor, pero las neoplasias escamocelulares (ej. cabeza y cuello, pulmón, esófago o cérvix), mama y riñón, son las que con más frecuencia están involucradas en este síndrome. Por lo tanto, se debe sospechar que se trata de hipercalcemia maligna en pacientes con cáncer ya confirmado o con síntomas que puedan sugerirlo (4).

Además de este componente humoral de la hipercalcemia asociada al cáncer, la invasión ósea de algunas neoplasias como el mieloma, o el cáncer de mama metastásico inducen osteólisis mediada por PTHrP local y otras citoquinas, lo que produce elevación de la calcemia. En estas situaciones, además de encontrar una PTH suprimida, es frecuente encontrar niveles elevados de fosfatasa alcalina (1,7).

Excepcionalmente algunas neoplasias como el cáncer de ovario o pulmón y los tumores neuroendocrinos pueden producir hipercalcemia por secreción ectópica de PTH, y como veremos en los siguientes párrafos, los linfomas pueden asociarse a hipercalcemia por otros mecanismos relacionados con la vitamina D.

Hipercalcemia asociada a aumento de la actividad de la vitamina D.

La suplementación inadecuadamente alta de vitamina D en su forma 1,25-dihidroxi (ej. calcitriol y paricalcitol), puede identificarse durante el interrogatorio, pero es indispensable insistir tanto en los medicamentos recetados como los suplementos automedicados. Los escenarios en los que con mayor frecuencia se prescriben estos medicamentos son la enfermedad renal crónica, y el raquitismo (12).

Enfoque clínico del paciente con hipercalcemia

En el caso de los linfomas y las enfermedades granulomatosas como la tuberculosis, lepra, histoplasmosis, sarcoidosis, enfermedad inflamatoria intestinal o reacción de cuerpo extraño, por mencionar algunos ejemplos, la hipercalcemia ocurre porque que hay un aumento de la activación de la vitamina D no dependiente del riñón. Esta conversión a 1,25-dihidroxi vitamina D ocurre por acción de los macrófagos activados involucrados en estas enfermedades (6,7).

En las enfermedades granulomatosas, el calcitriol cumple un papel fisiopatológico al favorecer la formación de los granulomas (7).

Hipercalcemia por medicamentos

Suplementos de calcio y 25-hidroxi vitamina D

Los suplementos de calcio pueden ser causa de hipercalcemia solo cuando se combinan con análogos de 1,25-dihidroxi vitamina D, o en pacientes con niveles endógeno de calcitriol elevados (12).

La suplementación de vitamina D en su forma 25-hidroxi (colecalfiferol o ergocalciferol), lleva a hipercalcemia solo cuando la dosis es extremadamente alta, hasta 100 veces la dosis recomendada, y en especial si se asocian a alta ingesta de calcio. La hipercalcemia ocurre porque en niveles elevados, la vitamina D en su forma 25-hidroxi puede unirse a los receptores del calcitriol, con lo que promueve, especialmente, el aumento de la absorción intestinal. En estos pacientes la hipercalcemia suele preceder la aparición de la hipercalcemia y se debe sospechar si los niveles séricos de 25-hidroxi vitamina D son superiores a 80 ng/ml (12).

Análogos de PTH (ej. teriparatide)

La hipercalcemia con este medicamento es rara, son más propensos a presentarla aquellos individuos que adicionalmente tiene disfunción renal, que toman suplementos de calcio y calcitriol, o en los casos de depleción de volumen (12).

Tiazidas

Se estima que hasta el 8 % de los pacientes que consumen estos medicamentos pueden desarrollar este trastorno

hidroelectrolítico, y es más frecuente en mujeres de mayor edad.

Entre los mecanismos que explican la hipercalcemia se propone el efecto tubular de los diuréticos, que como compensación de la natriureis que inducen en los túbulos distales, aumenta de la reabsorción proximal de sodio y pasivamente del calcio. Adicionalmente se ha propuesto que las tiazidas pueden inducir hiperplasia de las paratiroides o desenmascarar un hiperparatiroidismo primario preexistente que estaba en una fase normocalcémica (12).

Hasta en 2/3 de los pacientes que desarrollan hipercalcemia por tiazidas, esta alteración persiste tras la suspensión del diurético, y cerca de 70 % de estos pacientes serán posteriormente diagnosticados un hiperparatiroidismo primario desenmascarado por el uso de estos medicamentos (1,12).

Síndrome de leche alkali

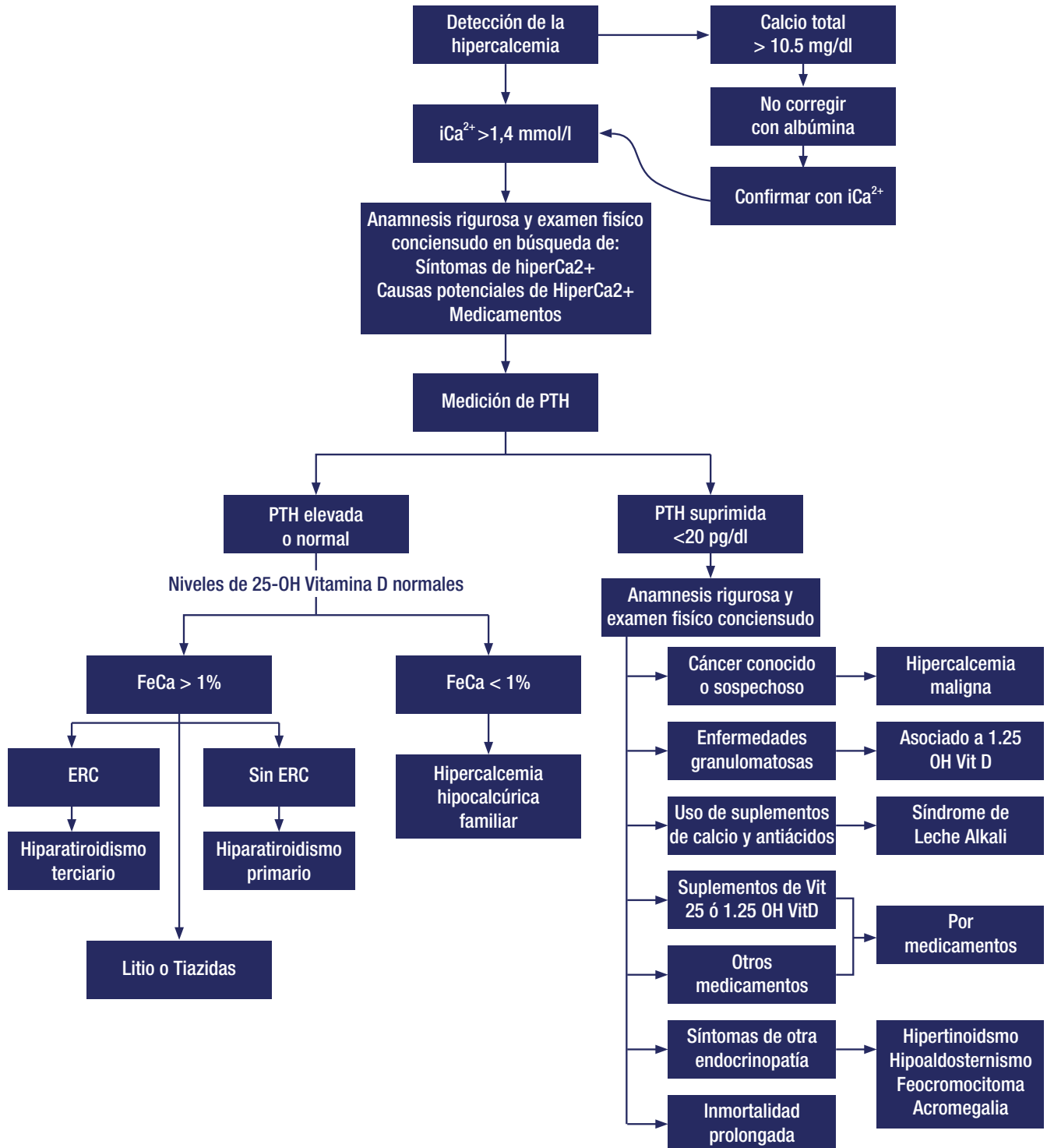
Esta condición se caracteriza por la triada de lesión renal aguda, alcalosis metabólica e hipercalcemia, y aunque en el pasado fue considerada una causa inusual de hipercalcemia, hoy se reconoce como una de las principales causas en pacientes hospitalizados. Esto ocurre por el consumo de altas cantidades de antiácidos a base de sales de calcio (>3 g/día), en simultáneo con lácteos u otros productos alcalinos (incluye inhibidores de bomba de protones y bloqueadores de los receptores de histamina 2). La hipercalcemia sobreviene cuando la absorción supera la excreción renal de calcio, lo cual se ve favorecido por la deshidratación, la enfermedad renal y la alcalosis metabólica que favorece la reabsorción renal de calcio (14).

Vitamina A y análogos

Los retinoides in vitro tienen la capacidad de inhibir el osteoblasto y activar el osteoclasto, con lo que aumentan así la resorción ósea y pueden estimular también la secreción de PTH. Cuando la hipercalcemia sobreviene, regularmente los demás síntomas de la intoxicación por vitamina A también están presentes (12).

Aluminio

Inhibe el recambio óseo, lo que impide que el calcio se deposite



Algoritmo 1. Enfoque sistemático de la hipercalcemia.

Enfoque clínico del paciente con hipercalcemia

en los huesos y por ende los niveles séricos se elevan.

Otras endocrinopatías

La tirotoxicosis eleva los niveles séricos de calcio, pues induce aumento de la resorción ósea. Regularmente la hipercalcemia es leve a moderada, suele asociarse a otros síntomas de hipertiroidismo y mejora al darle tratamiento a este trastorno.

La hipercalcemia en el feocromocitoma está relacionada con aumento de los niveles de PTHrP, pero es importante recordar que puede estar asociada a un hiperparatiroidismo primario como parte de las neoplasias endocrinas múltiples y cuando esto ocurre, la PTH estaría normal o elevada.

Viñeta clínica (desenlace)

En el caso de nuestra paciente Aurora habíamos identificado inicialmente dos causas importantes de hipercalcemia: la neoplasia y el litio, y en los siguientes párrafos y a modo de conclusión analizaremos el caso de esta paciente.

Paso # 1 - Confirmar la hipercalcemia

Es importante recordar que el método ideal para la medición del calcio sérico es el iCa^{2+} y que incluso en casos de hipoalbuminemia, hacer la corrección es innecesaria y por el contrario puede llevar a errores diagnósticos.

Si bien se propone que un valor elevado sea confirmado con una segunda medición, en el caso de esta paciente, en la que además de la hipercalcemia había síntomas y al menos una causa potencialmente identificable, esta confirmación no era indispensable.

Paso #2 - Medición de la PTH

La PTH de Aurora fue reportada en 280 pg/ml, es decir, se trataba de una hipercalcemia **dependiente de PTH**, lo cual sugería que la hiperfunción de las paratiroides era la causante de la hipercalcemia y el litio podía estar involucrado en esto.

Que se tratara de una hipercalcemia **dependiente de PTH**, a su vez desestimó la posibilidad de una hipercalcemia maligna.

Con esta paciente nos encontramos con un obstáculo adicional y es la disfunción renal, pues esta es corolario de

la hipercalcemia, pero también una de las complicaciones reconocidas de la ERC es el hiperparatiroidismo secundario, el cual ocurre como respuesta fisiológica a la hipocalcemia.

Paso #3 – Estricta correlación clínica

En el caso de Aurora, un punto crítico para poder completar la aproximación diagnóstica fue aclarar la cronicidad de su disfunción renal, la cual mejoró tras la hidratación y la suspensión del litio, con lo que se concluyó que se había tratado de una lesión renal aguda, y esto eliminó del panorama la posibilidad de un hiperparatiroidismo terciario.

Aunque no se realizó FeCa, la posibilidad de una hipercalcemia hipocalciúrica familiar se demeritó pues previo al inicio del tratamiento con litio el calcio sérico era normal, no había tenido historia de nefrolitiasis, ni osteopenia y tampoco tenía historia familiar de hipercalcemia o de condiciones relacionadas con la hipercalcemia.

Por su lado, el cáncer de mama estaba en un estadio temprano, lo cual también se oponía al diagnóstico de hipercalcemia maligna.

La hipercalcemia de Aurora mejoró tras la suspensión del litio, la hidratación y una dosis de bifosfonato. Durante la estancia hospitalaria desarrolló diabetes insípida nefrogénica, posiblemente atribuible al litio y la hipercalcemia per se, pero esta fue acertadamente tratada y se dio egreso tras la normalización de la natremia.

En el seguimiento ambulatorio se realizó una gammagrafía de paratiroides, en la que se documentó una imagen sugestiva de un adenoma, y esto, en asociación con la persistencia de una hipercalcemia leve y una PTH elevada permitió concluir que la paciente tenía un hiperparatiroidismo primario esporádico.

Tip extra: En ausencia de hiperparatiroidismo primario, los pacientes con lesión renal aguda suelen tener elevaciones agudas de la PTH que no superan los 170 pg/ml a diferencia de los pacientes con enfermedad renal crónica quienes regularmente tienen PTH 2 a 9 veces sobre el valor normal (15).

Bibliografía

1. Matikainen N, Pekkarinen T. Physiology of Calcium Homeostasis: An Overview. *Endocrinology and Metabolism Clinics of NA* [Internet]. 2021;50(4):575–90. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2021.07.005>
2. Carroll MF, Schade DS. A Practical Approach to Hypercalcemia - American Family Physician. *American Family Physician* [Internet]. 2003;67(9):1959–66. Available from: www.aafp.org/afpAMERICANFAMILYPHYSICIAN1959
3. Kenny CM, Murphy CE, Boyce DS, Ashley DM, Jahanmir J. Things We Do for No Reason: Calculating a “Corrected Calcium” Level. *J Hosp Med*. 2021 Aug 1;16(8):499–501.
4. Smith JD, Wilson S, Schneider HG. Misclassification of calcium status based on albumin-adjusted calcium: Studies in a tertiary hospital setting. *Clinical Chemistry*. 2018 Dec 1;64(12):1713–22.
5. Ridefelt P, Helmersson-Karlqvist J. Albumin adjustment of total calcium does not improve the estimation of calcium status. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 2017 Aug 18;77(6):442–7.
6. Minisola S, Pepe J, Piemonte S, Cipriani C. The diagnosis and management of hypercalcaemia. *BMJ*. 2015 ;350:1–9.
7. Goltzman D. Pathophysiology of Hypercalcemia. *Endocrinology and Metabolism Clinics of NA* [Internet]. 2021;50(4):591–607. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2021.07.008>
8. Walker MD, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism. Vol. 14, *Nature Reviews Endocrinology*. Nature Publishing Group; 2018. p. 115–25.
9. Palumbo VD, Damiano G, Messina M, Fazzotta S, lo Monte G, lo Monte AI, et al. Tertiary hyperparathyroidism: a review. *Clin Ter*. 2021;172(3):241–6.
10. Insogna KL. Primary Hyperparathyroidism. Solomon CG, editor. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2018 Sep 13;379(11):1050–9. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMcp1714213>
11. Kim SJ. Sporadic Primary Hyperparathyroidism. *Endocrinology and Metabolism Clinics of NA* [Internet]. 2021;50(4):609–28. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2021.07.006>
12. Lecoq A, Livrozet M. Drug-Related Hypercalcemia. *Endocrinology and Metabolism Clinics of NA*. 2021;50(4):743–52.
13. Hu MI. Hypercalcemia of Malignancy. Vol. 50, *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2021. p. 721–8.
14. Saponaro F. Rare Causes of Hypercalcemia. *Endocrinology and Metabolism Clinics of NA* [Internet]. 2021;50(4):769–79. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2021.07.004>
15. Ozmen S, Danis R, Akin D, Cil T, Yazanel O. Parathyroid hormone as a marker for the differential diagnosis of acute and chronic renal failure. *Renal Failure*. 2007 May;29(4):509–12.



Capítulo 6

Hiponatremia en urgencias: ¿Lo estamos haciendo bien?

Mauricio Múnica García

Médico internista

Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

Carlos Esteban Giraldo

Residente de medicina interna

Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

Guía para el aprendizaje

¿Qué debe repasar antes de leer este capítulo?

- Homeostasis del sodio y su fisiología a nivel renal.
- Regulación de volumen plasmático.
- Fórmula de osmolaridad.
- Fórmula para la realización de solución salina al 3 %.

Viñeta clínica

Paciente de 72 años con antecedente de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 no insulino requiriente, entre su medicación ambulatoria destacan amlodipino, losartán, hidroclorotiazida y fluoxetina. Ingresa al servicio de urgencias por cuadro clínico de 2 semanas de evolución caracterizado por astenia, adinamia, desde hace 3 días con varios episodios eméticos y se torna más somnolienta, valorada en el servicio de urgencias donde encuentran con un sodio de 119 mEq/L por lo cual deciden iniciar tratamiento con un bolo de solución salina al 3 % y luego su infusión. 10 horas posteriores al ingreso al servicio de urgencias, la paciente presenta un sodio en 127 mEq/L y 21 horas después un sodio en 129 mEq/L.

Generalidades del sodio

El sodio es el catión extracelular más abundante, su concentración afecta el volumen celular; además es uno de los principales determinantes de la osmolaridad plasmática, esta última definida como concentración de osmoles disueltos por kilogramo de agua plasmática. La tonicidad por otro lado denota la concentración de osmoles (osmoles efectivos), que no cruzan libremente la membrana celular. Con excepción del epitelio distal de la nefrona, la concentración intracelular y extracelular debe ser la misma, ya que la membrana celular es permeable al agua, dado la presencia constitutiva de acuaporinas.

La acumulación de osmoles efectivos ya sea en el espacio intra o extracelular, genera un desplazamiento de agua a través de la membrana celular al espacio con mayor tonicidad para igualar la concentración. El sodio y la glucosa como solutos extracelulares obligados son osmoles obligados, por

lo tanto, ambos contribuyen tanto a la osmolaridad como a la tonicidad; mientras que la urea contribuye a la osmolaridad, sin afectar la tonicidad.

En el caso de las alteraciones del sodio, la hiponatremia siempre se presentará con hiperosmolaridad e hipertonicidad; mientras que la hiponatremia se puede presentar con tonicidad y osmolaridad baja, normal o elevada.

Epidemiología

La hiponatremia se puede presentar entre el 15 al 20 % de las admisiones al servicio de urgencias, dicha entidad se relaciona con aumento de la morbimortalidad y de la estancia hospitalaria, de ahí la importancia por realizar su correcta identificación, abordaje diagnóstico y tratamiento, según sea el caso.

Un estudio realizado por *Thuy Vu et al.*, donde se obtuvo registro de 2 hospitales universitarios en Australia entre el año 2000 y el 2007 de pacientes que consultaron al servicio de urgencias; concluyó que de los pacientes admitidos por hiponatremia, el 41 % fue por diuréticos tiazídicos/indapamida, seguido por un 38 % de síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética, y un 24 % de los pacientes presentaban hipovolemia. Una corrección inapropiada del sodio (definida como >12 mmol/L en 24 horas), ocurrió en 37 pacientes (15 %) y 4 pacientes desarrollaron desmielinización osmótica.

Clasificación

Se puede clasificar según la concentración sérica de sodio o el tiempo de duración. **Tabla 1 y 2.**

Leve	Sodio entre 130 y 135 mEq/L
Moderada	Sodio entre 125 y 129 mEq/L
Grave	Sodio menor de 125 mEq/L

Tabla 1. Clasificación de la hiponatremia según la concentración sérica de sodio.

Hiponatremia en urgencias: ¿Lo estamos haciendo bien?

Aguda	<48 horas de duración
Crónica	>48 horas o de duración desconocida

Tabla 2. Clasificación de la hiponatremia según el tiempo de duración.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas graves en la hiponatremia se producen principalmente en disminuciones agudas y marcadas de la concentración sérica de sodio que condiciona los cambios neurológicos inducidos por el edema cerebral sumado a las respuestas adaptativas asociadas en los cambios en la osmolaridad. La gravedad de los síntomas en la hiponatremia generalmente refleja la gravedad de la sobrehidratación cerebral. Las principales manifestaciones de la hiponatremia aguda incluyen:

- Náuseas y vómito cuando el sodio sérico se encuentra entre 125 a 130 mEq/L.
- Cefalea, letargo, convulsiones o paro respiratorio puede ocurrir si la concentración sérica de sodio es menor de 120 a 115 mEq/L. En algunas situaciones se ha reportado edema pulmonar no cardiogénico.

En la hiponatremia crónica la adaptación cerebral permite que muchos pacientes sean asintomáticos, además las concentraciones séricas de sodio no se correlacionan con los síntomas de los pacientes. Aquellos que presenten síntomas son muy inespecíficos y en las cuales se incluyen:

- Fatiga.
- Náuseas.
- Mareos.
- Alteraciones de la marcha.
- Alteración neurocognitiva.
- Letargo.
- Calambres musculares.

En estudios observacionales que incluyen pacientes adultos con hiponatremia leve a moderada se han documentado desenlaces deletéreos como mayor riesgo de osteoporosis (pérdida de sodio óseo), caídas, trastornos neurocognitivos (cambios en cuestionarios de salud mental) y mortalidad tanto en el paciente hospitalizado como en el ambulatorio.

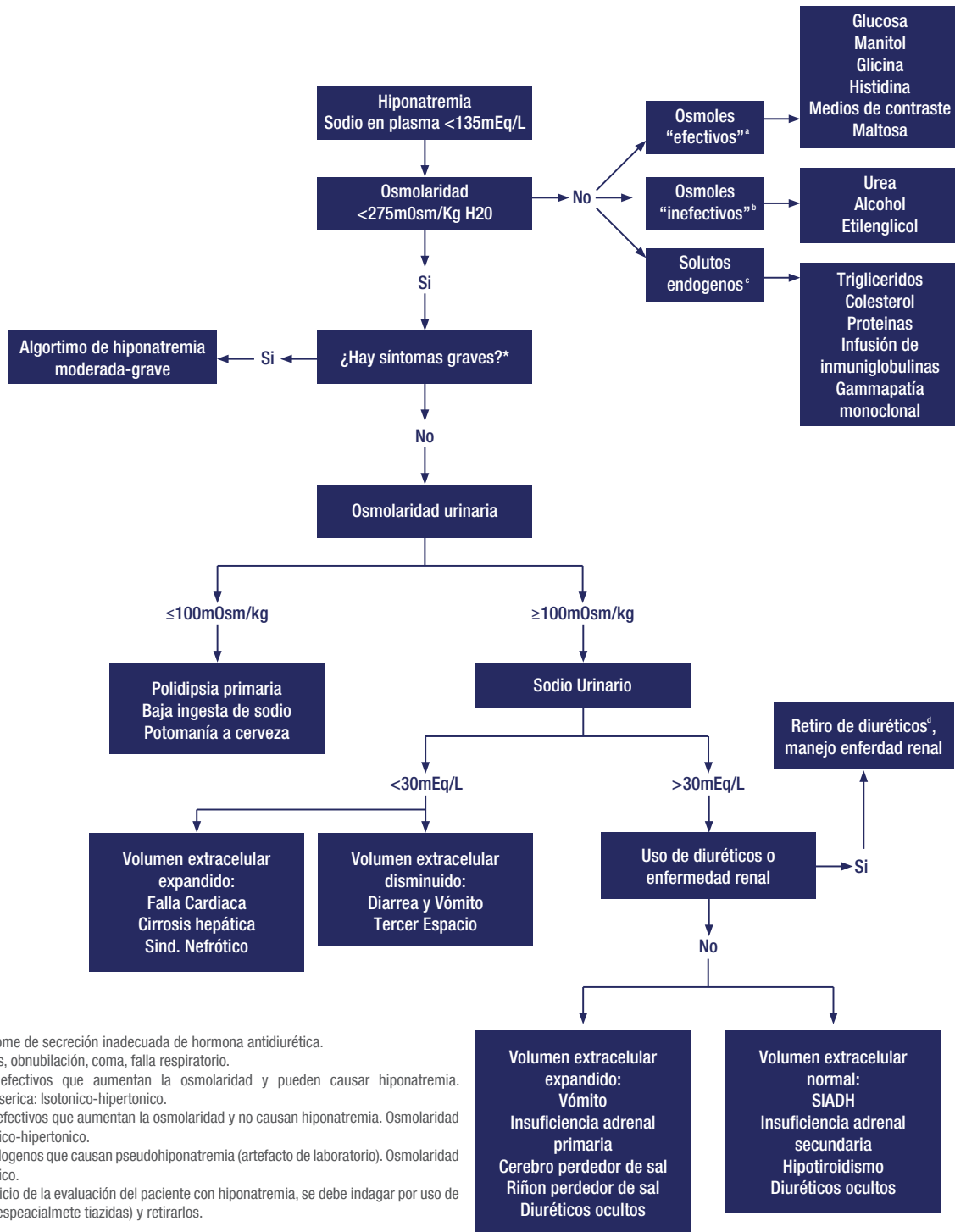
Enfoque diagnóstico

El enfoque diagnóstico de la hiponatremia desde el servicio de urgencias parte desde un adecuado interrogatorio que permita la adecuada identificación de síntomas y la posible causa de la hiponatremia.

Esta aproximación inicial no está enmarcada en la solicitud de una gran cantidad de parámetros, más bien se enfoca en confirmar una hiponatremia y conocer el estado osmolar del paciente.

Es menester en el paciente que llega al servicio de urgencias y que está con hiponatremia, identificar síntomas de gravedad y realizar un manejo oportuno (ver **Algoritmo 1**).

Una vez realizada esta evaluación inicial y haber descartado una presentación grave, se procede a realizar una aproximación diagnóstica basada en la osmolaridad urinaria, el sodio urinario y si hay o no sobrecarga de volumen, el **Algoritmo 1** resume la aproximación diagnóstica del paciente con hiponatremia.



SIADH: Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética.

*Convulsiones, obnubilación, coma, falla respiratorio.

a. Osmoles efectivos que aumentan la osmolaridad y pueden causar hiponatremia. Osmolaridad serica: Isotonico-hipertonico.

b. Osmolesinefectivos que aumentan la osmolaridad y no causan hiponatremia. Osmolaridad serica: Isotonico-hipertonico.

c. Solutos endogenos que causan pseudohiponatremia (artefacto de laboratorio). Osmolaridad serica: Isotonico.

d. Desde el inicio de la evaluación del paciente con hiponatremia, se debe indagar por uso de diuréticos, (especialmete tiazidas) y retirarlos.

Algoritmo 1. Aproximación diagnóstica del paciente con hiponatremia.

Hiponatremia en urgencias: ¿Lo estamos haciendo bien?

Tratamiento

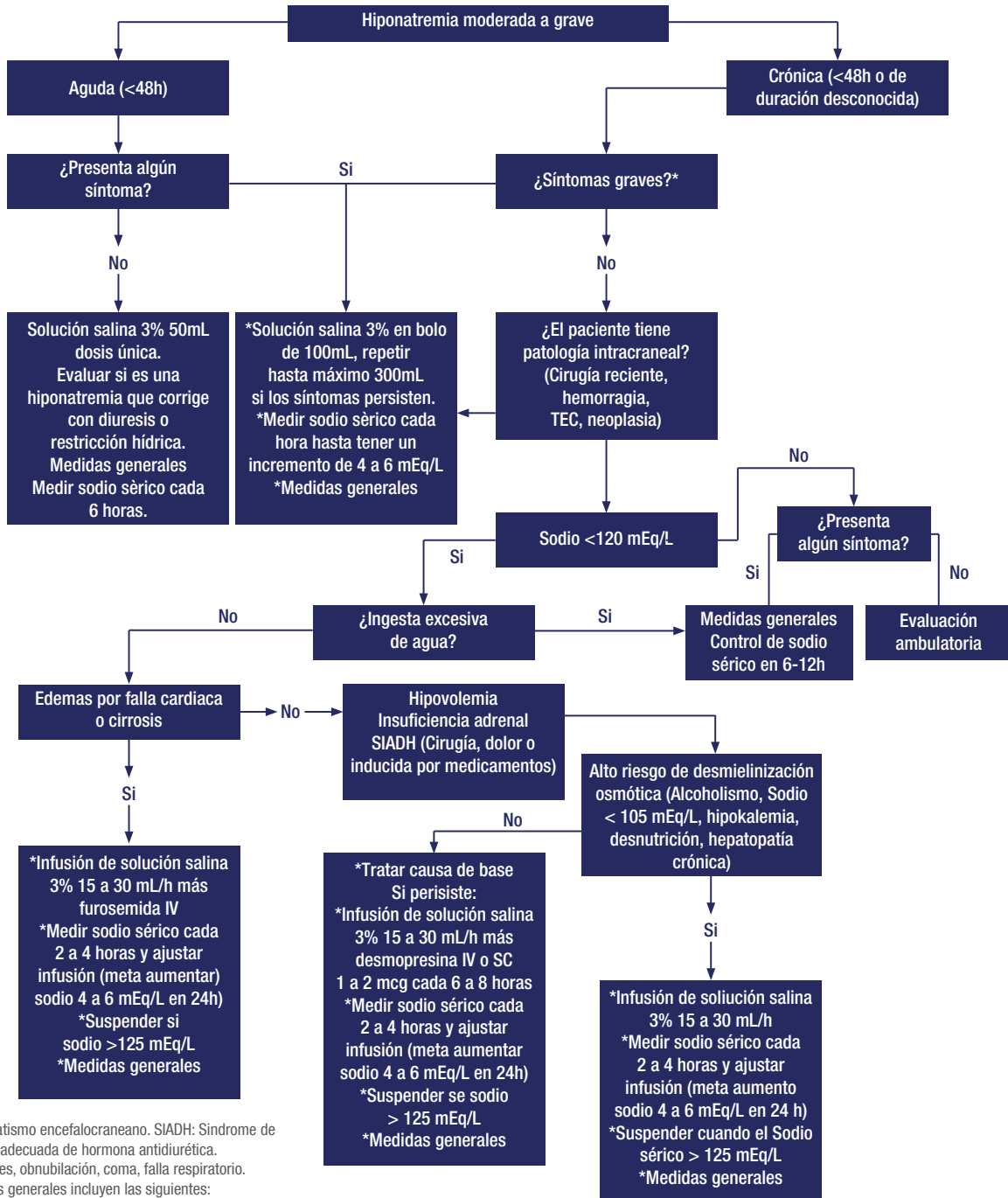
Para el tratamiento adecuado de la hiponatremia en urgencias se sugiere responder 5 preguntas que orienten al manejo:

1. ¿La hiponatremia es aguda o crónica?
2. ¿Tiene síntomas graves?
3. ¿Hay una causa clara?
4. ¿Están claras las metas de tratamiento?

5. ¿Puedo garantizar el seguimiento idóneo?

Los autores del capítulo no recomiendan dirigir la reposición según la fórmula de Adrogue-Madias como única medida, pues no es precisa. Se debe tener en cuenta el seguimiento con la clínica del paciente (respuesta neurológica, estado de hidratación, diuresis, etc.) sumado a la medición periódica de sodio sérico según el contexto clínico.

Se resume la pauta del tratamiento en urgencias con el **Algoritmo 2:**



TEC: Traumatismo encefalocraneano. SIADH: Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética.

*Convulsiones, obnubilación, coma, falla respiratorio.

Las medidas generales incluyen las siguientes:

Identificar y tratar la causa subyacente de la hiponatremia.

Identificar los medicamentos tomados por el paciente que podrían contribuir a la hiponatremia. Suspender esos medicamentos a menos que no haya un sustituto razonable y dejar de tomar el medicamento causaría un daño grave.

Reducir la ingesta de agua sin electrolitos (imponer restricciones de líquidos, eliminar fluidos hipotónicos intravenosos, aumentar la sal de la dieta).

Otras terapias en pacientes con SIADH e hiponatremia crónica incluyen diuréticos de asa, tabletas de sal oral y urea.

Algoritmo 2. Pautas del tratamiento en urgencias del paciente con hiponatremia.

Hiponatremia en urgencias: ¿Lo estamos haciendo bien?

Desmielinización osmótica

Una disminución en la tonicidad hace que el agua fluya a través de la barrera hematoencefálica, esto hace que a nivel cerebral haya más agua, debido a esta disminución en la tonicidad las células cerebrales tienden a hincharse, en especial los astrocitos. Estos astrocitos rodean los capilares cerebrales a través de sus pedículos terminales, que expresan canales de acuaporina-4 los cuales permiten el paso de agua, pero no de sodio; estas células protegen a la neurona de la hinchazón, vía transferencia celular de solutos y agua, lo que constituye la primera línea de defensa contra el estrés osmótico causado por las alteraciones del sodio.

La adaptación del cerebro a los cambios en la osmolaridad comienza casi de inmediato, y este puede tardar entre 2 a 3 días en adaptarse completamente. Debido a la disminución plasmática de sodio hay un aumento en la presión intracraneal, lo que hace que el sodio y agua intersticial salgan del cerebro a través del líquido cefalorraquídeo para disminuir el aumento del volumen a nivel cerebral. Como medida adicional, los astrocitos comienzan a liberar solutos, especialmente potasio; además solutos orgánicos (osmolitos) como inositol, glutamina y taurina. Este proceso permite a la célula eliminar el exceso de agua y alcanzar la misma tonicidad plasmática cerebral sin tener que aumentar una gran cantidad de agua a nivel celular.

Gracias a esta capacidad que tiene el cerebro de adaptarse a la hipotonicidad, la hiponatremia que se desarrolla en más de dos días es menos susceptible de presentar complicaciones relacionadas con el edema cerebral (convulsiones, coma, herniación). Sin embargo, una vez el cerebro está adaptado a la hipotonicidad, la corrección de la hiponatremia se vuelve importante; pues una rápida corrección de esta puede desencadenar una desmielinización osmótica.

La desmielinización osmótica ocurre por la corrección rápida de una hiponatremia severa (sodio sérico <120 mEq/L) que ha estado presente por más de 2 a 3 días, tiempo en el cual ocurre la adaptación cerebral a la hipotonicidad.

Factores de riesgo que destacan para el desarrollo de la desmielinización osmótica:

- Paciente con concentraciones de sodio <105 mEq/L, inclusive en pacientes con concentración <120 mEq/L.

- Corrección de sodio >12 mEq/L en 24 horas o >18 mEq/L en 48 horas (hay reportes de desmielinización osmótica con corrección de sodio >8 mEq/L en 24 horas o >16 mEq/L en 48 horas).

- Duración de la hiponatremia >48 horas.

- Alcoholismo.

- Hipocalcemia.

- Enfermedad hepática.

- Malnutrición.

El síndrome de desmielinización osmótica (también conocida como mielolisis pontina) corresponde a los síntomas neurológicos producto de la de una corrección rápida del sodio en pacientes con hiponatremia. Estas manifestaciones tardan en aparecer entre 2 a 6 días posteriores a dicha corrección.

Entre los síntomas que acompañan la desmielinización osmótica se encuentran letargia, confusión, desorientación, obnubilación, coma, disfagia, disartria, parestesias o cuadriparesia, alteraciones del comportamiento, de los movimientos y convulsiones.

Los pacientes que presentan compromiso pónico cursan con alteraciones del habla de manera temprana y persistente. Las alteraciones de la deglución pueden complicarse con neumonía por aspiración e inclusive llevar a falla respiratoria.

Al examen físico se puede encontrar:

- Aumento del tono muscular.

- Debilidad facial.

- Signos corticoespinales (hiperreflexia y Babinski bilateral).

- Signos corticobulbares.

- Catatonía.

- Temblor en las extremidades.

- Espasmos mioclónicos.

- Parkinsonismo con coreoatetosis o distonía.

El diagnóstico de esta entidad parte de la sospecha clínica en el paciente con factores de riesgo, hallazgos clínicos y el antecedente de una corrección rápida del sodio en contexto de hiponatremia en la última semana.

La neuroimagen ideal es la resonancia magnética nuclear. Los hallazgos de desmielinización se presentan después de 4

semanas de iniciado los síntomas; si los hallazgos radiológicos iniciales son negativos, estos se deben repetir varias semanas después, pues un estudio negativo inicial no descarta esta condición.

Las estrategias para el manejo dependen de la presentación clínica inicial. Algunos pacientes requieren una terapia de prevención y otros pacientes requieren tratamiento con el objetivo de la disminución del sodio sérico. **Tabla 3.**

Estrategia	Indicaciones	Descripción
Preventiva	Iniciar inmediatamente si sodio <120 mEq/L y: - Alto riesgo de corrección rápida ^a y/o - Alto riesgo de desmielinización osmótica ^b	Desmopresina 2-4 µg IV/SC cada 6-8 horas y NaCl 3 %, 100 mL en bolo. En convulsiones, coma y rápida caída del sodio sérico o NaCl 3 %, 1 - 1,5 mL/Kg IV en 6 horas (para aumentar el sodio sérico 1 mEq/L cada 6 horas).
Reactiva	Preocupación por la trayectoria del sodio sérico: - Se ha puesto lograr una meta de sodio de 6 mEq/L en 24 horas y/o - Un gasto urinario >1 mL/kg/hora.	Desmopresina 2-4 µg IV/SC cada 6-8 horas.
Rescate	Ya se ha presentado una corrección rápida del sodio: - Un incremento del sodio sérico >8 mEq/L en cualquier momento durante las primeras 24 horas.	Desmopresina 2-4 µg IV/SC cada 6-8 horas y Dextrosa al 5 %, 3 mL/Kg/h IV (para disminuir el sodio sérico hasta que esté por debajo del límite de corrección).

Tabla 3. Estrategias de tratamiento en desmielinización osmótica. IV: intravenoso, SC: subcutáneo.

a. Bajo consumo de sodio, hipovolemia, insuficiencia adrenal, síndrome de secreción inapropiada transitoria, uso de diuréticos tiazídicos, desmopresina o antagonistas de vasopresina.

b. Alcoholismo, hipocalcemia, enfermedad hepática, malnutrición o sodio sérico <105 mEq/L.

c. Intoxicación por agua autoinducida o hiponatremia postoperatoria aguda.

Modificado de *Rondon-Berrios, H., & Sterns, R. H. Am J Kidney Dis. 2021 Sep 8.*

Hiponatremia en urgencias: ¿Lo estamos haciendo bien?

Algunos pacientes con desmielinización osmótica recuperan la función después de períodos prolongados de deterioro neurológico, esto puede tardar varias semanas, por lo que se debe continuar el tratamiento médico y de soporte (unidad de cuidados intensivos [UCI], ventilación mecánica invasiva [VMI], en otros), hasta un periodo aproximado de 6 a 8 semanas, antes de concluir que el paciente presenta un déficit neurológico irreversible. Un estudio observacional retrospectivo de *Guillaume Louis et al.*, de 36 pacientes en UCI con desmielinización osmótica pontina o extrapontina reveló que en 32 (89 %) requirieron ventilación mecánica; al año de seguimiento el 69 % de los pacientes sobrevivieron y el 56 % de los pacientes que sobrevivió tenían secuelas neurológicas mínimas (*Rankin Score* <1).

¿Qué debemos hacer bien?

- Identificar los síntomas graves.
- Definir el tiempo de instauración de la hiponatremia.
- Esclarecer la causa.
- Dar el tratamiento adecuado con la solución adecuada.
- Tener claridad en las metas de tratamiento (aumento de 8 mEq/L por día)
- Prevención e identificación temprana de los casos de desmielinización osmótica.

Viñeta clínica (desenlace)

La paciente presentaba un alto riesgo de desarrollar desmielinización osmótica dada la presentación clínica >48 horas, además de una corrección de sodio >8 mEq/L en 24 horas; por lo anterior se decidió iniciar manejo con dextrosa al 5 %, además de desmopresina, esto con el fin de descender los niveles plásmicos de sodio a valores de corrección y se trasladó la paciente a la unidad de cuidados especiales para vigilancia.

Bibliografía

1. Seay, N. W., Lehigh, R. W., & Greenberg, A. (2020). Diagnosis and Management of Disorders of Body Tonicity—Hyponatremia and Hypernatremia: Core Curriculum 2020. //

American Journal of Kidney Diseases (Vol. 75, Issue 2, pp. 272–286). W.B. Saunders.

2. Spasovski, G., Vanholder, R., Allolio, B., Annane, D., Ball, S., Bichet, D., Decaux, G., Fenske, W., Hoorn, E. J., Ichai, C., Joannidis, M., Soupart, A., Zietse, R., Haller, M., van der Veer, S., van Biesen, W., & Nagler, E. (2014). Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *In European Journal of Endocrinology* (Vol. 170, Issue 3). BioScientifica Ltd.

3. Vu T, Wong R, Hamblin PS, Zajac J, Grossmann M. Patients presenting with severe hypotonic hyponatremia: etiological factors, assessment, and outcomes. *Hosp Pract* (1995). 2009 Dec;37(1):128-36. doi: 10.3810/hp.2009.12.266. PMID: 20877181

4. Sterns, R. H. (2015). Disorders of Plasma Sodium — Causes, Consequences, and Correction. *New England Journal of Medicine*, 372(1), 55–65.

5. Gankam Kengne F, Decaux G. Hyponatremia and the Brain. *Kidney Int Rep.* 2017 Sep 1;3(1):24-35. doi:10.1016/j.ekir.2017.08.015. PMID: 29340311.

6. Moritz, M. L., & Ayus, J. C. (2003). The pathophysiology and treatment of hyponatraemic encephalopathy: an update. *Nephrol Dial Transplant*, 18, 2486–2491.

7. Rondon-Berrios H, Sterns RH. Hypertonic Saline for Hyponatremia: Meeting Goals and Avoiding Harm. *Am J Kidney Dis.* 2021 Sep 8:S0272-6386(21)00838-6. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.07.020. Epub ahead of print. PMID: 34508830.

8. Louis G, Megarbane B, Lavoué S, Lassalle V, Argaud L, Poussel JF, Georges H, Bollaert PE. Long-term outcome of patients hospitalized in intensive care units with central or extrapontine myelinolysis*. *Crit Care Med.* 2012 Mar;40(3):970-2. doi: 10.1097/CCM.0b013e318236f152. PMID: 22036854.



Capítulo 7

Manejo de las infusiones de líquidos en la enfermedad renal crónica

John Fredy Nieto Ríos

Internista, Nefrólogo, Epidemiólogo
Magister en Telesalud
Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia
Hospital Pablo Tobón Uribe.

Diana Carolina Bello Márquez

Pediatra, Nefróloga, Epidemióloga
Magister en Telesalud
Clínica las Américas y Hospital Infantil Concejo de Medellín. SURA EPS.

Guía para el aprendizaje

¿Qué debes repasar antes de leer este capítulo?

Para el entendimiento del presente capítulo el lector requiere un conocimiento general de la fisiología renal, la distribución de los líquidos y electrolitos en el organismo y unas bases teóricas sobre la enfermedad renal crónica (ERC) y la lesión renal aguda (LRA).

Los objetivos de este capítulo serán:

Identificar adecuadamente al paciente con ERC, con su etiología y clasificación respectiva; determinar la distribución de los líquidos y electrolitos en este tipo de pacientes de acuerdo con su estadio de enfermedad; clasificar la LRA agregada a la ERC; manejar las infusiones de líquidos parenterales de acuerdo con la situación clínica respectiva.

Viñeta clínica

Hombre de 35 años, peso de 60 kg, antecedente de ERC G4A3 por glomeruloesclerosis focal y segmentaria primaria, con tasa de filtración glomerular (TFG) de 20 ml/min/1,73m², proteinuria de 5 gramos, en tratamiento inmunosupresor con ciclosporina 100 mg cada 12 horas y prednisona 10 mg día. Consulta al servicio de urgencias por diarrea abundante de 3 días de evolución, aproximadamente 10 episodios por día. Ingresa en regular estado general, somnoliento, refiriendo mucha sed y disminución del volumen urinario. PA: 70/40 mmHg, FC: 120 por min, FR: 30 por min, T: 37,5 °C, Sat. O₂ 99 %. Glasgow 15/15. Edema bpalpebral. Mucosa oral seca. Sin distensión yugular. Ruidos cardiacos taquicárdicos, sin soplos. Ruidos respiratorios abolidos en bases. Abdomen blando, depresible, sin dolor, sin masas ni visceromegalias. Extremidades con edema hasta las rodillas con fóvea. Pulsos filiformes. Llenado capilar 3 segundos. Examen neurológico sin focalización. Laboratorios: pH: 6,9, HCO₃: 6 mmol/L, pCO₂:18 mmHg, PAFI: 450; Na: 143 mmol/L, Cl:125 mmol/L, K: 4,0 mmol/L, Ca: 0.8 mmol/L, Lactato: 6 mmol/L, Hb: 10 g/dl, Hto: 44 %, creatinina: 4,2 mg/dl, BUN: 78 mg/dl, albúmina: 2 g/dl, PCR: 12 mg/dl, Leucocitos: 12.500 por mm³, Neutrófilos: 85 %

Las preguntas por resolver con este caso son: ¿Cuáles son los diagnósticos?, ¿requiere líquidos intravenosos?, ¿qué tipo

de líquidos?, ¿qué cantidad de líquidos?, ¿está en urgencia dialítica?

Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) se define como el deterioro progresivo e irreversible de la función renal que persiste por 3 meses o más, y que tiene un impacto negativo para la salud. Se caracteriza por una alteración persistente de tipo funcional, estructural y/o histológica de los riñones, evidenciado en marcadores de daño renal y/o caída de la tasa de filtración glomerular (TFG). Los principales marcadores de daño renal son la elevación de creatinina, albuminuria, proteinuria, hematuria glomerular, morfología renal anormal, tamaño renal alterado, histología anormal, etc. Para el diagnóstico se requiere una TFG por debajo de 60 ml/min/1,73m² durante mínimo 3 meses con o sin marcadores de daño renal, o la presencia de estos por más de 3 meses así la TFG esté por encima de 60 ml/min/1,73m².

La ERC se clasifica según las guías KDIGO 2012, en 5 estadios de acuerdo con la tasa TFG, y en 3 categorías de acuerdo al grado de albuminuria. El estadio 1 tiene una TFG mayor o igual 90 ml/min/1,73m², el 2 entre 60 y 89, el 3 entre 30 y 59 (dividido en 3a, entre 45 – 59, y 3b, entre 30- 44), el 4, entre 15 – 29, y el 5, menor a 15 ml/min/1,73m².

Las categorías de albuminuria son A1 menor a 30 mg/g, A2 entre 30 y 299 mg/g, A3 igual o mayor a 300 mg/g. Las causas más frecuentes de ERC en los adultos son diabetes mellitus, hipertensión arterial, glomerulopatías primarias, uropatía obstructiva, enfermedades reumatológicas, hematológicas y genéticas. La prevalencia de la ERC es alta, oscila entre 10 y 15 % en todo el mundo, de acuerdo con las estadísticas de cada país, al tener en cuenta que en los jóvenes hay un subregistro y en los ancianos un sobre diagnóstico debido a que no se tiene en cuenta los cambios en la TFG que ocurren con el envejecimiento. La ERC, a medida que progresa, causa una alteración en el manejo de los líquidos, los electrolitos y el equilibrio ácido base del organismo.

Para el manejo adecuado de los líquidos y electrolitos de los adultos con ERC, es fundamental conocer la distribución normal del agua en el organismo y las concentraciones de los electrolitos en los diferentes compartimentos.

Agua y electrolitos en el organismo humano en condiciones de normalidad

Más del 50 % del peso del organismo humano es agua, que varía según la edad, sexo y composición corporal. En los hombres y mujeres adultos el 60 % y 50 % del peso es agua, respectivamente; en los ancianos esta cantidad es menor, hasta del 45 %. Hay condiciones como la obesidad que se caracterizan por tener una menor cantidad de agua corporal. Lo anterior explica por qué los ancianos y los obesos tienen mayor riesgo de deshidratación. Las pérdidas diarias de agua se producen por la orina, las heces, el sudor y la respiración (estas 2 últimas conocidas como pérdidas insensibles). Por orina se pierden aproximadamente de 1.000 a 1.500 ml día, por heces 100 a 200 ml y por pérdidas insensibles 600 a 800 ml (10 a 12 ml/kg/día). De tal manera que las necesidades basales de líquido en los adultos se acercan a 30 ml/kg/día o 1.800 ml/m²/día. Condiciones patológicas como fiebre, dificultad respiratoria, diarrea, poliuria, etc., producen mayor pérdida de agua, y, por lo tanto, mayor requerimiento.

Por su parte, el sodio es el principal catión extracelular, con una concentración sérica de 140 mmol/L \pm 5, y es el determinante principal de la osmolaridad sanguínea que se calcula con la fórmula (2 Na + BUN/2,8 + glicemia/18), con un valor normal de 290 mOsm/kg \pm 5. El sodio determina el movimiento del agua entre los diferentes compartimentos corporales.

Los riñones reciben el 20 a 25 % del gasto cardiaco cada minuto, lo que equivale a 1 litro de sangre, de los cuales 600 ml/min son plasma y se filtran aproximadamente 120 ml/min.

Por lo tanto, en un día se filtran 172,8 litros de plasma, de los cuales se reabsorben cerca del 99 % gracias al movimiento del sodio por las nefronas y por acción de los sistemas hormonales como el simpático, el sistema renina angiotensina aldosterona y la hormona antidiurética (vasopresina). En las nefronas, el sodio se reabsorbe 60 % en los túbulos proximales, 25 % en las asas de Henle, 10 % en los túbulos contorneados distales y 5 % en los túbulos colectores.

En condiciones extremas de normalidad, los riñones tienen la capacidad de diluir la orina hasta 30 mOsm/L con lo que se regular el exceso de agua; o concentrar la orina hasta 1.200 mOsm/L con lo cual eliminan el exceso de soluto. Dado lo anterior, el volumen urinario puede ser tan alto como de 20

litros al día o mínimo 500 ml al día. Usualmente se produce más orina de la requerida para eliminar los solutos; sin embargo, hay un volumen urinario mínimo para eliminar esta carga osmolar. El volumen urinario obligado diario se obtiene dividiendo la excreción osmolar diaria por la osmolaridad urinaria máxima. Igual carga de solutos puede excretarse cada día en un volumen de orina de 0,5 litros con una osmolaridad urinaria de 1.200 mOsm/L o en un volumen de 20 litros con una osmolaridad urinaria de 30 mOsm/L. Así por ejemplo, para eliminar una carga osmótica diaria promedio de 600 mOsm/L generada por los electrolitos y la urea, en condiciones de función renal normal con concentración urinaria máxima de 1.200 mOsm/L día, se requieren mínimo 500 ml de orina día (600/1200 = 0,5 L); por el contrario, en condiciones de ERC con capacidad de concentrar la orina solo hasta 300 mOsm/L, se requieren mínimo 2.000 ml día (600/300 = 2 L), es decir, se requiere 4 veces más volumen de orina que en condiciones de normalidad.

Alteraciones del agua y electrolitos en la ERC

Los pacientes con ERC tienen mayor riesgo de deshidratación y sobrehidratación, así como de alteraciones electrolíticas hacia el alta o hacia la baja y de trastornos del equilibrio ácido base.

Los pacientes con enfermedades glomerulares tienen proteinuria y por consiguiente cursan con una mayor reabsorción tubular de sodio y agua, lo cual se manifiesta con hipertensión y edemas, con la predisposición a la sobrecarga hídrica. Así mismo, la falla cardiaca que es frecuente como comorbilidad de la ERC favorece la retención hidrosalina. Por el contrario, los pacientes con enfermedades tubulares e intersticiales tienen trastornos en la reabsorción de sodio y por consiguiente, no concentran bien la orina, lo que los predispone más fácilmente a la pérdida de sodio y agua, y como consecuencia a la deshidratación.

A medida que disminuye la TFG hay una alteración cada vez mayor para concentrar la orina, por lo cual se requiere un mayor volumen urinario para poder eliminar la alta carga de solutos generada diariamente en el organismo. En estadios muy avanzados de la ERC, hay tendencia a la retención de agua y a la elevación del potasio, fósforo, cloro e hidrogeniones, y a una disminución del calcio. El sodio tiene un valor variable en relación con si se presenta retención

Manejo de las infusiones de líquidos en la enfermedad renal crónica

de agua o no. Los trastornos electrolíticos y ácido base que se presentan en diversas situaciones clínicas no son compensados adecuadamente cuando hay ERC y esta última puede perpetuar la alteración.

Si hay pérdida de líquido isotónico, el sodio sérico no se modifica; si se pierde líquido hipotónico, el sodio sérico aumenta; por el contrario, si la pérdida es hipertónica el sodio sérico disminuye.

La diarrea produce pérdida de bicarbonato y ganancia de cloro por lo cual causa acidosis metabólica hiperclorémica.

El vómito causa pérdida de ácido clorhídrico (hidrogeniones y cloro) y ganancia de bicarbonato, lo que causa alcalosis metabólica.

La hipoperfusión renal en un paciente con ERC puede ocasionar fácilmente LRA que empeora y perpetúa las alteraciones hidroelectrolíticas y ácido base; los más susceptibles son los que tienen ERC con TFG <60 ml/min/1,73m² y/o los que tienen proteinuria mayor a 1 gramo. La LRA se define según las guías KDIGO 2012 como la elevación de la creatinina $\geq 0,3$ mg/dl en 48 horas, aumento de la creatinina $\geq 1,5$ veces en 1 semana sobre la basal o una disminución del gasto urinario $\leq 0,5$ cc/kg/hora por ≥ 6 horas. Se clasifica en LRA KDIGO 1 si la elevación de creatinina es de 1,5 a 1,9 veces o el gasto urinario $\leq 0,5$ cc/kg hora por 6 a 12 horas; LRA KDIGO 2 si el incremento de la creatinina es de 2,0 a 2,9 veces y/o el gasto urinario es $\leq 0,5$ cc/kg/hora por ≥ 12 horas; LRA KDIGO 3 si el aumento de la creatinina es ≥ 3 veces, si la creatinina se eleva agudamente ≥ 4 mg/dl (siempre y cuando se eleve al menos 0,3 mg/dl sobre la basal), si hay necesidad de iniciar terapia de reemplazo renal (TRR) y/o si el gasto urinario es $\leq 0,3$ cc/kg/hora por 24 horas o si se presenta anuria por ≥ 12 horas. Entre mayor sea el deterioro renal agudo sobre crónico, mayor es el riesgo de alteraciones hidroelectrolíticas y ácido base graves, con riesgo de requerir TRR.

Las principales indicaciones de TRR son la sobrecarga hídrica refractaria a tratamiento con compromiso pulmonar; la acidosis metabólica y la hiperpotasemia refractarias a manejo médico; adicionalmente, la uremia con complicaciones como encefalopatía, pericarditis, neuropatía y/o sangrado urémico. Sin embargo, se debe tener en cuenta que las TRR están contraindicadas temporalmente ante situaciones de anemia grave, deshidratación y/o estados de choque de cualquier

etiología no controlados. En estos casos primero se debe estabilizar al paciente (reanimación hídrica, transfusión, soporte vasopresor, soporte inotrópico, etc., según el caso) y reevaluar la indicación de TRR, ya que en muchos casos la situación de urgencia dialítica mejora al restablecer la perfusión renal.

Manejo de los líquidos en la ERC

Mantener una buena hidratación en el paciente con ERC cobra vital importancia para prevenir mayor deterioro de la función renal. La educación de este aspecto a todos los pacientes que padecen ERC hace parte del manejo integral. Una ingesta hídrica adecuada favorece la inhibición de la hormona antidiurética, mantiene un buen volumen urinario y ayuda en la eliminación de la carga osmótica diaria. Por el contrario, algunos pacientes con ERC que tienen retención hídrica importante requieren una restricción de líquidos juiciosa en condiciones que lo ameriten, pero en el contexto de pérdidas de líquidos, estos pacientes son también muy susceptibles a la deshidratación y la hipovolemia. Además, es fundamental tener en cuenta la función cardiaca de cada paciente con el fin de predecir la tolerancia individual ante las cargas de líquidos.

Es muy importante que todo paciente con ERC que vaya a ser expuesto a cualquier nefrotóxico se hidrate muy bien. Ante la exposición a medios de contraste yodados, los pacientes con ERC G3b o superior, requieren hidratación parenteral con solución salina normal (SSN) al 0,9 % desde 6 a 12 horas antes hasta 6 a 12 horas después; o en su defecto, en casos de urgencia, infusión de bicarbonato de sodio 1 hora antes hasta 6 horas después (bicarbonato de sodio concentración de 150 meq/L = 3 ml/kg una hora antes y 1 ml/kg/hora hasta 6 horas después).

Ante situaciones de pérdida de líquidos, los pacientes con ERC son altamente susceptibles a la descompensación renal y/o sistémica. De ahí la importancia de una evaluación integral y una intervención oportuna para determinar la necesidad de infusiones de líquidos. Por lo anterior, es fundamental conocer la composición de las diferentes clases de líquidos con la que se cuenta en la práctica clínica para una adecuada elección ante situaciones que impliquen su uso en ERC.

Las soluciones isotónicas más empleadas son: La solución salina al 0,9 % que consta de una concentración de sodio y

cloro de 154 mmol/L cada uno, con una osmolaridad de 308 mOsm/L; la solución de Hartmann (también conocida como Lactato de Ringer) tiene una concentración de sodio de 130 mmol/L, cloro 109 mmol/L, lactato de 28 mmol/L, potasio de 4 mmol/L, calcio 3 mmol/L, con una osmolaridad de 272 mOsm/L; la solución *plasmalyte* tiene una concentración de sodio 140 mmol/L, cloro 98 mmol/L, acetato 27 mmol/L, gluconato 23 mmol/L, potasio 5 mmol/L, magnesio 1,5 mmol/L, con una osmolaridad de 298 mOsm/L. La solución multielectrolitos tiene concentraciones similares a la *plasmalyte*. A pesar de que estas soluciones se consideran isotónicas, son muy diferentes entre ellas. La solución salina al 0,9 % realmente es hipertónica y tiene un exceso significativo de cloro con respecto al plasma, lo cual puede llevar a una acidosis hiperclorémica cuando se administra abundantemente o cuando hay disfunción renal. La solución de Hartmann es levemente hipotónica con respecto al plasma, pero más equilibrada y con concentraciones de electrolitos muy similares, además tiene lactato que se convierte en bicarbonato; sin embargo, en pacientes con disfunción hepática puede ocasionar hiperlactatemia. La solución *plasmalyte* y la multielectrolitos tienen la osmolaridad igual al plasma, son muy equilibradas en las concentraciones de electrolitos y además también tienen sustancias que se convierten en bicarbonato.

Las soluciones hipotónicas más usadas son: la solución salina al 0,45 % que tiene una concentración de sodio y cloro de 77 mmol/L con una osmolaridad de 154 mOsm/L; la dextrosa al 5 % en agua destilada que consta de una concentración de glucosa de 5 gramos por 100 ml y una osmolaridad de 252 mOsm/L.

Las soluciones hipertónicas más comunes son: la solución salina al 0,9 % en dextrosa al 5 %, la solución salina al 3 % y al 7 %, el manitol, la albúmina (al 5 o 20 %). La solución salina al 3 % se puede conseguir en esta concentración o se puede preparar añadiendo 95 ml de natrol (9 ampollas y media de cloruro de sodio) a 405 ml de solución salina al 0,9 %.

El bicarbonato de sodio viene en ampollas de 10 ml con 10 meq, al 8,4 %; con adición de bicarbonato de sodio a agua destilada (AD) se pueden preparar soluciones con una concentración de 50 mmol/L (5 ampollas en 950 de AD), 100 mmol/L (10 ampollas en 900 de AD) o 150 mmol/L (15 ampollas en 850 de AD).

El primer paso para definir si un paciente con ERC requiere líquidos orales o intravenosos es la historia clínica completa, con previa claridad de la causa de la ERC, el estadio, las comorbilidades y los tratamientos. Se debe indagar muy bien por pérdidas de líquidos por tracto digestivo, orina, piel y/o tracto respiratorio. Posteriormente se deben evaluar los signos vitales y el estado de hidratación corporal.

En caso de que un paciente se encuentre deshidratado con signos vitales estables se debe proceder a su hidratación por vía oral o intravenosa. Por el contrario, si hay deshidratación con inestabilidad hemodinámica, la reanimación es con líquidos isotónicos intravenosos.

Es necesario medir basalmente todos los electrolitos y determinar el equilibrio ácido base con el fin de plantear las metas de tratamiento y evaluar riesgo de complicaciones.

Continuamente hay que evaluar si hay criterios de LRA sobre la ERC, además determinar si hay algún criterio de urgencia dialítica, porque esto puede cambiar el enfoque terapéutico.

Las recomendaciones para suministrar líquidos en los pacientes con ERC son las siguientes:

- La reanimación de pacientes hipovolémicos o en estado de choque siempre debe realizarse con soluciones isotónicas.
- La reanimación de pacientes con edema cerebral debe ser con soluciones a base de solución salina, de elección al 0,9 % y en casos seleccionados al 3 % o al 7 %.
- El bolo inicial de líquidos en el proceso de reanimación de pacientes con ERC estadio 1 a 3 es de 20 ml por kg, que se debe repetir según la necesidad. En los estadios 4 o 5 los bolos no deben superar los 10 ml/kg, con vigilancia de la diuresis y la aparición de sobrecarga de volumen a nivel pulmonar. En pacientes anúricos en diálisis, los bolos no deben superar los 5 ml/kg, que se deben repetir según la respuesta y con vigilancia de la aparición de sobrecarga de volumen; esto último también aplica cuando hay comorbilidad de falla cardíaca.
- Para los líquidos de mantenimiento parenteral, la elección son las soluciones balanceadas. Sin embargo, si no se dispone de ellas se puede realizar con solución salina 0,9 %, con vigilancia de la aparición de hipercloremia.

Manejo de las infusiones de líquidos en la enfermedad renal crónica

- Ante la presencia de acidosis hiperclorémica en una situación que se requieran líquidos endovenosos (LEV), la elección de líquidos son las soluciones balanceadas (Hartmann, *plasmalyte*, multielectrolitos).

- La albúmina tiene beneficio en los pacientes con síndrome nefrótico que cursan con anasarca e hipoalbuminemia grave (≤ 2 g/dl) para ayudar a mejorar la diuresis. En estos casos se pueden suministrar infusiones de albúmina de 50 a 100 ml al 5 o 20 %, cada 6 a 8 horas, acompañadas de furosemida 10 a 20 mg IV con cada dosis. Cabe resaltar que es costosa y no ha mostrado mejorar desenlaces duros como disminuir la necesidad de diálisis, mortalidad, etc. Se debe tener en cuenta que la albúmina se puede iniciar una vez ha sido reanimado el paciente.

- En situaciones de hipernatremia, el mantenimiento de líquidos es con soluciones hipotónicas con precaución de no disminuir el sodio sérico más de 10 mmol/L en 24 horas. La reanimación en estos casos es con solución salina al 0,9 %.

- En el caso de hiponatremia se debe determinar la necesidad de restricción hídrica y suministrar furosemida. La solución salina al 3 % solo se suministra en caso de complicaciones neurológicas moderadas a graves, con precaución de no aumentar el sodio más de 8 mmol/L en 24 horas (excepto en casos de hiponatremia aguda documentada). La reanimación hídrica en estos casos también debe ser con solución salina al 0,9 %.

- Cuando se presenta hiperpotasemia se deben evitar soluciones con potasio. En este caso la elección es la solución salina. Sin embargo, si hay hipercloremia, se pueden usar soluciones bicarbonatadas.

- En situaciones de hipopotasemia en ERC, hay que ser sumamente cuidadosos con las infusiones que contengan potasio debido a que los pacientes con ERC con o sin LRA agregada, son extremadamente susceptibles a la hiperpotasemia iatrogénica. Antes de iniciar una reposición de potasio, se debe garantizar la diuresis y evaluar el estado ácido base; en caso de que no se tenga diuresis, solo se deben reponer las hipopotasemias moderadas a graves. Cuando hay acidosis metabólica el déficit de potasio es mayor y si hay alcalosis metabólica el déficit es menor. Si la hipopotasemia es grave ($< 2,5$ mmol/L), se recomienda una

vía central y administrar una infusión de potasio de 40 meq en 100 cc de SSN para 2 horas, con la posterior medición de potasio sérico para definir nueva dosis según el caso. Si la hipopotasemia es moderada (entre 2,5 y 3,0 mmol/L), se recomiendan infusiones periféricas por una vena de buen calibre, de LEV con una concentración de potasio de 10 a 20 mmol/L, con medición de niveles séricos de este ion cada 8 a 12 horas para ajustar la infusión. Si la hipopotasemia es leve (entre 3 y 3,5 mmol/L) se puede utilizar reposición oral si es posible, o de lo contrario se puede vigilar, o ante pérdidas persistentes de potasio se puede dejar infusión con una concentración de 10 a 20 mmol/L con vigilancia frecuente de los niveles séricos.

- Cuando hay acidosis metabólica en pacientes con ERC, se debe administrar bicarbonato de sodio. El déficit de bicarbonato se calcula con la siguiente fórmula = $[\text{HCO}_3 \text{ meta} - \text{HCO}_3 \text{ paciente}] \times \text{Peso} \times 0,4$. Si la acidosis metabólica es grave en este tipo de pacientes, se debe infundir un bolo de 1 meq/kg al 8,4 % (se puede diluir en igual cantidad de agua destilada para que quede al 4,2 %). Y luego, de acuerdo con el déficit, dejar una infusión de 50 a 100 ml por hora, de una concentración de bicarbonato de sodio de 150 meq/L para alcanzar un pH $> 7,25$ y un bicarbonato > 18 mmol/L.

Mensajes indispensables

- La ERC es una patología muy prevalente en la población adulta, lo que predispone frecuentemente a alteraciones del agua y los electrolitos, que deben ser tenidos en cuenta en el manejo integral de este tipo de pacientes.

- La LRA es una complicación muy frecuente de la ERC, lo cual perpetúa los problemas hidroelectrolíticos y dificulta su manejo.

- Antes de indicar TRR a un paciente que presente una urgencia dialítica, primero se debe restablecer la volemia y estabilizar el estado hemodinámico. Posteriormente revalorar la indicación dialítica porque es posible que mejore la condición clínica al restablecer la perfusión renal.

- En el paciente con ERC que requiera líquidos parenterales es fundamental conocer el estado hemodinámico, de volumen, hidratación, electrolitos y equilibrio ácido base para definir el tipo de líquidos, la cantidad de estos, vía de

administración, velocidad de infusiones, etc.

Viñeta clínica (desenlace)

Los diagnósticos son: 1) Choque hipovolémico y séptico asociados a diarrea de alto gasto. 2) Lesión renal aguda KDIGO 3 sobre ERC de base G4A3 con síndrome nefrótico. 3) Acidosis metabólica con anión gap elevado por uremia e hiperlactatemia y acidosis hiperclorémica (anión gap normal) por diarrea.

Además de los cultivos y el rápido inicio de antibiótico, requiere reanimación con líquidos intravenosos isotónicos (de elección Hartmann, *plasmalyte* o multielectrolitos), inicialmente bolos de 10 ml/kg (2 a 3 bolos) hasta controlar la hipovolemia, con vigilancia de la diuresis y sobrecarga de volumen pulmonar. Posteriormente se debe dar infusión de líquidos que pueden ir entre 50 y 100 ml/hora de acuerdo con la diuresis; más reposición volumen a volumen del gasto fecal. Si a pesar de una reanimación adecuada, el paciente continúa en estado de choque luego de la primera hora, amerita inicio de soporte vasopresor para alcanzar una PAM >65 mmHg. Si el equilibrio ácido base no mejora, es necesario suministrar un bolo de bicarbonato de 1 meq/kg (6 ampollas) y se puede dejar infusión de 50 ml/hora de una concentración de 150 meq/L (déficit de bicarbonato para meta de 20 mmol/L = 336 mmol); en este caso se debe bajar la tasa de infusión de LEV basales para evitar sobrecarga. Una vez reanimados, este tipo de pacientes con hipoalbuminemia grave pueden beneficiarse de infusiones de albúmina al 5 % a dosis de 50 ml cada 6 a 8 horas con furosemida, con el fin de ayudar a mejorar la hemodinamia renal, favorecer la redistribución hídrica y aumentar diuresis.

En el estado de presentación inicial no se puede considerar que el paciente está en urgencia dialítica. De hecho, en una situación de deshidratación grave con hipovolemia y choque como en el que se encuentra el paciente está contraindicada todo tipo de terapia extracorpórea. Primero se debe reanimar y restablecer la presión arterial, de ser necesario con soporte vasopresor luego de corregir la hipovolemia. Si luego de la reanimación el paciente presenta oligoanuria, con signos de congestión pulmonar, acidosis metabólica y/o hiperpotasemia refractaria a manejo o manifestaciones clínicas de uremia (encefalopatía, pericarditis, neuropatía y/o sangrado urémico), en ese momento sí estaría indicada la terapia dialítica.

Bibliografía

1. Stern RH. General principles of disorders of water balance (hyponatremia and hypernatremia) and sodium balance (hypovolemia and edema). En: UpToDate, Emmett M, Forman JP (Ed). Literature review current through Feb 2022. This topic last updated: 20 Julio 2020
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:1-150
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl.* 2:1–138
4. Sellarés VL. Hidratación en la enfermedad renal crónica. *Nefrol al día* [Internet]. 2021;1–12. Available from: www.nefrologiaaldia.org/93
5. Dos Santos JR. Atención al paciente con lesión renal crónica con alteraciones del equilibrio electrolítico en la sala de emergencias. *Núcleo del Conoc.* 2017;13(01):217–21.
6. Alcázar Arroyo R. Alteraciones electrolíticas y del equilibrio ácido-base en la enfermedad renal crónica avanzada. *Nefrología.* 2008;3:87–93.
7. Berend K, Vries A, Gans R. Physiological Approach to Assessment of Acid-Base Disturbances. *N Engl J Med* 2014; 371: 1434 – 45.6.
8. Seifter J. Integration of Acid-Base and Electrolyte Disorders. *N Engl J Med* 2014; 371: 1821-31.
9. Sterns RH. Disorders of Plasma Sodium — Causes, Consequences, and Correction. *N Engl J Med.* 2015;372(1):55-65.doi:10.1056/NEJMra1404489
10. Kamel K., Davids M., Lin. Interpretation of electrolyte and acid-base parameters in blood and urine. In: Skorecki K, Chertow G., Marsden P., eds. *Brenner and Rector's the Kidney.* 10o. USA: Elsevier; 2016:804-846

Manejo de las infusiones de líquidos en la enfermedad renal crónica

11. Dhondup T, Qian Q. Electrolyte and Acid-Base Disorders in Chronic Kidney Disease and End-Stage Kidney Failure. *Blood Purif.* 2017;43(1–3):179–88.

XXI

Curso de actualización en

MEDICINA INTERNA

RETOS CLÍNICOS





Capítulo 8

Miopatías para el médico general

Roberto Benavides Arenas

Internista Hospital Universitario San Vicente Fundación
docente Medicina Interna
Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, & UPB.

Introducción

Las miopatías son trastornos que afectan el canal, la estructura o el metabolismo del músculo esquelético, se pueden distinguir de otros trastornos de la unidad motora, incluida la unión neuromuscular, el nervio periférico o la neurona motora, por sus características clínicas y de laboratorio.

Nuestro primer objetivo es determinar el compromiso del músculo, el siguiente paso es identificar si la miopatía se debe a un defecto en el canal muscular, la estructura muscular o una disfunción en el metabolismo muscular. El segundo objetivo es determinar la causa de la miopatía. En general, las miopatías se pueden clasificar en trastornos adquiridos para manejo por medicina interna o hereditarios que usualmente son manejados por neurología a edades tempranas de la vida. Finalmente, el tercer objetivo de nuestro abordaje es determinar si existe un tratamiento específico, por eso es prioritario detectar miopatías inflamatorias y, en caso contrario, manejar los síntomas del paciente, potenciar sus capacidades funcionales y mejorar su calidad de vida.

Objetivo 1: Detectar compromiso muscular

Los síntomas de la enfermedad muscular se pueden dividir en quejas "negativas" como intolerancia al ejercicio, fatiga, atrofia y debilidad muscular y quejas "positivas" como contracturas, calambres, mialgias, rigidez muscular y efectos sistémicos como mioglobinuria. La debilidad es el síntoma "negativo" más común informado por un paciente con enfermedad muscular. Cuando las extremidades superiores están involucradas, los pacientes notan problemas para cepillarse los dientes, peinarse o levantar objetos por encima de la cabeza. Si la debilidad afecta a las extremidades inferiores, los pacientes se quejan de la dificultad que surge al sentarse en una silla baja o en el inodoro, al levantarse de una posición en cuclillas o al subir escaleras. Estos síntomas en brazos y piernas indican debilidad de los músculos proximales, que es probablemente la distribución más común de debilidad en un trastorno miopático, la **Tabla 1** resume la valoración semiológica.

La debilidad de los músculos craneales es claramente una bandera roja en pacientes con miopatías, resulta en quejas de dificultad para hablar, dificultad para tragar o visión doble. Aunque lo característico de las miopatías es la afectación

proximal, existen excepciones: en la enfermedad de Steinert, la miositis por cuerpos de inclusión y ciertas miopatías congénitas, la debilidad muscular es de predominio distal que se manifiesta como dificultad para abrir una puerta o frascos, y rara vez inestabilidad de la marcha debido a la caída del pie.

La fatiga es un síntoma "negativo" mucho menos útil, ya que puede ser el resultado de la salud general del paciente, el estado cardiopulmonar, el nivel de acondicionamiento, los hábitos de sueño o el estado emocional. Muchos pacientes que se quejan de debilidad o fatiga generalizadas no tienen una miopatía, en particular si el examen neurológico es normal. La asociación con actividad física es relevante, pues las miopatías metabólicas y mitocondriales pueden causar fatigabilidad anormal evidente después del ejercicio.

El síntoma "positivo" más relevante es la mialgia, inespecífico de algunas miopatías, pueden ser episódicas, como en las miopatías metabólicas, o casi constantes, como en las enfermedades musculares inflamatorias o las vasculitis. Es extremadamente raro que una miopatía sea responsable de dolores vagos y molestias musculares en presencia de un examen neuromuscular y estudios de laboratorio normales.

Las enfermedades hereditarias de las enzimas glucolíticas destacan contracturas como síntoma cardinal, mientras que los calambres en esencia de corta duración son inespecíficos en miopatías, a pesar de que algunas miopatías metabólicas como la asociada a hipotiroidismo destaca por ambos síntomas.

Las miopatías pueden presentarse con debilidad constante (miopatías inflamatorias, distrofias musculares) o episódica, períodos de debilidad con fuerza normal interictal (miopatías metabólicas debidas a ciertos trastornos de la vía glucolítica, parálisis periódica). Los trastornos episódicos se caracterizan por una pérdida aguda de fuerza que puede volver a la normalidad en cuestión de horas o días. El ritmo de los trastornos con debilidad constante puede variar desde progresión aguda o subaguda en algunas miopatías inflamatorias (dermatomiositis y polimiositis), progresión crónica lenta durante años (la mayoría de las distrofias musculares) y debilidad no progresiva con pocos cambios durante décadas (miopatías congénitas).

La atrofia es directamente proporcional a la duración de la enfermedad, pero la hipertrofia muscular también se puede

Miopatías para el médico general

ver en algunas condiciones que afectan el músculo como amiloidosis, sarcoidosis y miopatía hipotiroidea. La historia de alteraciones miopáticas en el árbol genealógico es fundamental, así como la edad de inicio de los síntomas pues la mayoría de las miopatías de inicio antes de la adolescencia sugieren componente hereditario. Algunos datos útiles adicionales son: historia de debilidad, dolor y/o mioglobulinuria provocada por el ejercicio podría sugerir la posibilidad de un defecto en la vía glucolítica. Los episodios de debilidad que ocurren en asociación con fiebre apoyarían un diagnóstico de deficiencia de carnitina palmitil transferasa. La parálisis periódica es característicamente provocada por el ejercicio, cargas altas de carbohidratos o patología tiroidea, mientras que los pacientes con paramiotonía congénita empeoran con el frío.

La historia de trauma contuso muscular, quemaduras eléctricas y el consumo de fármacos/tóxicos siempre debe ser considerados en el diagnóstico diferencial, pues estos últimos pueden asociarse a un mecanismo inflamatorio (cimetidina, D- penicilamina, procainamida, L-triptófano, L-dopa); no inflamatorio, necrotizante o vacuolar (alcohol, estatinas, cloroquina, colchicina, anticalcineurínicos, ácido isotretinoico, labetalol, vincristina), rhabdmiolisis y mioglobulinuria (anfetamina, cocaína heroína, tolueno, ácido ϵ -aminocaproico) y pérdida de miosina (bloqueadores

neuromusculares no despolarizantes, esteroides).

Si bien en la mayoría de los pacientes consumidores de estatinas los síntomas musculares son menores y no ameritan ningún cambio en el tratamiento, vale la pena destacar que en los pacientes con anticuerpos anti-HMGCoAR se ha señalado que las estatinas regulan positivamente el autoantígeno HMGCoA en las células musculares en regeneración, que, a su vez, mantienen una respuesta autoinmune incluso después de suspender las estatinas, lo que proporciona un mecanismo para la miopatía necrotizante inmunomediada inducida por estatinas; aunque dicha miopatía inflamatoria se ve más en pacientes jamás expuestos a dichos fármacos.

Finalmente, en el botulismo alimentario se acostumbra puntualizar en la historia clínica el antecedente de ingesta relacionada con vómitos, dolor abdominal, diarrea o xerostomía. Posteriormente, manifestaciones de afectación de los nervios craneales y parálisis progresiva descendente de las extremidades y el tronco, hasta la parálisis diafragmática con falla ventilatoria.

El toxidrome por organofosforados deberá sospecharse cuando la debilidad muscular se acompañe de miosis, fasciculaciones, hipersalivación, hipersudación y broncorrea.

Localización	Signos o síntomas de debilidad
Facial	Incapacidad para “enterrar las pestañas”, “sonrisa horizontal”, incapacidad para silbar.
Ocular	Visión doble, ptosis, movimientos oculares desconjugados.
Bulbar	Voz nasal, llanto débil, regurgitación nasal de líquidos, mala succión, dificultad para la deglución, neumonía por aspiración recurrente, tos durante las comidas.
Cuello	Mal control de la cabeza.
Trompa	Escoliosis, lordosis lumbar, abdomen protuberante, dificultad para sentarse.
Cintura escapular	Dificultad para levantar objetos por encima de la cabeza, aleteo escapular.

Continúa en la siguiente página

Antebrazo/mano	Incapacidad para cerrar el puño con fuerza, dejar caer el dedo o la muñeca, incapacidad para evitar escapar del agarre de la mano.
Cintura pélvica	Dificultad para subir escaleras, marcha de pato, signo de Gower.
Pie pierna	Pie caído, incapacidad para caminar sobre los talones o los dedos de los pies.
Respiratorio	Uso de los músculos accesorios.

Tabla 1. Valoración semiológica en miopatía.

La evaluación de la fuerza muscular generalmente se basa en la escala de calificación ampliada del MRC (Consejo de Investigación Médica de Gran Bretaña 1986) de 0 a 5, la cual ha sido criticada en los últimos 10 años por la variabilidad interobservador en más del 70 % de evaluadores, por lo que se propone usar umbrales solo en cuatro opciones (0, parálisis; 1, debilidad severa; 2, debilidad leve; 3, fuerza normal).

Al realizar pruebas musculares manuales de las extremidades superiores es necesario evaluar la abducción del hombro, la rotación externa e interna; flexión y extensión del codo; flexión y extensión de la muñeca; y extensión, flexión y abducción de dedos y pulgares. Los grupos de músculos que deben evaluarse en las extremidades inferiores incluyen flexión, extensión y abducción de la cadera; flexión y extensión de rodilla; flexión dorsal, flexión plantar, inversión y eversión del tobillo; y extensión y flexión del dedo del pie. Todos los grupos musculares deben evaluarse bilateralmente y, preferiblemente, contra la gravedad. Los flexores del cuello deben evaluarse en posición supina y los extensores del cuello en posición prona. La extensión de la rodilla y la flexión de la cadera deben evaluarse en posición sentada, la flexión de la rodilla debe evaluarse en decúbito prono y la abducción de la cadera debe evaluarse en la posición de decúbito lateral. Si no se realiza la prueba contra la gravedad, la presencia de debilidad muscular significativa puede pasar desapercibida. Una vez comprobada la pérdida de fuerza, el clínico puede detectar una falta de fuerza en grupos musculares que el paciente no refiere como más débiles (el signo precede el síntoma).

¿Cuál es el rol de las enzimas musculares?

El apoyo bioquímico es fundamental en el diagnóstico de las miopatías. La creatinquinasa (CK) está elevada en la mayoría

de los pacientes con enfermedad muscular, pero puede ser normal en las miopatías de progresión lenta. El grado de elevación de CK también puede ser útil para distinguir diferentes formas de distrofia muscular. Por ejemplo, en la distrofia de Duchenne, la CK está invariablemente al menos 10 a 100 veces más elevada. El nivel de CK puede no estar elevado en algunas miopatías o incluso puede estar reducido por una serie de factores que incluyen atrofia muscular profunda, administración de corticosteroides, alcoholismo o hipertiroidismo.

También es importante recordar que una elevación de la CK sérica no implica necesariamente un trastorno miopático primario. Muchas veces, la CK aumentará modestamente (generalmente a menos de 10 veces lo normal) en la enfermedad de la neurona motora y, con poca frecuencia, se pueden observar elevaciones de CK en el síndrome de Charcot-Marie Tooth y Guillain Barré. Los trastornos endocrinos como el hipotiroidismo y el hipoparatiroidismo también pueden estar asociados con niveles elevados de CK. Las causas de elevación de CK, distintas de la enfermedad neuromuscular incluyen: trauma muscular (caídas, inyecciones intramusculares o subcutáneas, estudios electromiográficos [EMG]), enfermedades virales o convulsiones. Los niveles de CK están frecuentemente por encima del rango "normal" en algunas personas de raza negra y en pacientes con músculos agrandados. Ocasionalmente, las elevaciones benignas de CK aparecen de forma hereditaria. Es extremadamente inusual que una CK ligeramente elevada (tres veces o menos) se asocie con una miopatía subyacente en ausencia de debilidad o dolor muscular objetivo.

La hiperCKemia benigna es una condición rara, definida como una elevación de los niveles de CK sin manifestaciones clínicas, electromiográficas o histológicas. Una causa poco conocida

Miopatías para el médico general

de esto es la presencia de macrocreatina quinasa (macroCK), una macroenzima, es decir, un complejo enzimático con masa molecular más alta de la que suele encontrarse en el suero, 250 - 350 kDa, en comparación con los 80 kDa que tiene normalmente la CK.

Los niveles de aldolasa aumentan la probabilidad de diagnosticar la miositis, especialmente en los pacientes con la enfermedad activa y concentraciones de CK normales, mientras que la variabilidad circadiana de mioglobina dificulta la interpretación.

Objetivo 2: Causa de la miopatía adquirida y potencialmente reversible.

Para lo anterior es clave la búsqueda activa de trastornos hidroelectrolíticos graves, miopatía inflamatoria o endocrinopatías. Los compuestos ototóxicos siempre deben retirarse mientras se aclara el caso.

Miopatías en trastornos hidroelectrolíticos:

La debilidad en estos casos es causada por lesión directa muscular, disfunción de la unión neuromuscular, y disfunción del nervio periférico.

La hipokalemia lleva fácilmente a debilidad muscular grave en los casos extremos (menores a 2,5 mEq/L), relacionados a dos condiciones: La parálisis periódica hipokalémica (canalopatía autosómica dominante relacionada a los canales de sodio SCN4A y de calcio CACNA1s) con ataques recurrentes de parálisis flácida asociada y la miopatía primaria hipokalémica aguda/subaguda, la cual puede llevar incluso a rabdomiólisis y usualmente se asocia a casos de hiperaldosteronismo o de acidosis tubular renal. Ambas condiciones se pueden acompañar de Poliuria, polidipsia, mioglobinuria, y cambios electrocardiográficos típicos de hipokalemia. Por otro lado, la hiperkalemia solo lleva a debilidad muscular con parálisis en casos de pacientes con parálisis periódica hiperkalémica (canalopatía autosómica dominante SCN4A) asociada con miotonía. La hipernatremia extrema puede llevar o favorecer la rabdomiólisis en pacientes ancianos y en deportistas expuestos a cambios térmicos graves. La hipofosfatemia grave se asocia a miopatía en pacientes críticos, desnutridos y con cáncer; genera debilidad proximal y rápida disfunción diafragmática.

La hipermagnesemia iatrogénica no da una verdadera miopatía ni rabdomiólisis, pues inhibe la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular, contrario a la hipomagnesemia que tiene un espectro mayor de manifestaciones como fasciculaciones, calambres, debilidad, tetania (sobre todo en casos de hipocalcemias incluso no graves) y aunque está descrita la mionecrosis asociada a hipomagnesemia, en la mayoría de los casos coexisten con alcoholismo e hipokalemia.

Miopatía en endocrinopatías:

La miopatía es un acompañante, pues el síndrome clínico principal será la clave diagnóstica.

En el síndrome de Cushing, la debilidad suele iniciarse de forma insidiosa, es proximal y afecta de forma más grave a las piernas que a los brazos. Generalmente es reversible, y las concentraciones séricas de las enzimas musculares (CK, AST y LDH) son normales. Mientras que en la enfermedad tiroidea destaca la debilidad muscular proximal, pero con compromiso distal posteriormente; en el coma mixedematoso la debilidad de los músculos respiratorios da lugar a insuficiencia respiratoria, y las enzimas musculares séricas (CK, AST y ALT) suelen ser normales o descender en el hipertiroidismo, pero sí se describen elevaciones extremas en hipotiroidismo. En el hipoparatiroidismo debido a la hipocalcemia predomina la tetania, mientras que en el hiperparatiroidismo la debilidad es desproporcionada para los niveles de CK y en casos extremos hay miopatía calcificante o ruptura tendinosa.

En los pacientes con fenotipo de acromegalia puede evidenciarse debilidad muscular, pero con hipertrofia según el tiempo de evolución. Finalmente, la deficiencia de vitamina D por sí misma puede combinar neuropatía atáxica, miopatía proximal, osteomalacia y oftalmoplejía progresiva externa.

Otras causas:

En las miopatías infecciosas, como las parasitosis o VIH, el compromiso muscular es rara vez es el único síntoma; mientras que en las miositis bacterianas como la piomiositis estafilocócica tropical, el dolor y la historia de trauma son la manifestación cardinal.

La forma de presentación de miopatía más frecuente luego del egreso de cuidado crítico postCOVID-19 es la miopatía cuádruplejica aguda proximal que se acompaña muy frecuentemente de neuropatía, y debe distinguirse de la

encefalomielitis miálgica propia del síndrome postCOVID-19.

¿Cuándo pensar en autoinmunidad que amerite inmunosupresión inmediata?

Para la consulta externa, el diagnóstico de miopatía inflamatoria se plantea cuando un paciente presenta debilidad proximal o distal sin síntomas sensitivos, o en presencia de las lesiones cutáneas características de la dermatomiositis. Con menos frecuencia, una concentración alta de creatinina (CK) asintomática conduce al diagnóstico de miopatía inflamatoria. La mayoría de los pacientes con dermatomiositis, polimiositis o miopatía necrosante inmunitaria presentan debilidad proximal subaguda de las extremidades superiores e inferiores a lo largo de meses, aunque estas enfermedades también tienen a veces presentación aguda. En escenarios emergentes puede haber cefaloparesia, disfagia y neumonía por aspiración por compromiso de los músculos a este nivel. Así como disnea por compromiso diafragmático o de los músculos torácicos, por lo que pueden requerir ventilación asistida. También se puede comprometer el músculo estriado en el tercio inferior del esófago y generar reflujo, o el esfínter anal y generar incontinencia. Los pacientes con dermatomiositis presentan generalmente lesiones cutáneas características o debilidad muscular. Las lesiones cutáneas virtualmente patognomónicas son el exantema en heliotropo, un eritema maculoso periorbitario violáceo, con edema en ocasiones, y las pápulas de Gottron, pápulas violáceas sobre la cara dorsal de las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas de las manos. Otros signos indicativos son las telangiectasias periungueales y los capilares trombosados, la poiquilodermia en zonas expuestas a la luz solar como la región superior de

la espalda («signo del shawl») o en la anterior (signo de la V), la alopecia sin fibrosis y las calcificaciones subcutáneas. El prurito intenso es frecuente también en la dermatomiositis. Los signos cutáneos pueden preceder por meses o años los síntomas musculares o ser la única manifestación (dermatomiositis [DM] clínicamente amiopática). La **Tabla 2** resume los datos clave para el diagnóstico. De forma similar a lo que ocurre con otras enfermedades autoinmunes del tejido conectivo, el síndrome de sobreposición sobreviene cuando la miopatía inflamatoria se presenta con signos y síntomas extramusculares, por ejemplo: artritis, úlceras, enfermedad pulmonar intersticial difusa, fenómeno de Raynaud. El síndrome antisintetasa es la forma más común de miositis de sobreposición y su compromiso cutáneo típico destaca las manos de mecánico como fisuras hiperqueratósicas en los dedos con descamación, especialmente en la cara radial de los dedos índice. Muchos estudios recientes han encontrado las pápulas palmares y las úlceras cutáneas sobre todo de localización periungueal en asociación con AntiMDA5 que se correlacionan directamente con el grado de compromiso pulmonar.

Por otro lado, las vasculitis infecciosas (Ej: leptospirosis), y las de mediano vaso destacan por compromiso muscular doloroso en las pantorrillas, que en ocasiones puede ser un síntoma cardinal que acompañe manifestaciones inespecíficas sistémica (fiebre, astenia); su adecuada evaluación clínica e imagenológica puede ser útil para obtener diagnóstico clínico y orientar el histológico. En algunas ocasiones, las vasculitis de pequeño vaso pueden tener síntomas similares y hallazgos imagenológicos.

Trastorno	Datos clave para el diagnóstico
Dermatomiositis	Afectación cutánea diagnóstica (exantema en heliotropo, pápulas de Gottron) o atrofia perifascicular en la biopsia muscular o Todos los siguientes: Afectación cutánea compatible, debilidad proximal o distal subaguda o crónica, presencia en la biopsia muscular de inflamación perimisial o perivascular sin signos de otro trastorno (Ej. inflamación endomisial, vacuolas con reborde) o presencia en la biopsia cutánea de dermatitis en la superficie de contacto con exclusión clínica de lupus eritematoso sistémico.

Continúa en la siguiente página

Miopatías para el médico general

Polimiositis	<ol style="list-style-type: none">1. Debilidad proximal subaguda o crónica.2. Creatina cinasa (CK) sérica alta.3. Invasión de inflamación endomisial en la biopsia muscular.4. Respuesta a inmunoterapia o consideración apropiada y exclusión de distrofias musculares de las cinturas escapular o pélvica y miositis con cuerpos de inclusión.
Miopatía necrotizante inmunomediada	<ol style="list-style-type: none">1. Debilidad proximal subaguda o crónica.2. Presencia en la biopsia muscular de miopatía necrosante con miofibras regeneradoras o necróticas dispersas y ausencia de inflamación, aparte de invasión por macrófagos de la fibra muscular necrótica.
Miositis por cuerpos de inclusión	<ol style="list-style-type: none">1. Adulto >40 años.2. Debilidad del cuádriceps o de los flexores de los dedos de la mano.3. Biopsia muscular con inflamación endomisial o presencia de autoanticuerpos anti-cN1A en el suero.4. Biopsia muscular con vacuolas con reborde o invasión de fibra muscular sin necrosis o presencia de autoanticuerpos anti-cN1A en el suero. Se pueden diagnosticar erróneamente como polimiositis, porque los cambios histopatológicos clásicos pueden no ser evidentes en las biopsias realizadas al principio de la enfermedad.

Tabla 2. Datos clave para el diagnóstico de enfermedades inflamatorias del músculo.

Por otra parte, los pacientes con miositis por cuerpos de inclusión con variedad esporádica notan los síntomas después de los 40 años, habitualmente con debilidad lentamente progresiva de los extensores de la rodilla (evidente al subir pendientes o escaleras) y de los flexores de los dedos de la mano. Su resistencia al tratamiento con glucocorticoides y otros inmunosupresores pone en duda su condición autoinmune o si es una enfermedad degenerativa/infiltrativa.

Finalmente, la miositis necrotizante inmunomediada destaca por la debilidad muscular proximal progresiva grave con aumento de la CK. Los pacientes sin contacto con estatinas suelen ser más jóvenes y responden peor al tratamiento inmunodepresor. Vale la pena mencionar que, si bien existe asociación con estatinas, otras sustancias asociadas son clofibrato, gemfibrozilo, ácido nicotínico, organofosforados y el ácido E-aminocaproico.

¿Resonancia magnética (RM) o electromiografía (EMG) en miopatías inflamatorias?

La EMG del paciente con miopatía destaca cambios inespecíficos, por lo tanto, un paciente que se presenta con un cuadro clínico característico de miositis, el estudio electrofisiológico solo sirve para confirmar la presencia de miopatía, y por lo mismo no es necesario. Las anomalías principales: irritabilidad eléctrica anormal, disminución de la duración media de los potenciales o aumento del porcentaje de los potenciales polifásicos (corta duración) de la unidad motora, y la activación rápida de los potenciales de la unidad motora en relación con el grado de actividad. Como limitación destaca que la EMG no es muy sensible a los cambios de la fuerza muscular. Puede ser útil para determinar de qué músculo deben tomarse biopsias, al considerar por sentido

común tomar biopsia contralateral al lado donde se realizó la EMG, siempre y cuando el músculo contralateral también esté débil.

El estudio imagenológico por RM en las miopatías inflamatorias sospechadas debe realizarse con cortes axiales de las extremidades con secuencias T1, T2 y STIR para diferenciar reemplazo adiposo de edema. Este estudio ayuda a confirmar la presencia y magnitud del compromiso muscular, determinar la distribución, y contribuir a la selección apropiada del músculo para biopsia. En general, las alteraciones son más difusas y multifocales y no suelen seguir un patrón de distribución particular, como sí observamos en los procesos distróficos y degenerativos.

En la miopatía de cuerpos de inclusión se identifica el compromiso de los flexores largos de los dedos en los antebrazos, del cuádriceps en los muslos y a veces de los músculos del compartimiento anterolateral de la pierna.

Casi todos los pacientes que terminan con vasculitis de mediano vaso que relatan mialgias en las pantorrillas tienen cambios en resonancia magnética con edema difuso o parcheado sobre gastrocnemios y sóleo con patrones difusos, por lo cual es una herramienta clave en pacientes con dolor a la compresión de la pantorrillas y mialgias que acompañen manifestaciones sistémicas como se mencionó previamente (mononeuritis, fiebre, pérdida de peso, etc.).

¿Cuáles son los nuevos autoanticuerpos del panel?

El rótulo diagnóstico de polimiositis fue polémico en la historia de la medicina en el pasado, eran muchos los pacientes con distrofias musculares de las cinturas escapular o pélvica, definidas genéticamente o con miositis con cuerpos de inclusión, a los que se les diagnosticaba erróneamente una polimiositis. Los criterios de polimiositis de 1975 que se citan a menudo permiten un diagnóstico de polimiositis «definitiva» sin biopsia muscular. Más del 50 % de pacientes con miopatías inflamatorias idiopáticas (MI) tienen autoanticuerpos definidos de forma única, algunos son específicos de la miositis, y otros autoanticuerpos asociados a la miositis.

Los anticuerpos antinucleares (ANA) presentes en la miositis no se asocian en particular a ningún subgrupo de enfermedades, mientras que los MSA que se dirigen contra antígenos de la vía

de la síntesis de proteínas (ej. aminoacil-ARN de transferencia [ARNt] sintetasas y partículas de reconocimiento de señal) y componentes nucleares (ej. helicasa nuclear [Mi-2]) suelen asociarse a grupos y subgrupos de la enfermedad clínica distintos (ej. ARNt sintetasas con la enfermedad pulmonar intersticial, Mi-2 con la DM). Los anticuerpos antihistidil-ARNt sintetasa se encuentran en el 16 a 20 % de los pacientes con miositis. Algunos casos de Sjögren con miositis de cuerpos de inclusión se asocian a expresión de anti CN1a.

Vale la pena aclarar que los anticuerpos denominados genéricamente “antisintetasa” por estar dirigidos contra distintas aminoacil-tARN sintetasas, están presentes en 20 – 30 % de los pacientes con miopatía inflamatoria son un grupo de 8 anticuerpos entre los que destaca el anti-Jo1 que está presente en 75 % de los pacientes y está asociado con el síndrome antisintetasa: anti-Jo1 (anti-histidil-tARN sintetasa), anti-PL7 (anti-treonil-tARN sintetasa), anti-PL12 (anti-alanil-tARN sintetasa), anti-EJ (anti-glicil-tARN sintetasa), anti-OJ (anti-isoleucil-tARN sintetasa), anti-Ha (anti-tirosil-tARN sintetasa), anti-KS (anti-asparagil-tARN sintetasa) y anti-Zo (anti-fenilalanil-tARN sintetasa).

Los anticuerpos específicos relacionados con miopatía necrotizante inmunomediada están dirigidos más frecuentemente contra la proteína traslacional transportadora SRP o contra la 3-hidroximetil-glutaril-coenzima-A-reductasa (HMGCR), que es a su vez el blanco farmacológico de las estatinas. Este último se observa hasta 22 % de los pacientes con dicha condición, independientemente de su exposición a estatinas, y su título se correlaciona con el nivel de CK y el grado de debilidad. La **Tabla 3** resume los anticuerpos específicos (MSA) y los asociados (MAA) descritos en el panel *EUROIMMUN* de IgG contra 16 antígenos, disponible en Colombia para remisión de muestras a la capital:

Miopatías para el médico general

Anticuerpos específicos (MSA)	Datos clínicos clave.
Anti ARS: Jo-1, SRP, PL-7, PL-12, EJ, OJ	Compromiso en piel por dermatomiositis más miositis de sobreposición: Raynaud, artritis, manos de mecánico, fiebre, enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID).
Anti-MDA5	Dermatomiositis con lesiones en piel en palmas de manos, úlceras con compromiso intersticial rápidamente progresivo.
Anti-Mi2 alfa y beta	Dermatomiositis moderada, en ocasiones neo.
Anti-SAE	Dermatomiositis con comienzo tardío.
Anti-NPX2	Asociación para neoplásica, curso grave.
Anti-TIF1gamma	Grave compromiso en piel, calcinosis, formas amiofáticas en mayores de 40 años.
Anti SRP	Miositis necrotizante inmunomediada, compromiso de piel atípico, puede tener EPID.
Anti HMGCR _ HMGCoaReductasa	Miositis necrotizante inmunomediada grave sin compromiso pulmonar, puede tener asociación neoplásica y con estatinas.
Anticuerpos Asociados (MAA)	
Anti-PM/Scl 100 y 75	Compromiso intersticial predominante en sobreposición.
Anti Ro 52	Asociado con Antisintetasa / sobreposición.
Anti Ku	En miositis de cuerpos de inclusión y sobreposición.

Tabla 3. Anticuerpos específicos y los asociados descritos en el panel *EUROIMMUN*.

¿Cuál es el rol de la biopsia?

A nivel celular, existen diferencias claras en la distribución y la localización de los diversos subconjuntos de linfocitos en el tejido muscular en las distintas miopatías inflamatorias. Se observan dos patrones:

1. Distribución predominantemente perivascular, con frecuencia en zonas del perimio y está formado por linfocitos TCD4, macrófagos y células dendríticas. A veces se encuentran linfocitos B, este patrón se observa en DM con exantema cutáneo.
2. Distribución predominantemente endomisial, células inflamatorias mononucleares rodean y a veces invaden las fibras no necrosadas. Estos infiltrados están compuestos por TCD8 y macrófagos, pero también hay TCD4 y células dendríticas; se observa en exantema cutáneo y PM o MCI. En algunos enfermos se encuentran los dos patrones de inflamación en la misma biopsia.

La selección del músculo apropiado para la biopsia es fundamental. Los músculos que son severamente débiles (MRC grado 3 o menos) no deben someterse a una biopsia ya que es probable que los resultados muestren solo evidencia de músculo en "etapa final". Además, deben evitarse los músculos que se han estudiado recientemente mediante EMG con aguja debido a la posibilidad de artefactos creados por la inserción de la aguja. Por lo general, las biopsias deben tomarse de músculos que demuestren una fuerza de grado 4 de MRC. A efectos prácticos, en las extremidades superiores, los músculos de elección son el bíceps o el deltoides; en las extremidades inferiores, la mejor elección es el vasto lateral. Para miopatías inflamatorias puede evitarse el gastrocnemio, ya que la inserción de su tendón se extiende por todo el músculo y la toma de muestras inadvertida de una unión miotendinosa puede dificultar la interpretación. Para biopsias con sospecha de vasculitis se debe coordinar con los servicios de cirugía plástica la toma de biopsias de nervio sural y de músculo adyacente.

Las muestras de biopsia pueden analizarse mediante microscopía óptica, microscopía electrónica, estudios bioquímicos y tinción inmunológica. En la mayoría de los casos, las observaciones al microscopio óptico de muestras de tejido muscular congeladas son suficientes para hacer un diagnóstico patológico. Las anomalías miopáticas típicas

incluyen núcleos centrales, fibras redondas hipertróficas pequeñas y grandes, fibras divididas y fibras en degeneración y regeneración. Las miopatías inflamatorias se caracterizan por la presencia de células inflamatorias mononucleares en el tejido conectivo endomisial y perimisial entre las fibras y ocasionalmente alrededor de los vasos sanguíneos. Además, en la dermatomiositis, la atrofia de fibras localizadas en la periferia de un fascículo muscular, atrofia perifascicular, es un hallazgo común. Las miopatías crónicas frecuentemente muestran evidencia de aumento de tejido conectivo y grasa. De acuerdo con los criterios de la Alianza Europea de Asociaciones de Reumatología (EULAR), la biopsia muscular solo podría obviarse excepcionalmente, en casos muy típicos de DM juvenil.

Tratamiento

El manejo de las miopatías inflamatorias es farmacológico y de rehabilitación física (75 % de todos los pacientes mejoran con el tratamiento inmunodepresor), como norma general la mayoría de los pacientes adultos con polimiositis, dermatomiositis y miopatía necrosante inmunitaria asociada a estatinas precisan tratamiento inmunomodulador a largo plazo con pronóstico variable. Muchos pacientes con dermatomiositis juvenil logran una remisión duradera o la curación con tratamiento inicial intensivo. Mientras que los pacientes con miopatía necrotizante asociada a anti-SRP pueden padecer una enfermedad grave difícil de tratar, y los pacientes con miositis con cuerpos de inclusión tienen por lo general una evolución lentamente progresiva, y a los 10 años postración; aunque el uso experimental de alemtuzumab y terapia génica con folistatina han demostrado resultados clínicos alentadores en esta última entidad.

La mayoría de los pacientes con compromiso inflamatorio grave requiere desde el primer abordaje suspender cualquier potencial desencadenante miotóxico, e inmediatamente pulsos de metilprednisolona de 500 mg intravenosos por 3 días como estrategia salvadora, además de apoyo especializado inmediato para vigilancia de riesgo de broncoaspiración, soporte nutricional, apoyo ventilatorio si es necesario, así como medidas para evitar complicaciones por la postración. Por lo cual deben ser remitidos de manera inmediata, simultáneamente en III nivel de atención se evalúa la mejor pauta de inmunosupresión, datos que escapan de los objetivos de este capítulo.

Bibliografía

1. Dalakas, M. C. (2015). Inflammatory muscle diseases. *New England Journal of Medicine*, 372(18), 1734-1747.
2. Barohn, R. J., Dimachkie, M. M., & Jackson, C. E. (2014). A pattern recognition approach to patients with a suspected myopathy. *Neurologic clinics*, 32(3), 569-593.
3. Bevilacqua, J. A., & Earle, N. (2018). Miopatías inflamatorias. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 29(6), 611-621.
4. Wu, M. J., Liao, W. A., Lin, P. Y., & Sun, Y. T. (2022). Muscle Biopsy: A Requirement for Precision Medicine in Adult-Onset Myopathy. *Journal of Clinical Medicine*, 11(6), 1580.
5. Goldman, L., Ausiello, D. A., & Schafer, A. I. (Eds.). (2021). *Goldman-Cecil. Tratado de medicina interna*. Elsevier Health Sciences.
6. Glaubitz, S., Schmidt, K., Zschüntzsch, J., & Schmidt, J. (2019). Myalgia in myositis and myopathies. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 33(3), 101433.
7. Baer, A. N., & Wortmann, R. L. (2013). Noninflammatory myopathies. *Rheumatic Disease Clinics*, 39(2), 457-479.
8. Meyer, H. J., Schneider, I., Emmer, A., Kornhuber, M., & Surov, A. (2020). Associations between magnetic resonance imaging and EMG findings in myopathies. *Acta Neurologica Scandinavica*, 142(5), 428-433.



Capítulo 9

Enfoque del Paciente Intoxicado: La visión del Internista

Jairo Alberto Rivera Castro

Profesor Departamento Medicina Interna
Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.
Hospital Pablo Tobón Uribe

Natalia Henao Piedrahita

Residente Medicina Interna
Universidad Pontificia Bolivariana.

Enfoque del Paciente Intoxicado: La visión del Internista

*¡De toutes les armes que le génie de l'homme a inventées
pour nuire à son
semblable, le poison est la plus lâche; l'empoisonneur est le
plus méprisable des criminels*
Caban.s, A. and Nass, L., *Poisons et Sortilèges* (Paris,
Librarie Plon, 1903), p. 1.

Antes de empezar

Cuando era niño me gustaba escuchar historias contadas por mi padre, quien con onomatopeyas, gestos y personificaciones me hacía partícipe de estas. Mi padre, quien aún vive para el momento en que escribo este capítulo, es fan de Agatha Christie, Arthur Conan Doyle y Edgar Allan Poe. He crecido con sus personajes e historias a lo largo de mi vida. Los autores proponemos el análisis de casos clínicos para adquirir competencias en el enfoque del paciente intoxicado a los ojos del internista. Se busca en primera instancia honrar a los genios de la literatura policiaca y de misterio, además de Sherlock Holmes, investigador lógico y con método deductivo para aproximarse a la resolución de los misterios.

Este capítulo está dedicado a él, mi padre, quien me enseñó que buscar la explicación de las cosas en forma lógica y ordenada permite develar las cuestiones ocultas tras las sombras de lo desconocido.

Cómo leer este capítulo

Los casos expuestos están dirigidos con preguntas de selección múltiple para resolver el acertijo médico, por lo que se sugiere al lector responder las preguntas antes de pasar a la revisión del tema planteado. El orden está diseñado para una complementariedad entre ellos que lleve al lector a comprender a modo de investigador policiaco cada uno de los hallazgos y con esto obtener resultados de aprendizaje más provechosos.

En caso de dudas o inquietudes respecto al capítulo en cuestión puede comunicarse al correo: jairo.rivera@udea.edu.co para brindar soporte académico.

Caso 1: Hombre en llamas

Carlos Amparo, 52 años, unión libre, sin hijos, abogado.

Motivo de Consulta: “Está muy caliente”

Enfermedad Actual: Cuadro clínico de 2 semanas de evolución de fiebre de inicio súbito con temperatura de 38,4 °C durante todo el día, acompañada de episodios de diarrea acuosa profusa, vómito y, en ocasiones, palpitations. Ha tomado acetaminofén 1 gramo vía oral (VO) cada 6 horas, pero ante la no mejoría inició manejo con ácido acetilsalicílico 1 gramo VO cada 4 horas y amoxicilina 500 mg cada 6 horas. Es traído a urgencias por su pareja debido a que hoy ha estado presentando somnolencia y convulsiones en varias oportunidades y “está muy caliente”. Al examen físico se encuentra en malas condiciones, con taquicardia e hipotensión, con temperatura medida en 3 oportunidades de 40,3 °C. Pupilas isocóricas, normorreactivas, mucosa oral seca, peristaltismo aumentado y con marcada agitación psicomotora. Rueda dentada negativa. Piel sin lesiones.

Al interrogar a su pareja le manifiesta que el paciente ha estado tomando medicamentos para la ansiedad y la depresión consistentes es sertralina 100 mg VO cada día y duloxetine 150 mg VO cada día e inició recientemente haloperidol 10 gotas VO cada noche para el insomnio.

Paraclínicos iniciales: Leucocitosis a expensas de neutrófilos, sin anemia, ni trombocitopenia. Gases arteriales con acidosis metabólica con anión gap elevado y lesión renal aguda AKI 2. Creatina-fosfoquinasa (CPK) normal e Hipokalemia.

Ante este escenario la consideración en el enfoque etiológico es:

- Intoxicación por salicilatos.
- Síndrome serotoninérgico.
- Síndrome neuroléptico maligno.
- Fiebre por betalactámicos.

Hipertermia

- Elevación no controlada de la temperatura.
- Temperatura corporal >41 °C.
- Disfunción hipotalámica por trauma o sustancias.

- Incapacidad para disipar el calor por alteración en la convección y en glándulas exocrinas.
- Mortalidad del 21 al 63 %, según el tiempo de la atención inicial y medidas de enfriamiento.
- Índice de sospecha para diferentes etiologías tóxicas y sistémicas.
- Búsqueda de medicamentos y/o condiciones orgánicas

asociadas.

- Sospechar en pacientes con enfermedades psiquiátricas o consumo previo de estimulantes.
- Observar la piel debido a que, en la fiebre por medicamentos, la presencia de manifestaciones en piel es un criterio de exclusión.
- Evaluar la temporalidad de la presentación clínica.

Intoxicaciones o Medicamentos	Enfermedades Sistémicas
Síndrome serotoninérgico	Tirotoxicosis
Neuroléptico maligno	Estatus epiléptico
Hipertermia maligna	Hemorragia cerebral
Inducida por medicamentos	Golpe de calor
Síndrome de abstinencia a alcohol	Infecciones en sistema nervioso central
Toxicidad por estimulantes	Malaria

Tabla 1. Síndromes clínicos para considerar.

Enfoque del Paciente Intoxicado: La visión del Internista

En la **Figura 1** se muestran los diferentes toxidromes asociados a la presentación de hipertermia y las causas metabólicas asociadas.

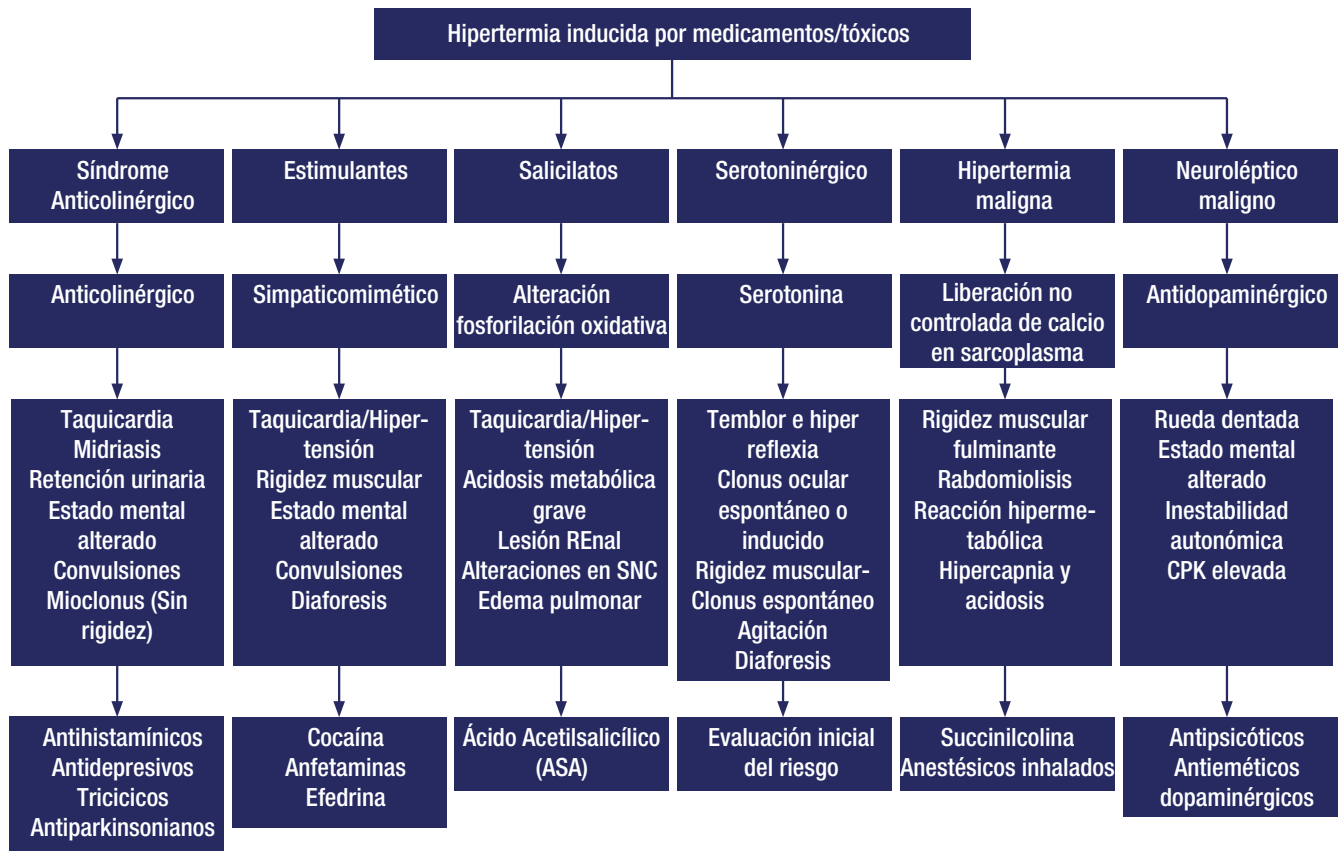


Figura 1. Causas de hipertermia según los medicamentos/tóxicos a los que se expone el paciente.

Adicionalmente existen otros medicamentos o sustancias que según la exposición del paciente a estos pueden generar hipertermia en una frecuencia alta o baja y se resumen en la **Figura 2**.

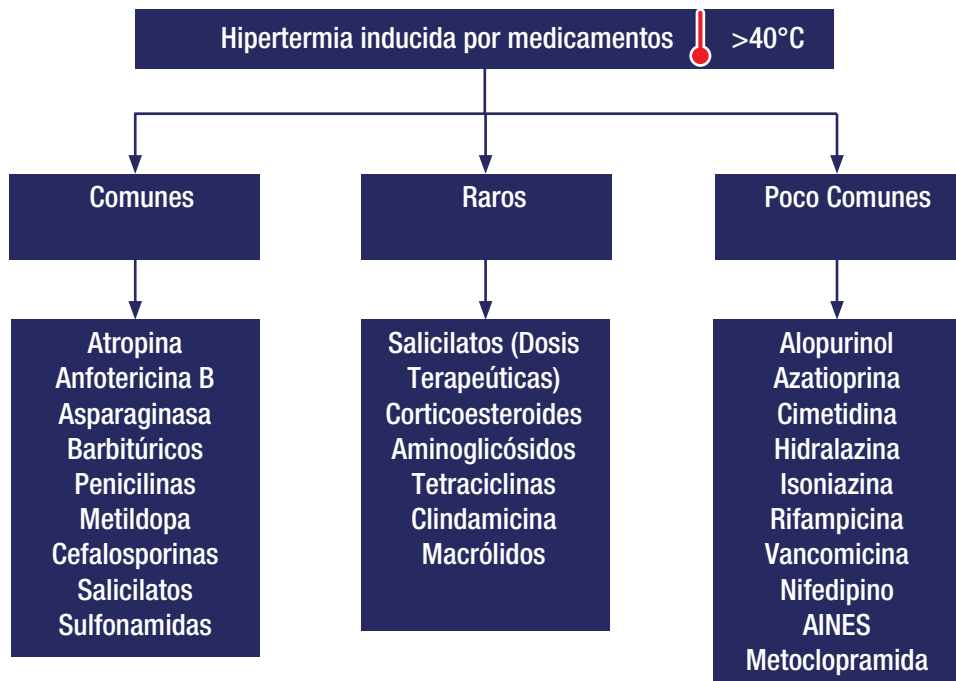


Figura 2. Medicamentos asociados con hipertermia.

Enfoque por laboratorio de la hipertermia

Los pacientes que se presentan con hipertermia al servicio de urgencias u hospitalización pueden tener etiologías tóxicas que están directamente asociadas a la elevación de la temperatura. Existen situaciones que no necesariamente

son tóxicas o medicamentosas por lo que se requiere una evaluación estructurada a partir de paraclínicos en búsqueda de infección o consecuencias de la intoxicación. Se hace necesario un enfoque en busca del agente implicado en la elevación de la temperatura o sus consecuencias a nivel sistémico. En la **Figura 3** se resume el enfoque general de los estudios solicitados y las condiciones clínicas que apoyan.

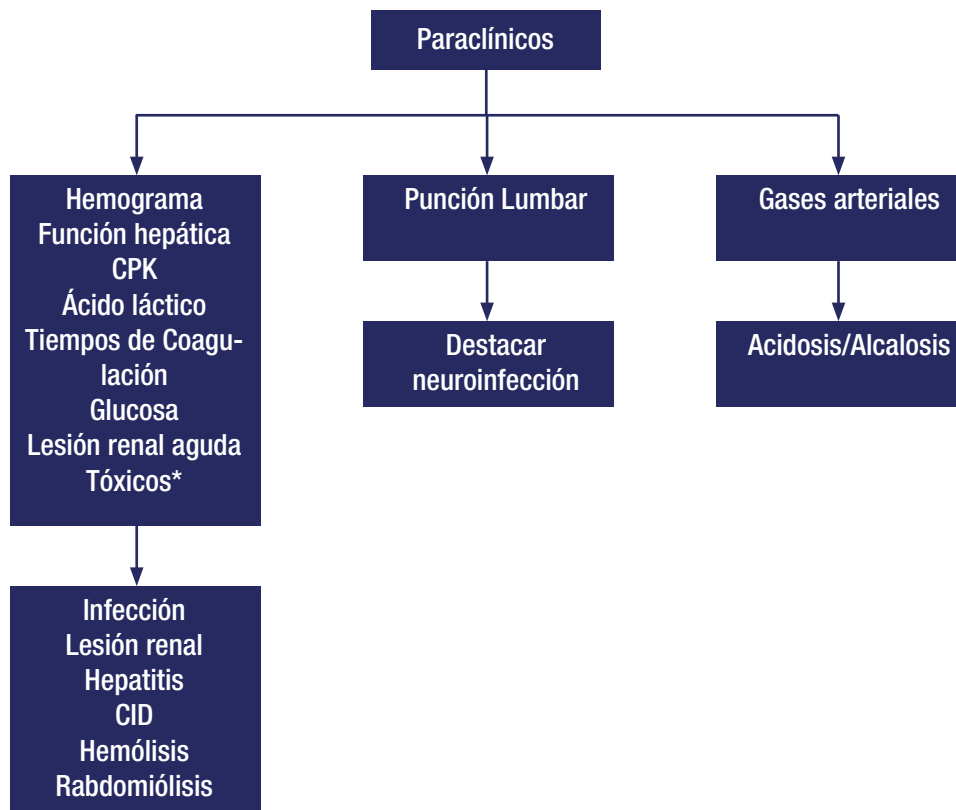


Figura 3. Laboratorios por solicitar para el enfoque de la hipertermia.

El clínico que se enfrenta a pacientes con hipertermia debe realizar una integración del conocimiento respecto a los agentes tóxicos o medicamentos implicados, la presentación

clínica y las enfermedades sistémicas asociadas. Para esto se plantea la lectura de la **Figura 4**, la cual resume todas estas consideraciones para el enfoque.

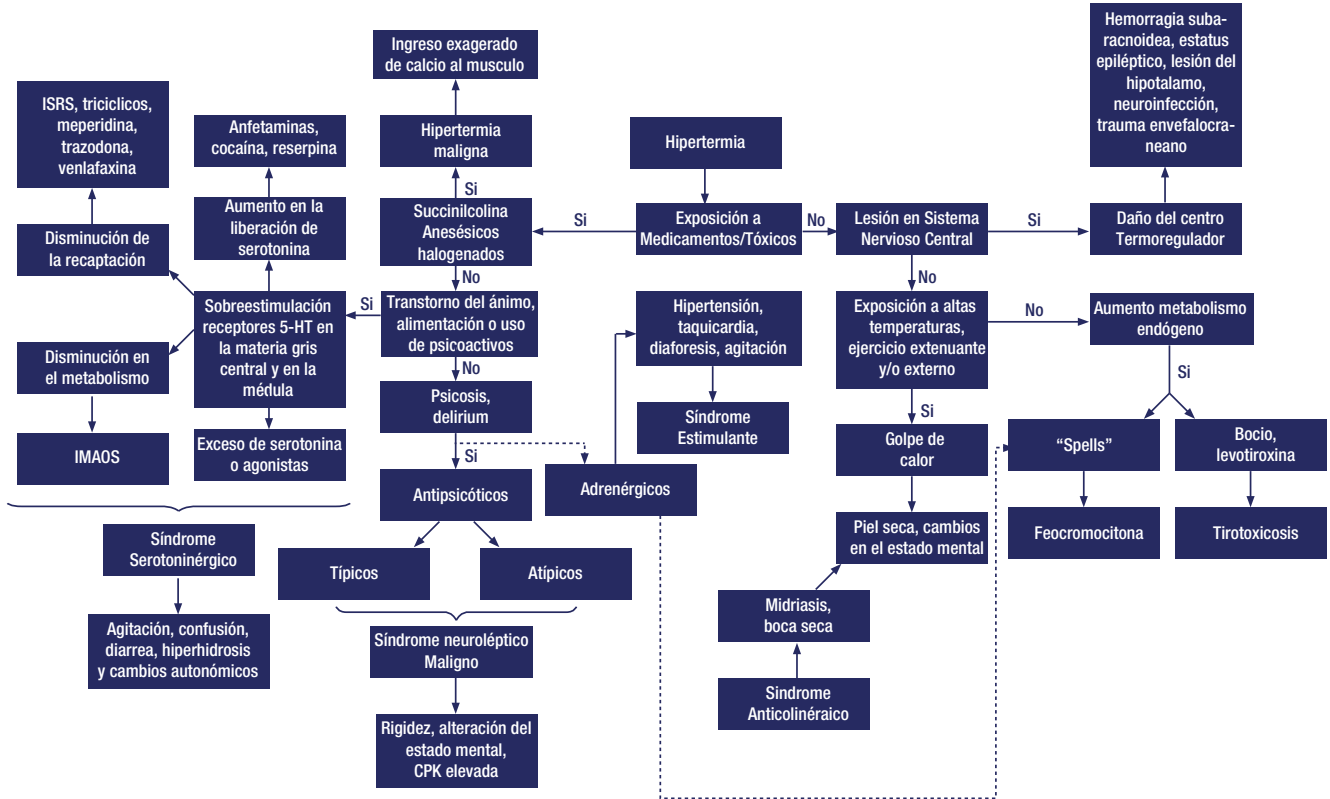


Figura 4. Algoritmo de integración en hipertermia.

Por último, la conducta a tomar en el paciente que consulta con hipertermia al servicio de urgencias requiere tener una estructuración desde las enfermedades orgánicas prevalentes, pero también hacia la búsqueda de agentes tóxicos que la estén favoreciendo. En el caso clínico actual, la presentación no corresponde a un síndrome serotoninérgico como la primera opción debido al tiempo previo de exposición y al tipo de acidosis que presenta el paciente. Tampoco hay datos para sospechar un síndrome neuroléptico maligno debido a los valores de CPK y la ausencia de signos de extrapiramidalismo. La fiebre por medicamentos como los betalactámicos es un diagnóstico de exclusión en sí mismo. Entre los criterios diagnósticos tenemos que se debe haber descartado neoplasia, enfermedades inflamatorias u otras causas de fiebre más probables y debe existir temporalidad en

la presentación clínica de la hipertermia. Debe haber ausencia de signos cutáneos, intoxicaciones por otras sustancias que produzcan síndrome neuroléptico maligno, serotoninérgico o estimulación simpática y debe remitir en 72 horas luego de suspender la medicación. Aunque la presentación pudiese ser sugestiva de esta posibilidad diagnóstica, el criterio de suspensión de la terapia no se cumple y, luego de un análisis juicioso del caso, será la suspensión del medicamento y la vigilancia clínica del paciente, lo que definirá que el aumento de la temperatura es debido a medicamentos. La presentación clínica corresponde a una intoxicación por salicilatos debido a las altas dosis de ASA ingeridas, la acidosis metabólica con anión gap predominantemente elevado y los datos de lesión renal aguda.

Caso 2: Ácido como un limón

Miguel, 35 años, trabajador sexual en un bar.

Motivo de Consulta: “Se emborrachó y no responde”

Enfermedad Actual: Ingresa al servicio de urgencias en compañía de personal del bar en el que trabaja porque fue encontrado en el suelo inconsciente y con poca respuesta a los estímulos. A su alrededor encuentran múltiples blísters de medicamentos y una botella de “Aguardiente Antioqueño” que al revisarla tiene un “olor dulzón”. Mientras lo auxiliaban refieren que presentó un episodio convulsivo por lo que deciden traerlo. Al examen físico se encuentra en malas condiciones, en estupor profundo, taquipneico, hipotérmico y taquicárdico. Pupilas isocóricas, normorreactivas. Ruidos cardiacos rítmicos, sin soplos. Murmullo vesicular con roncus abundantes en ambos campos pulmonares. Abdomen con peristaltismo normal, sin masas ni megalias. Piel seca, sin exantemas, sin equimosis o zonas de trauma.

Paraclínicos: Glucosa: 130 mg/dL, Sodio: 130 mEq/L, Cloro: 100 mEq/L, Potasio: 6,6 mEq/L, Creatinina: 2.4 mg/dL, BUN: 66 mg/dL. Gases Arteriales: pH: 6,9, pCO₂: 1,5 mmHg, HCO₃: 3 mEq/L, pO₂: 45 mmHg, Anión GAP: 33,5; Osmolaridad Calculada: 290 mOsm/kg, Osmolaridad Medida: 320 mOsm/kg, Osmolar GAP: 30.

Ante la presentación clínica actual, la causa corresponde a:

- Intoxicación por antidepresivos tricíclicos.
- Intoxicación por etanol.
- Intoxicación por etilenglicol.
- Intoxicación por salicilatos.

Acidosis metabólica

- Los gases arteriales (GA) son una herramienta valiosa en la evaluación de intoxicaciones.
- Las alteraciones ácido-base están asociadas al efecto directo del tóxico o trastornos metabólicos secundarios a su presencia.

- Los GA tienen la ventaja de estar disponibles, son de rápida obtención y permiten realizar un análisis con enfoque sistemático.

- Permiten realizar una evaluación no solo del pH, sino también de la ventilación (pCO₂ elevada en pacientes con intoxicación por opioides, agentes sedantes y/o disminuida en caso de acidosis metabólica grave), la oxigenación (alteración directa del alvéolo como ocurre en intoxicación por paraquat, competencia por el grupo hemo en intoxicación por monóxido de carbono o alteración por broncoaspiración en caso de estado mental alterado).

- Múltiples tóxicos afectan el estado ácido-base y generan principalmente acidosis metabólica.

- No siempre se cuenta con marcadores séricos para confirmar el agente etiológico, por lo que la lectura sistemática de los gases arteriales apoya la búsqueda de etiología.

- La acidosis metabólica debe ser clasificada según el valor del anión gap para un enfoque por causas.

- El Osmolar GAP >10 mOsm/kg sugiere fuertemente la presencia de un alcohol, no obstante, en pacientes con estado de choque, lesión renal aguda y cetoacidosis diabética puede verse alterada la osmolaridad. Por esto es importante el enfoque según la presentación clínica.

- En caso de contar con valores de etanol en suero, este puede agregarse a la ecuación de Osmolaridad Calculada con la siguiente fórmula ($2 \times \text{Na} + \text{glucosa}/18 + \text{Etanol}/4,6 + \text{BUN}/2,8$).

- La intoxicación alcohólica puede llevar a cetoacidosis con valores de glucosa menores a 250 mg/dl asociado al ayuno debido a la baja ingesta de alimentos y activación de la oxidación lipídica.

En la **Figura 5** se anotan los mecanismos por los cuales se presenta el aumento en la concentración de ácidos.

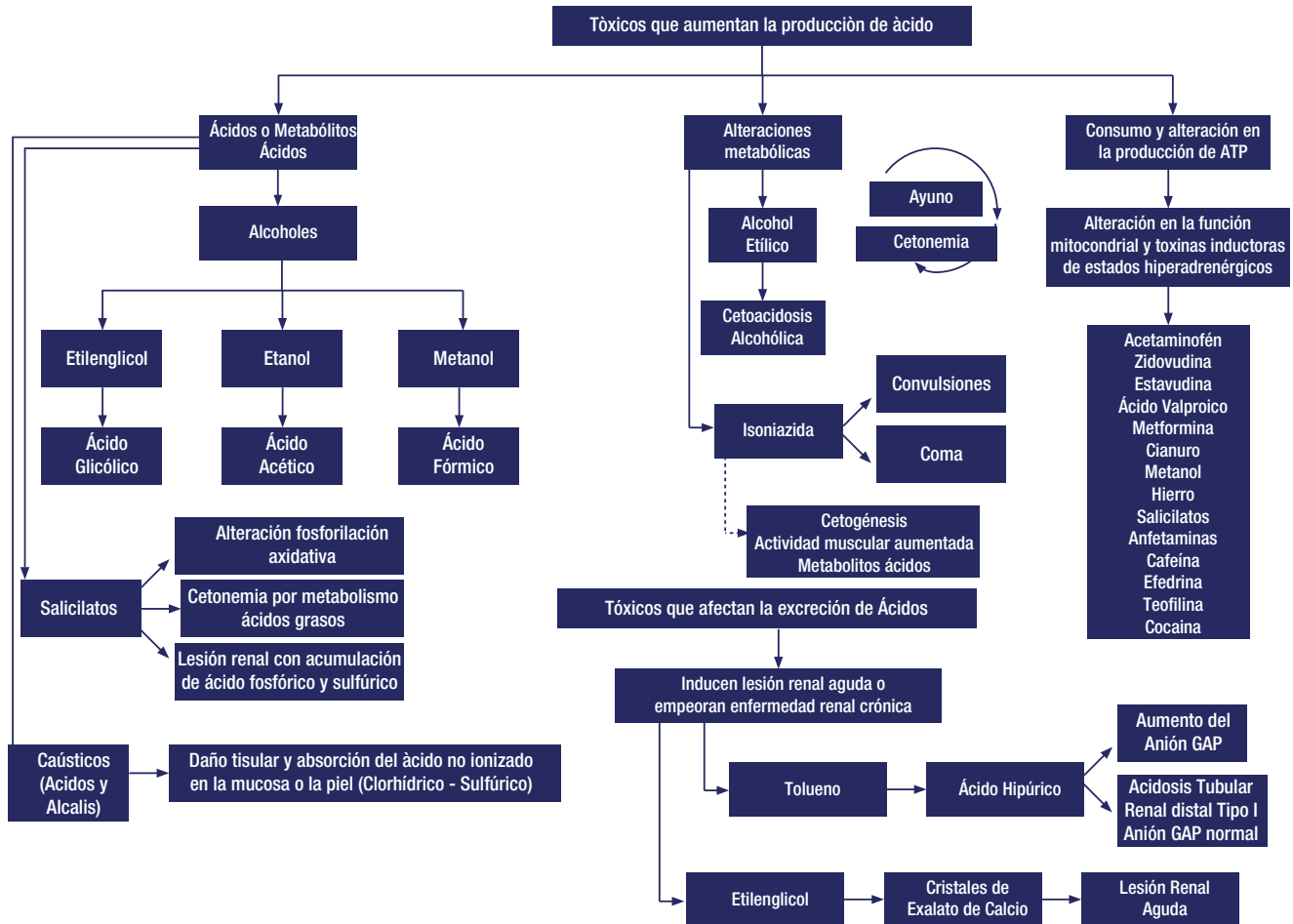


Figura 5. Mecanismos asociados a la elevación de hidrogeniones.

Enfoque del Paciente Intoxicado: La visión del Internista

A CAT MUD PILES	
A	Alcohol – Acetaminofén – Ácido Aminocaproico
C	Carbamazepina – Monóxido de Carbono – Catecolaminas - Cianuro
A	Aspirina- Anfetaminas
T	Tolueno -Teofilina – Deficiencia de Tiamina - Trietilenglicol
M	Metanol- Metformina - Niacina- Errores Innatos del Metabolismo
U	Uremia - Valproato
D	Cetoacidosis diabética - Didanosina
P	Paraldehído – Propofol – Propilenglicol
I	Isoniazida – Hierro - Ibuprofeno
L	Acidosis láctica
E	Etilenglicol
S	Salicilatos
GOLD MARRK	
G	Glicoles (Etilenglicol – Propilenglicol – Dietilenglicol)
O	5 – Oxiprolina (Piroglutamato subproducto Acetaminofén)
L	Lactato
D	D - Lactato
M	Metanol
A	Aspirina
R	Rabdomiólisis
R	Renal (Lesión renal/Uremia)
K	Cetoacidosis

Tabla 2. Causas de acidosis metabólica con anión GAP elevado.

HARD UP CT	
H	Hiperalimentación
A	Acetazolamida – Ácidos: Cloruro de amonio - Calcio y Ácido Clorhídrico
R	Acidosis tubular renal
D	Diarrea
U	Uremia – Urostomía - Enterostomía
P	Fístula pancreaticoduodenal
C	Colestiramina
T	Topiramato

MAGDAS	
M	Manitol
A	Alcoholes: Etanol, etilenglicol, isopropanol, metanol, propilenglicol
G	Glicerol
D	Diatrizoato
A	Acetona
S	Sorbitol

Tabla 4. Causas de elevación del osmolar GAP.

Enfoque del Paciente Intoxicado: La visión del Internista

El enfoque secuencial de los trastornos ácido-base permite la lectura e interpretación de estos a la luz de los datos

reportados en los gases arteriales. Se sugiere para su lectura el método de la **Figura 6**.

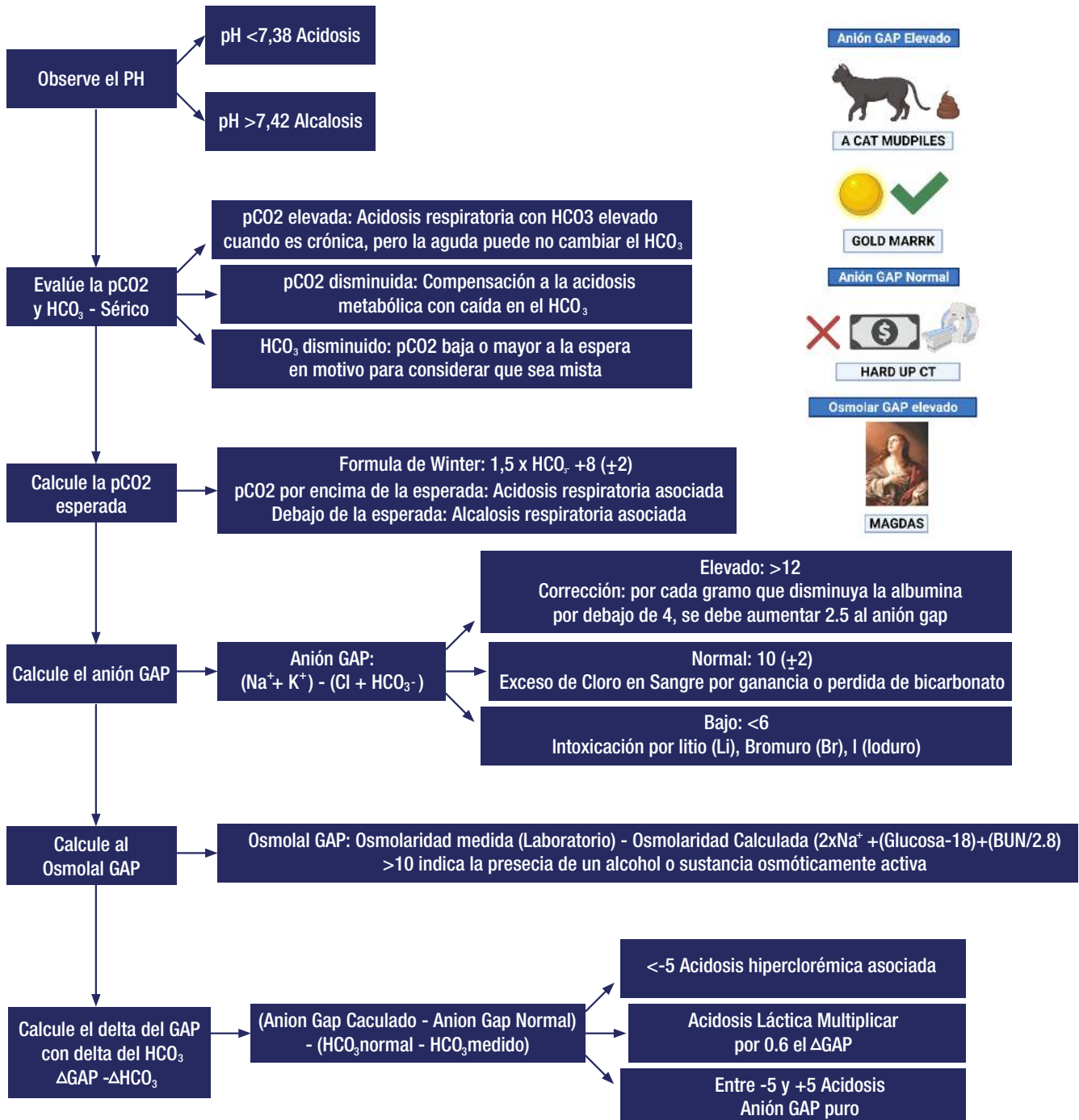


Figura 6. Interpretación paso a paso de los gases arteriales y etiología de la acidosis metabólica.

Al tener en cuenta que las intoxicaciones se asocian principalmente a acidosis metabólica con anión gap normal o elevado, es importante que quien se enfrente a la interpretación de este paraclínico tenga presente que el equilibrio puede romperse por efecto directo del tóxico o por complicaciones derivadas de la exposición a este. Es el caso de los pacientes que se presentan con lesión renal aguda por rhabdomiólisis o por salicilatos, en las que se espera encontrar un anión gap elevado. Ejemplo de acidosis metabólica hiperclorémica es la diarrea asociada a la hipermotilidad intestinal con pérdidas intestinales en el intoxicado por organofosforados.

Los olores que se perciben en el ambiente en el que se encuentra el paciente puede sugerir el tóxico implicado en el cuadro del paciente. Es así como el olor a almendras (cianuro), peras (hidrato de cloral), ajo (arsénico, organofosforados), zanahorias (cicuta), bolas antipolillas (naftalina, alcanfor), marihuana y huevos podridos (dióxido de sulfuro). Es de anotar que hay personas quienes no pueden percibir estos aromas por lo que no deben tomarse como datos generalizables en el enfoque.

En el caso clínico actual, la historia de alteración del estado mental con datos acerca de consumo de alcohol y medicamentos sugiere que estos son los que están asociados a la presentación clínica documentada. No obstante, los gases

arteriales cumplen un papel muy relevante en el enfoque debido a que favorecen la interpretación del cuadro a partir de datos como el anión gap y el osmolar gap que se alteran en el caso, y hacen sospechar con alta probabilidad la intoxicación por alcoholes, en este caso particular, etilenglicol.

Caso 3. La mujer que no dejaba de moverse

Camila, 55 años.

Motivo de Consulta: “Está convulsionando”

Enfermedad Actual: Cuadro clínico de 5 horas de evolución consiste en convulsiones tónico-clónicas, asociadas a sialorrea sin recuperación del estado de conciencia entre los eventos. Es traída por su familiar quien la encontró en casa, sin conocer sus antecedentes y no describe ningún hallazgo en la escena. Al momento de la evaluación se encuentra en malas condiciones, convulsionando, taquicárdica e hipertensa. No hay alteración a la evaluación pupilar, ruidos cardíacos y pulmonares sin alteraciones al igual que los intestinales. La piel sin alteraciones. En paraclínicos con acidosis metabólica con anión gap elevado y electrocardiograma que se muestra en la **Figura 7**.

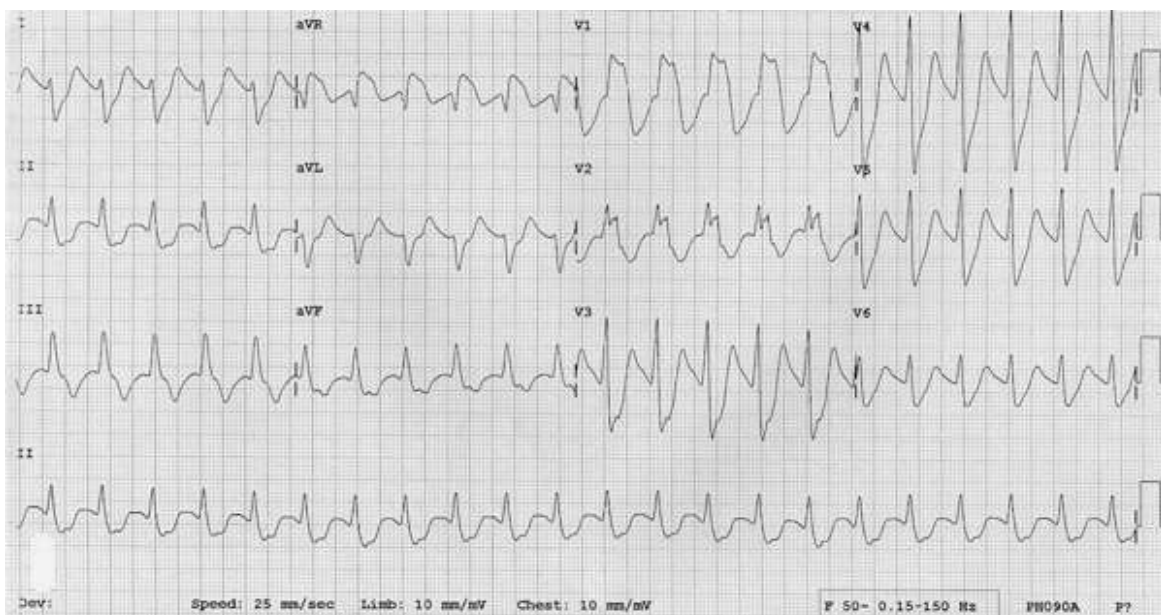


Figura 7. Electrocardiograma de la paciente del caso 3. Tomado de Emcori. www.emcori.org/revisiones-emc

La presentación clínica actual sugiere:

- Intoxicación por antidepresivos tricíclicos.
- Síndrome de abstinencia a alcohol.
- Intoxicación por cocaína.
- Intoxicación por tramadol.

Síndromes convulsivos asociados a medicamentos y tóxicos

- Definir si la convulsión es por una causa orgánica directa o por un agente exógeno que la genera o favorece.
- Relevante para evitar hacer daño o potenciar el efecto tóxico de los medicamentos anticonvulsivantes.
- Diferentes mecanismos asociados a la aparición de convulsiones principalmente debido a la inhibición de vías inhibitorias, estimulación de rutas excitatorias o abstinencia por suspensión abrupta de depresores del sistema nervioso.
- Excitación de la actividad neuronal ocurre por agonistas de glutamato, estimulantes colinérgicos y/o simpaticomiméticos.
- La depresión del sistema nervioso central es producto de la acción de GABA, histamina y adenosina. El antagonismo a estas vías inhibitorias genera que se mantengan activas las vías excitatorias y la disminución del umbral convulsivo.
- Los estimulantes son sustancias que cambian la regulación excitación/inhibición a nivel cerebral, lo que lleva a un estado de estimulación permanente. Los estimulantes incrementan los niveles de neurotransmisores como la dopamina, la serotonina, la norepinefrina y la epinefrina. Adicionalmente pueden bloquear la recaptación de estos a nivel de la hendidura sináptica lo que lleva a efectos excitatorios persistentes.
- Síndrome simpaticomimético está asociado a sustancias capaces de aumentar o inhibir la recaptación de catecolaminas como ocurre con la dopamina (cocaína) o la estimulación de adrenalina (efedrina).

- Las sustancias colinérgicas son agonistas de receptores nicotínicos y muscarínicos.
- En otros casos la estimulación se da por inhibición de las colinesterasas presentes en la unión neuromuscular y generan un aumento en los niveles de acetilcolina en la placa neuromuscular.
- Los antagonistas gabaérgicos o la suspensión abrupta en un agonista previo favorece la estimulación permanente de vías excitatorias y la aparición de convulsiones. Este es el caso de pacientes con consumo crónico de benzodiazepinas, barbitúricos o alcohol, quienes con la suspensión abrupta desarrollan síndrome de abstinencia.
- La deficiencia de piridoxina (Vitamina B6) que se genera durante el tratamiento con isoniazida para tuberculosis en poblaciones de riesgo (desnutridos, diabéticos, embarazadas, VIH, ancianos) sin suplencia de esta vitamina favorece la depleción de GABA.
- Los pacientes con enfermedad renal crónica estadio 5 en terapia de reemplazo renal deben evitar el consumo de Carambolo (Averrhoa carambola), debido a que esta contiene una neurotoxina denominada carboxina la cual se asocia a estatus epiléptico grave.
- Los betalactámicos como las penicilinas y el aztreonam pueden competir con el receptor GABA por el cloro y llevar disminución del umbral convulsivo.
- Antidepresivos y antipsicóticos pueden favorecer la aparición de convulsiones por antagonismo con el receptor GABA.

Otros efectos documentados, **Tabla 5**.

Antidepresivos y antipsicóticos	
Efecto	Manifestación
Antimuscarínico	Hipertermia, flushing, midriasis, íleo y retención urinaria.
Antihistamínico	Visión borrosa, confusión, amnesia disartria, incontinencia urinaria, ataxia.
Bloqueo de canales de sodio	Prolongación del QT.

Tabla 5. Efectos y manifestaciones de antidepresivos y antipsicóticos.

En la **Figura 8** se ilustran los mecanismos por los cuales un paciente intoxicado puede presentar convulsiones.

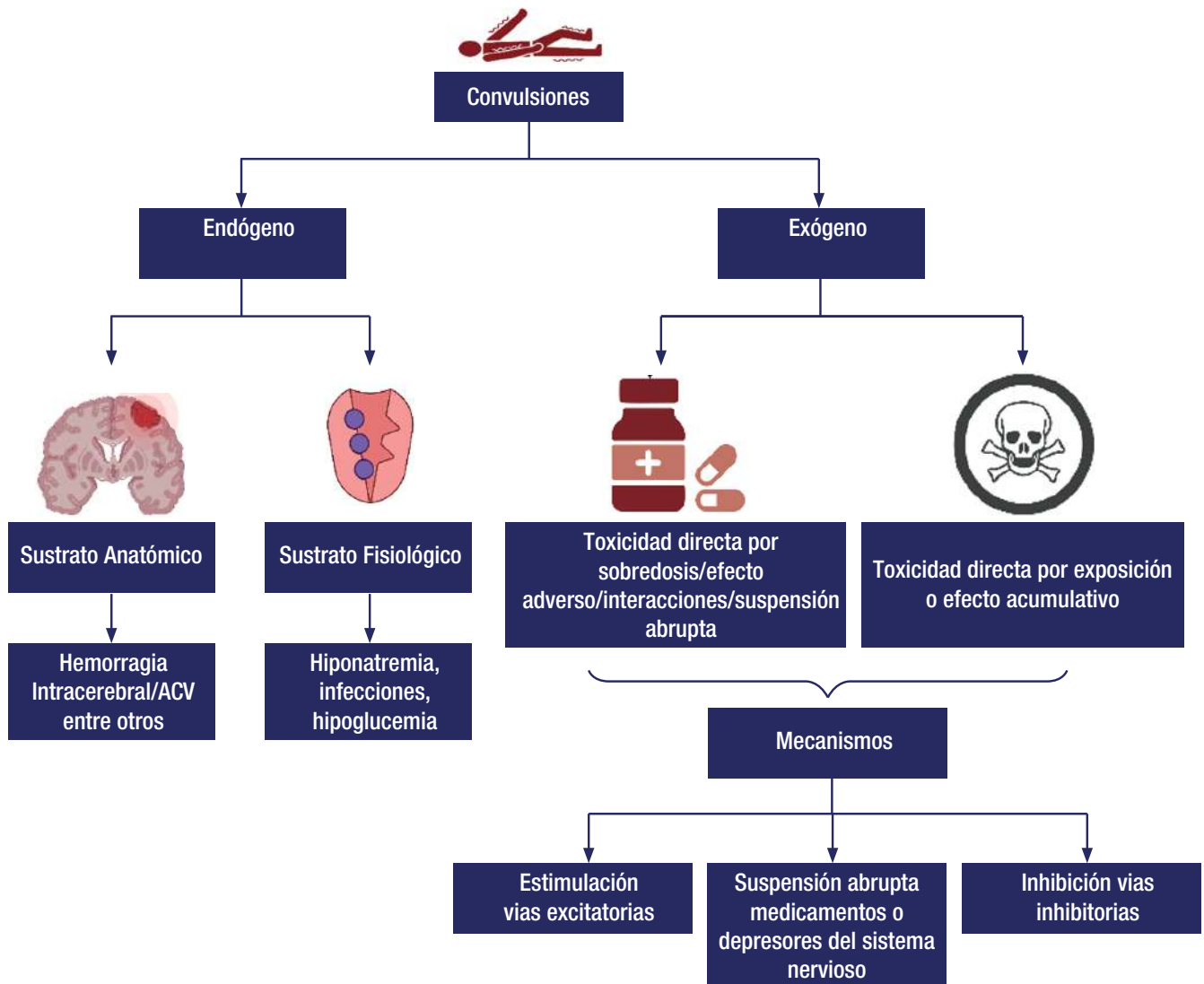


Figura 8. Mecanismos por los que se presentan convulsiones en el paciente intoxicado.

Las convulsiones en el contexto de tóxicos y/o medicamentos se encuentran asociados principalmente a la presencia de algunos toxidromes o hallazgos en el electrocardiograma como ocurre en la intoxicación por antidepresivos tricíclicos (bloqueadores de canales de sodio). En este caso en particular la prolongación del QRS mayor a 100 mseg se asocia a la

presencia de convulsiones y mayor a 160 mseg a arritmias. Igualmente, el hallazgo de una onda R alta en aVR, la S en DI y aVL sugiere bloqueo de canales de sodio. En la **Figura 9** se muestran los síndromes toxicológicos y situaciones que favorecen su aparición.

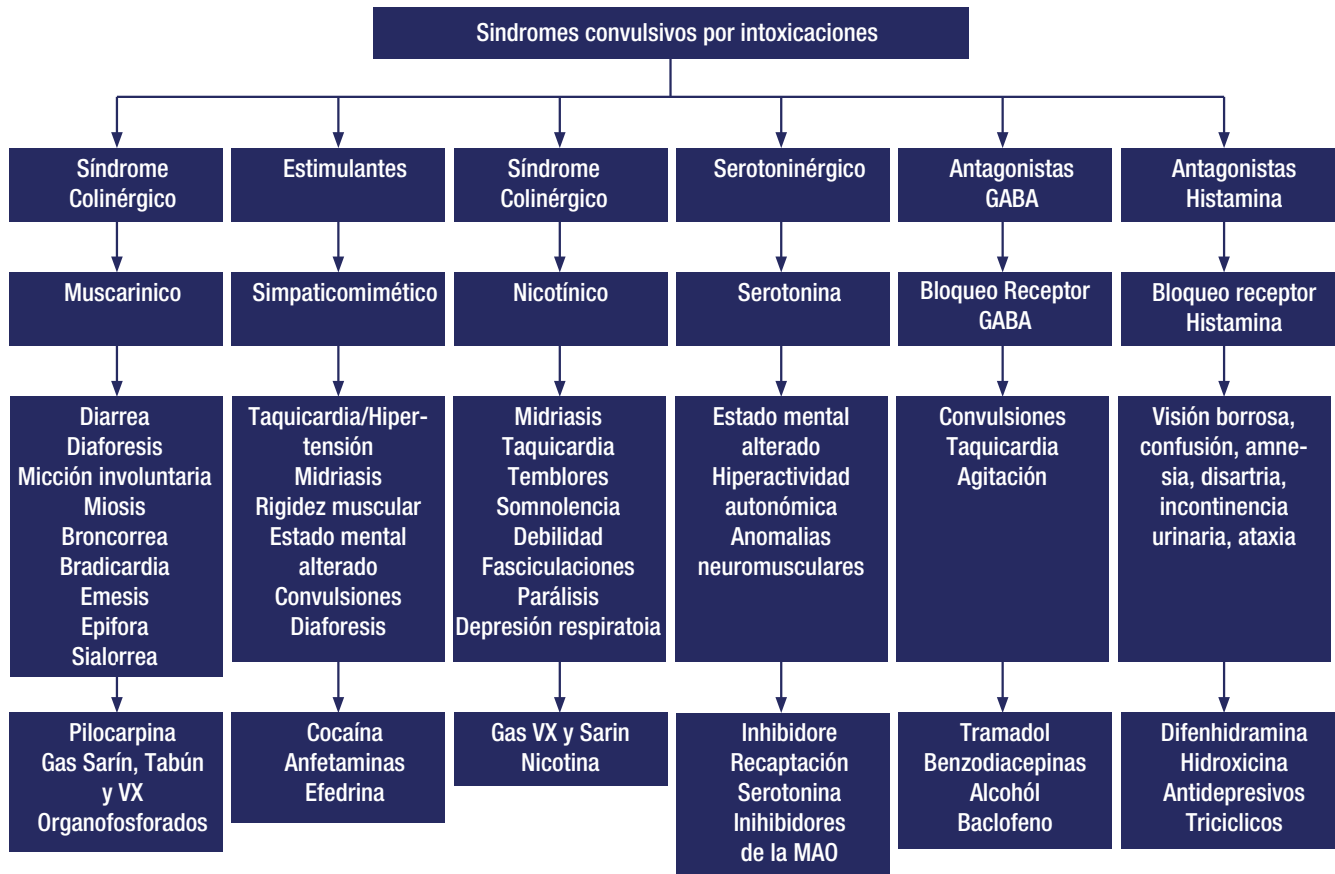


Figura 9. Síndromes convulsivos por intoxicaciones.

En el caso clínico propuesto, la clave diagnóstica está en el electrocardiograma. Este tiene alteraciones altamente sugestivas de toxicidad por bloqueadores de canales de sodio, debido a los hallazgos en la derivación aVR, además de DI y aVL. No obstante, se deberían tener presentes otras posibilidades diagnósticas por interrogatorio a los familiares, quienes al buscar nuevamente en la escena encuentran blísters de amitriptilina y efedrina en antigripales combinados con acetaminofén.

Caso 4. El corazón delator

Antonio, 25 años.

Motivo de Consulta: “Está hipotenso”

Enfermedad Actual: Fue encontrado por sus familiares en su habitación inconsciente, pálido y diaforético por lo que fue llevado al hospital local de su municipio. Al momento de la atención los familiares no saben qué sucedió y el médico

Enfoque del Paciente Intoxicado: La visión del Internista

de turno lo encuentra hipotenso, pálido, taicárdico, en estupor, con midriasis pupilar bilateral, con ruidos cardíacos y pulmonares sin alteraciones y peristaltismo disminuido. En región lumbar con una equimosis de 3x4 cm. Se tomaron gases arteriales en los que se documentó acidosis metabólica con anión gap elevado. El médico de turno inició manejo con líquidos endovenosos sin lograr recuperar la presión arterial por lo que inicia manejo con norepinefrina con lo que se logró un leve aumento de las cifras tensionales. Es remitido en ambulancia en compañía de su novia quien todo el tiempo hablaba en monosílabos y se llevaba a la cabeza las manos diciendo: "ratas, ratas, ratas".

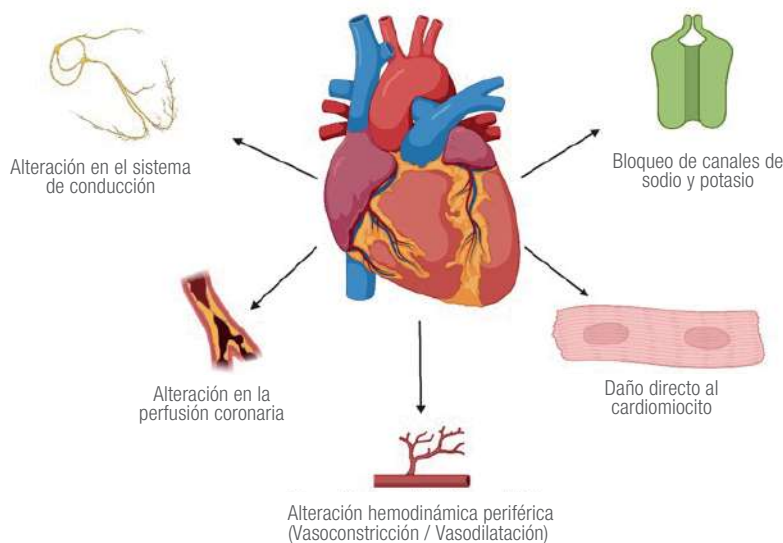
Ante esta presentación el tóxico implicado sería:

- Intoxicación por betabloqueadores.
- Intoxicación por alfabloqueadores.
- Intoxicación por IECA.
- Intoxicación por superwarfarínicos.

Manifestaciones cardiovasculares de las intoxicaciones (falla cardíaca, arritmias, hipotensión)

- Compromiso directo del tóxico a la fibra miocárdica, sistema de conducción o compromiso de sistema autonómico local o periférico.
- Disfunción en la mecánica ventricular, sistema de conducción, eléctrico o hemodinámica periférica.
- Sitio primario de toxicidad y por tanto de manifestaciones cardiovasculares o testigo directo de daño en otros sistemas.
- El electrocardiograma es esencial para detectar alteraciones en las corrientes de iones y en la perfusión coronaria.

En la **Figura 10** se explican los mecanismos mediante los cuales se generan las manifestaciones cardiovasculares de las intoxicaciones.



Created with BioRender.com

Figura 10. Manifestaciones cardiovasculares de las intoxicaciones. El tipo de manifestación clínica depende principalmente del daño que genera el tóxico a partir del bloqueo de canales, alteración en la respuesta a neurotransmisores del sistema nervioso autónomo (simpático y parasimpático) y la respuesta hemodinámica.

Los tóxicos actúan como reguladores de la despolarización y repolarización cardiaca. Esta interacción con sus sitios blanco lleva a la presentación de manifestaciones clínicas como arritmias o hipotensión. Algunas sustancias como los bloqueadores de canales de sodio como los antidepresivos tricíclicos tienen efecto anticolinérgico. Estos potencian la aparición de arritmias y además del toxidrome correspondiente. En otros casos, medicamentos como el propranolol tienen

efecto betabloqueador no selectivo y, además, bloqueo de canales de sodio, que lleva también a la prolongación del complejo QRS.

En la **Figura 11**, se ilustra el efecto de cada uno de los medicamentos asociados a la presencia de alteraciones en el sistema de conducción y canales de sodio, potasio y calcio, adicional al efecto antagonista de los betabloqueadores.

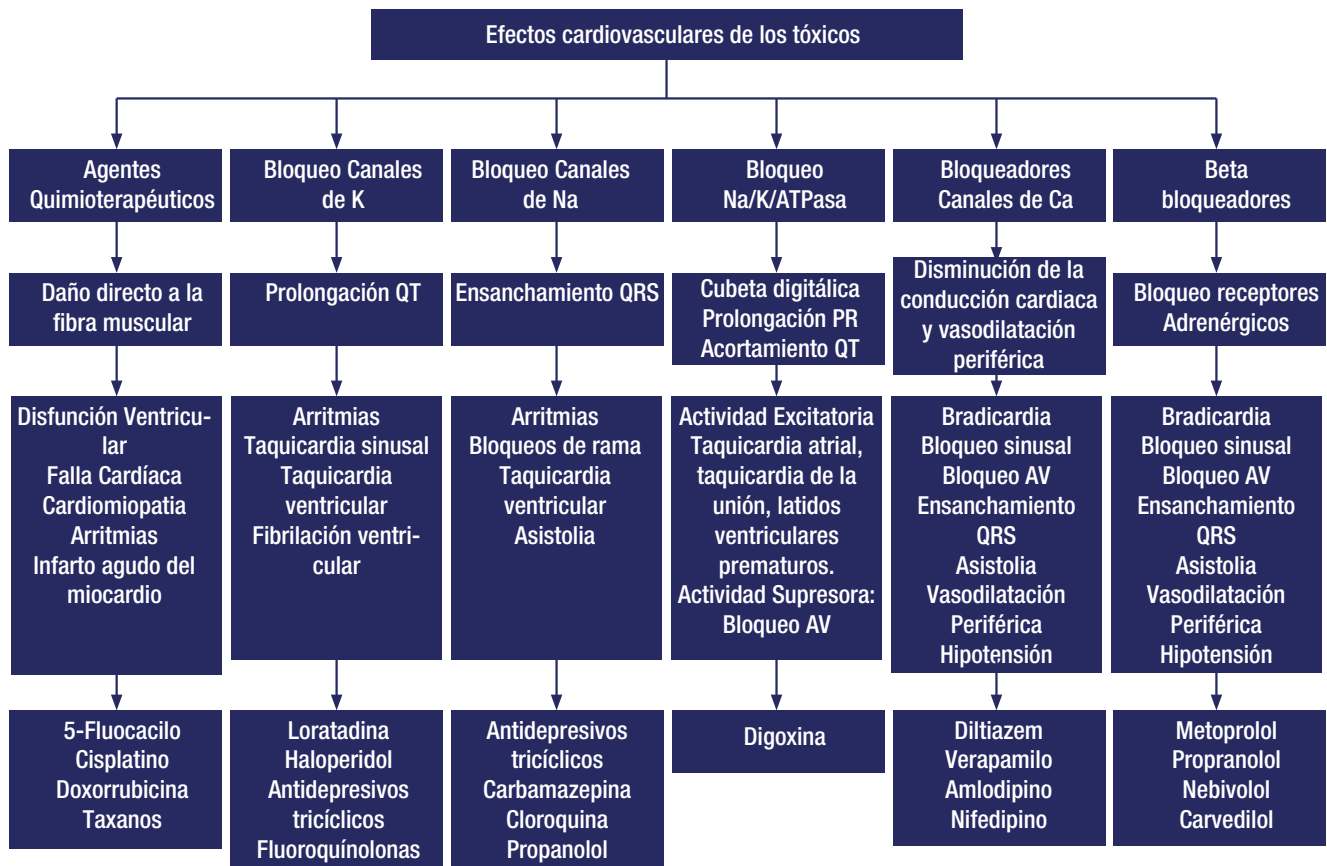


Figura 11. Efecto del bloqueo de canales, bombas y receptores beta 1.

Otros efectos cardiovasculares están mediados por la alteración en la hemodinámica periférica sea por disminución del volumen intravascular (diarrea, sangrados), disminución en la inotropía ventricular o lesión miocárdica directa. Esta situación clínica lleva a un choque asociado a la falla de bomba (cardiogénico), pérdida de resistencias periféricas (distributivo) y pérdida de volumen (hipovolémico). Estas sustancias pueden ser la clonidina, calcioantagonistas dihidropiridínicos (verapamilo, diltiazem), antidepresivos,

sedantes hipnóticos, el amitraz, los betabloqueadores, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los opioides.

En la **Figura 12** se mencionan los mecanismos por los cuales los tóxicos llevan a estados de choque.

Enfoque del Paciente Intoxicado: La visión del Internista

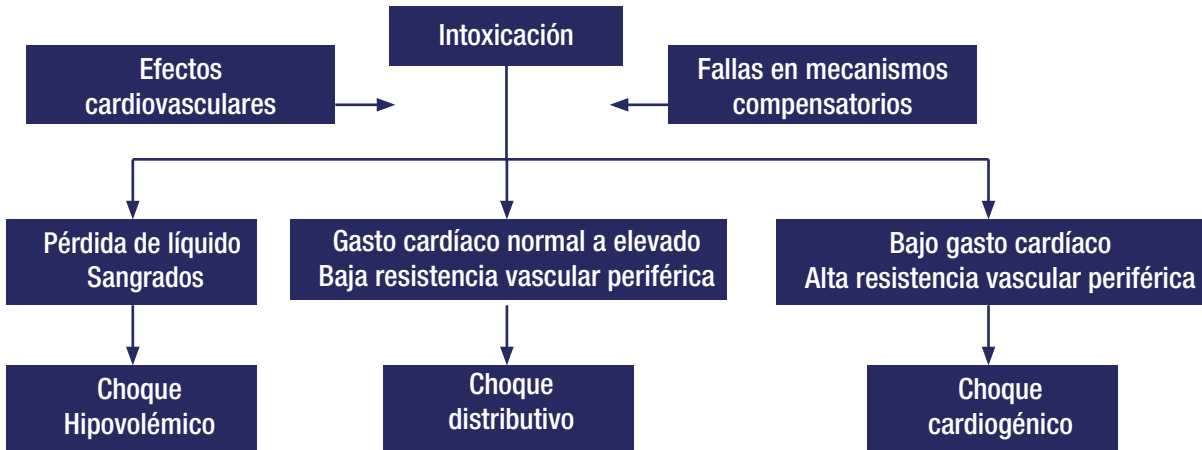


Figura 12. Mecanismos asociados a estados de choque por tóxicos.

Otras sustancias generan vasoconstricción coronaria o periférica que producen isquemia miocárdica o crisis hipertensivas con daño de órgano blanco. Estos mecanismos son mediados principalmente por efectos sobre el sistema simpático al ejercer su efecto en receptores adrenérgicos. Por

esta razón es importante interrogar acerca del consumo de estimulantes como cocaína o anfetaminas y, en otros casos, adelgazantes o antimigrañosos, los cuales pueden contener estimulantes adrenérgicos. En la **Figura 13** se muestran los mecanismos y consecuencias de la vasoconstricción.

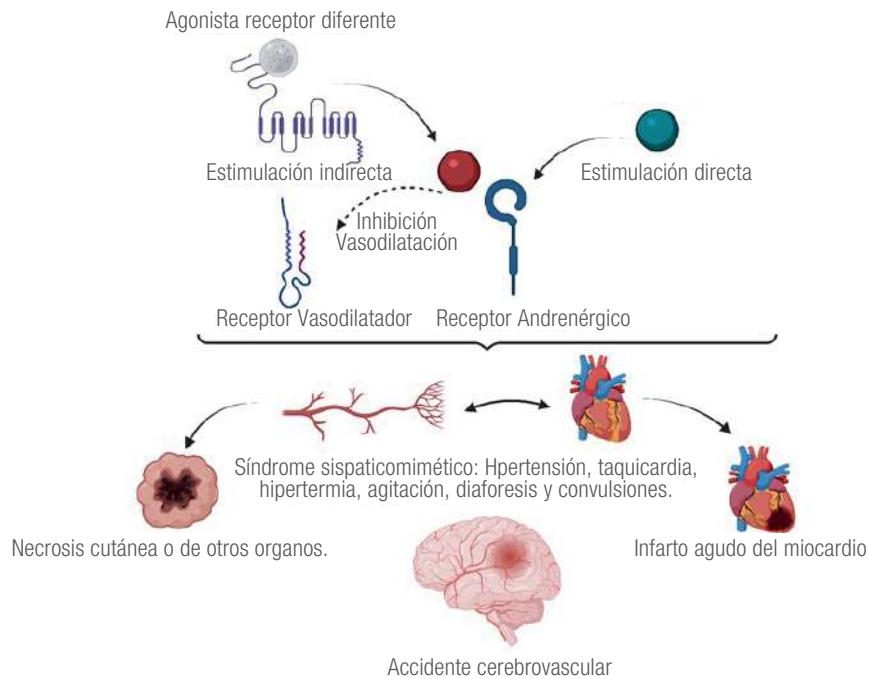


Figura 13. Mecanismos y consecuencias de la vasoconstricción inducida por sustancias adrenérgicas.

La **Tabla 6** resume las sustancias asociadas a síndrome simpaticomimético (estimulante) con su respectiva asociación clínica más frecuente.

Medicamento/Tóxico	Mecanismo	Presentación Clínica
Cocaína	Bloqueo recaptación catecolaminas (dopamina, norepinefrina, adrenalina y serotonina)	Infarto agudo al miocardio isquemia cutánea, renal, intestinal, accidente cerebrovascular, Hipertensión.
Anfetaminas (éxtasis, metilfenidato)	Liberación catecolaminas en unión presináptica (Dopamina y norepinefrina). Vasoconstricción y efecto en receptores Alfa y Beta-adrenérgicos.	Vasoespasmó, hipertensión, taquicardia.
Medicamentos dietéticos (efedrina, fenfluramina)	Estimulación receptores Alfa	Anorexia, infarto, accidente cerebrovascular, hipertensión arterial, hipertensión pulmonar.
Alcaloides del Ergot (ergotamina, ergonovina, bromocriptina)	Acción central y periférica de receptores alfa adrenérgicos, dopaminérgicos y serotoninérgicos.	Gangrena, náuseas y vómito. Alucinaciones, coma y convulsiones. Sensaciones anormales (prurito, quemazón, formicación). Isquemia extremidades, intestinos o riñones.
Triptanes (Sumatriptán, naratriptán, zolmitriptán)	Unión a receptores de serotonina 5-HT _{1B} y 5-HT _{1D} .	Cefalea, isquemia miocárdica.

Tabla 6. Sustancias asociadas a síndrome simpaticomimético.

Los efectos cardiovasculares de las sustancias tóxicas están asociados a la alteración en varios puntos, desde canales de iones hasta receptores del sistema autónomo. En el caso presentado encontramos un paciente persistentemente hipotenso y taquicárdico a pesar de encontrarse con líquidos endovenosos y vasopresor. En este escenario se podría considerar el efecto tóxico de sustancias que producen hipotensión como serían agentes antihipertensivos tipo

IECA, pero la presencia de midriasis está en contra de estos porque el defecto pupilar en este tipo de intoxicación es miosis puntiforme. Otros a considerar serían los alfa-antagonistas como ocurre con clonidina, pero el hallazgo asociado es también la miosis puntiforme. La presencia de equimosis en la región lumbar y los datos de hipotensión y taquicardia persistente con poca a respuesta a volumen, adicional a la midriasis sugieren más un estado de choque

Enfoque del Paciente Intoxicado: La visión del Internista

avanzado en el paciente y probablemente un sangrado en cavidad retroperitoneal. Luego de interrogar en varias oportunidades a su novia se encontró que esta había estado agregando veneno para ratas a los alimentos de su novio debido a que sospechaba de una infidelidad por parte de este. Se realizaron tiempos de coagulación con prolongación y tomografía de abdomen contrastada con hallazgo de sangrado retroperitoneal abundante. Se intentó realizar embolización, pero no fue posible el control del sangrado y finalmente el paciente falleció.

Caso 5. Emperador que murió solo en Santa Elena

Napoleón, 51 años, casado, detenido por rebelión.

Motivo de Consulta: “Le duele mucho el estómago y no puede moverse”

Enfermedad Actual: Cuadro clínico de 3 meses de evolución consistente en dolor abdominal localizado en epigastrio e hipocondrio derecho de tipo urente, asociado a náuseas y distensión abdominal. Estos síntomas han sido manejados con antiácidos con parcial mejoría. Desde hace 1 semana inició con debilidad en las 4 extremidades asociada a sensación de parestesias urentes en manos y pies, motivo por el que hoy es traído a consulta. Al momento manifiesta dolor abdominal intenso.

Revisión por Sistemas: Oliguria y ocasionalmente coluria, diarrea sin moco ni sangre, palpitaciones ocasionales y disnea de medianos esfuerzos.

Antecedentes Personales: Patológicos: Hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2. Farmacológicos: Enalapril 20 mg cada 12 horas, metformina 1 g, Linagliptina 5 mg cada 12 horas. Quirúrgicos: Negativos. Tóxicos: Consumo de alcohol de 80 g/día desde hace 30 años. Fumador de 50 paquetes/año. Traumáticos: Negativo. Antecedentes Familiares: Negativos.

Examen físico: Malas condiciones, álgido, diaforético, sin signos de dificultad respiratoria. Signos vitales: Pulso: 120 pul/min. Frecuencia cardiaca: 120 lat/min. Frecuencia respiratoria: 28 resp/min, T°: 37°C, SatO2: 92 %. Deshidratado, anictérico, conjuntivas pálidas. No se observa ingurgitación yugular. Ruidos cardiacos rítmicos, sin soplos. Murmullo vesicular disminuido en ambos campos pulmonares, con escasos

crépitos en bases. Abdomen blando, con dolor difuso, sin signos de irritación peritoneal.

Edema grado II en miembros inferiores, con llenado capilar de 3 segundos. Somnoliento, desorientado en las 3 esferas, con reflejos osteotendinosos ++/++++ en todos los segmentos. Fuerza 5/5 en miembros inferiores.

Paraclínicos: Gases arteriales: Acidosis metabólica anión gap elevado con hiperlactatemia. Hemograma: Anemia normocítica, normocrómica, regenerativa. Lesión renal aguda AKI 2. Glucosa: 200 mg/dL, sodio: 130 mEq/L, potasio: 5,5 mEq/L, cloro: 92 mEq/L, HbA1c: 5,5 %.

Según la presentación clínica actual el diagnóstico corresponde a:

- Intoxicación por plomo.
- Úlcera péptica perforada.
- Intoxicación por Arsénico.
- Crisis aguda de porfiria.

Intoxicación por metales pesados (Plomo, Mercurio y Arsénico)

- Alta disponibilidad en el medio para diferentes usos como en las baterías de carro (plomo - Pb), minería de oro (Mercurio - Hg) y pigmentos (Arsénico - Ar).
- El Arsénico ha sido utilizado como agente para el envenenamiento de personajes de la historia.
- El mercurio es utilizado en la minería ilegal de oro en Colombia.
- Aproximación diagnóstica difícil por su presentación en varios sistemas y confusión con presentaciones comunes de enfermedades sistémicas (alteraciones neurológicas, hematológicas, gastrointestinales, renales, entre otros).
- Efecto tóxico directo o por disfunción orgánica secundaria a la falla del primer órgano afectado.
- Se requiere una alta sospecha clínica y datos de la historia personal, social y laboral para armar el enfoque.

- La adquisición puede ser por ingestión, inhalación o por la piel en forma intencional, accidental o planeada.
- Acumulación en tejidos de alto recambio como la orina, cabello y piel, lo que puede hacer estos lugares el sitio para la búsqueda de estos elementos.
- La excreción es por vía urinaria principalmente y tienen metabolismo hepático.
- Presentaciones clínicas agudas y crónicas con hallazgos

- Neurotoxicidad por pérdida de la barrera hematoencefálica.
- Liberación espontánea neurotransmisores como dopamina, acetilcolina, y GABA.
- Alteración en la sinapsis y en la membrana de eritrocito por alteraciones enzimáticas
- Alteración en el metabolismo del RNA (Punteado basófilo)
- Vía sintética del Hemo (ALA deshidratasa)

difíciles y confusos.

En la **Figura 14** se explican las alteraciones que produce la intoxicación por plomo y las manifestaciones clínicas asociadas.

En las **Figuras 15 y 16** se ilustra la toxicidad generada por mercurio y arsénico, y las manifestaciones clínicas asociadas a esta.

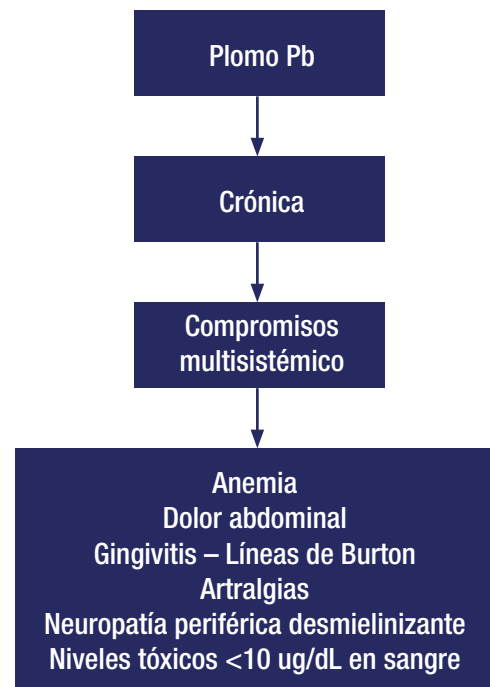


Figura 14. Toxicidad y manifestaciones clínicas intoxicación por plomo.

Enfoque del Paciente Intoxicado: La visión del Internista

Características	Crisis de porfiria	S. Guillain - Barré	Intoxicación Plomo
Edad/Sexo	Mujer > Hombres	Hombres > Mujeres 3:2 Adultos > Niños	Niños Adultos
Desencadenante	Medicamentos, fase lútea	Vacunación, infección, cirugía reciente	Exposición a plomo
Instauración	Aguda/ Subaguda	Agudo	Subagudo a crónico
Sensitivo vs. motor	Predominio motor	Sensitivo motor	Predominio motor
Distribución de la debilidad	Miembros superiores > Miembros inferiores (proximal)	Miembros inferiores > superiores	Miembros superiores > Miembros inferiores (dedos y extensores de la muñeca)
Disautonomía	Presente antes del inicio de la debilidad muscular. Parasimpático > simpático	Presente luego de desarrollar la neuropatía periférica. Simpático = Parasimpático	Presente
Síntomas viscerales	Presente	Ausente	Presente
Compromiso en sistema nervioso central	Presente	Ausente	Presente
Electro diagnóstico	Cambios axonales	Predominio de desmielinización	Cambios axonales
Líquido cefalorraquídeo	Normal	Disociación albumino citológica	Normal

Continúa en la siguiente página.

Anormalidad hematológica	Ausente	Ausente	Anemia microcítica, punteado basófilo glóbulos rojos
Otros	Hiponatremia (25 - 60 % casos)	Hiponatremia (6 - 50 % casos)	Hiponatremia
PBG (porfobilinógeno) y ALA (ácido delta aminolevulínico) en orina	Elevados	Normales	ALA elevada, pero PBG normal

Tabla 7. Presentación clínica de toxicidad por plomo y diagnósticos diferenciales.

Enfoque del Paciente Intoxicado: La visión del Internista

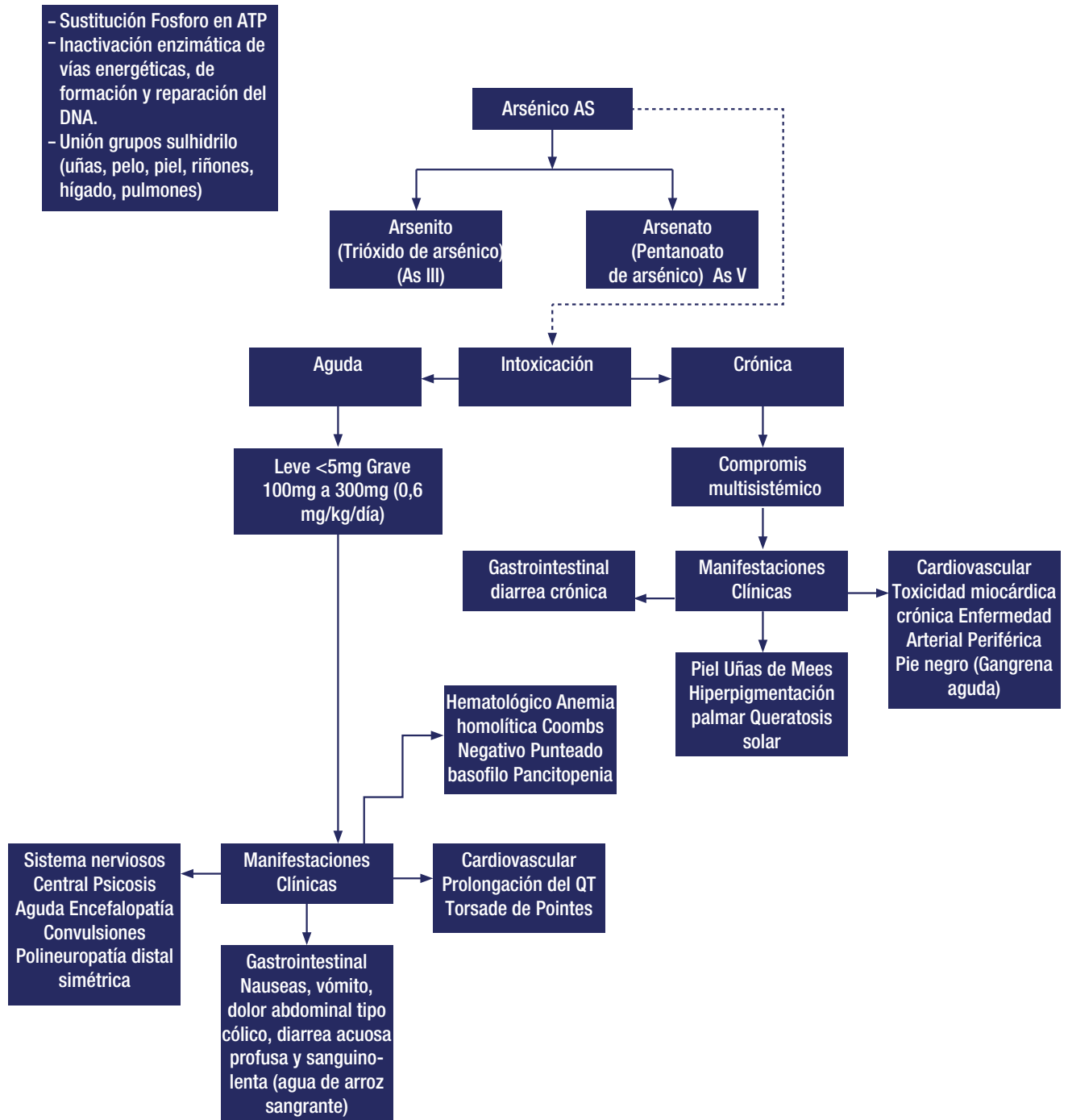


Figura 16. Toxicidad y manifestaciones clínicas intoxicación por arsénico.

Los metales pesados son elementos presentes en la corteza terrestre. Han sido parte de la humanidad para múltiples usos como herramientas para la construcción, destrucción u homicidios por envenenamiento. El caso clínico propuesto involucra manifestaciones que pueden ser comunes a enfermedades quirúrgicas o de origen sistémico, aunque se podría considerar que hay un tóxico como arsénico o plomo como agente causal y se podrían solicitar niveles para los mismos. La porfiria intermitente aguda es un diagnóstico diferencial, pero debe considerarse luego de realizar estudios para el descarte de enfermedades quirúrgicas graves. El clínico debe enfocar el cuadro de acuerdo con las condiciones más frecuentes sin pensar primero en un tóxico o enfermedad metabólica asociada. Es así como se confirmó que el paciente cursaba con una úlcera péptica perforada y este diagnóstico fue considerado por los antecedentes, el dolor abdominal, el estado ácido base anormal y el choque hipovolémico con anemia regenerativa.

Mensajes indispensables

- Las intoxicaciones son relativamente frecuentes en la práctica médica y deben ser tenidas en cuenta a la hora de enfocar manifestaciones sistémicas sin una causa clara.
- No siempre es posible contar con el tóxico implicado en el cuadro, por lo que la evaluación atenta de hallazgos en los signos vitales y examen físico apoyan el enfoque.
- El electrocardiograma y los gases arteriales son esenciales a la hora de buscar el origen de la intoxicación.
- Los medicamentos de uso común pueden asociarse a manifestaciones de toxicidad.

Enfoque del Paciente Intoxicado: La visión del Internista

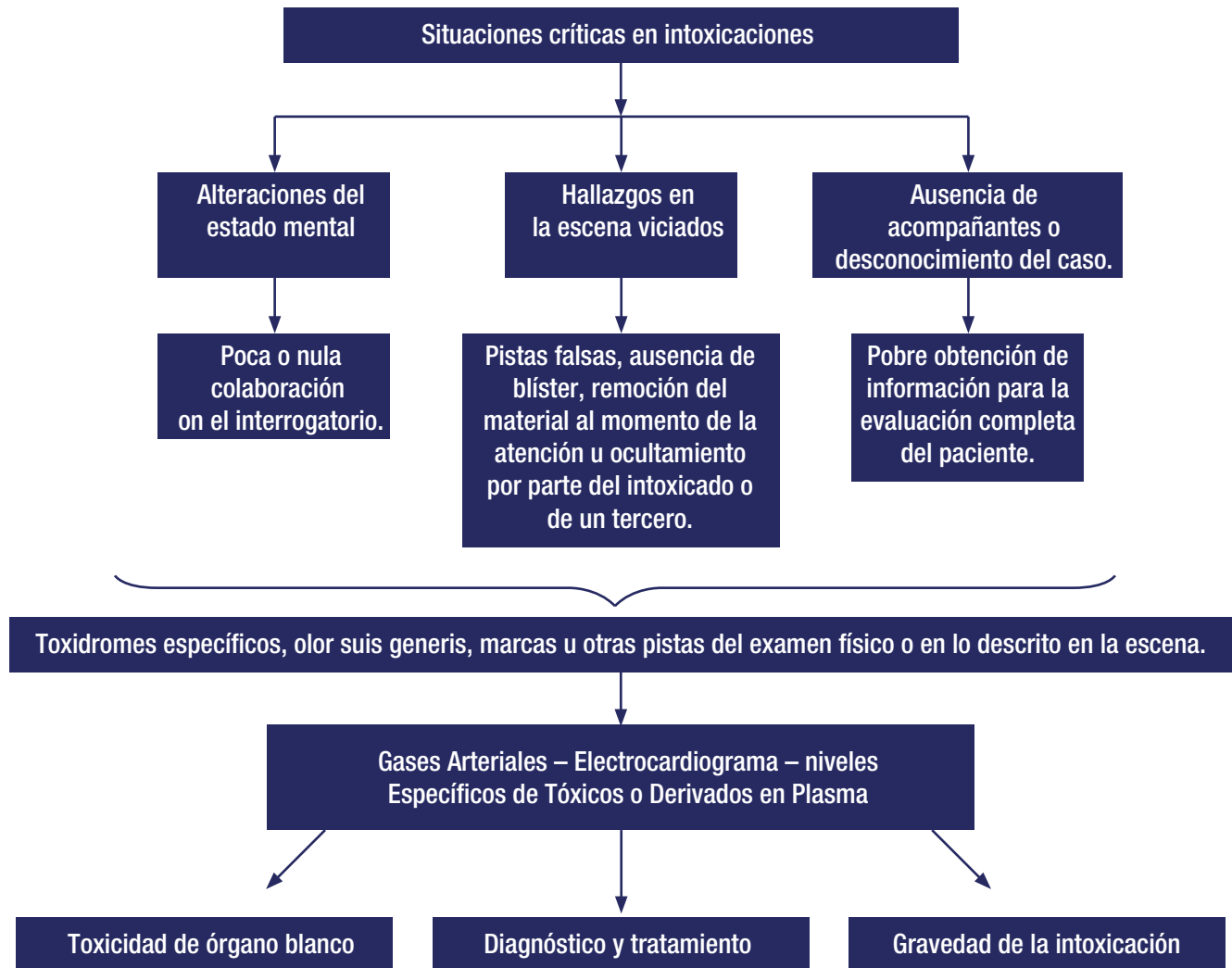


Figura 17. Algoritmo de integración.

Bibliografía

1. Brent, J., Burkhart, K., Dargan, P., Hatten, B., Megarbane, B., Palmer, R., & White, J. (2017). Critical care toxicology: Diagnosis and management of the critically poisoned patient. *Critical Care Toxicology: Diagnosis and Management of the Critically Poisoned Patient*, 1–3058.

2. Calvello, E. J., Hu, K., & Khoujah, D. (2011). Management of the hyperthermic patient. *British Journal of Hospital Medicine*, 72(10), 571–575.

3. Fredy Nieta Ríos, J., & Ivanoa Sylva Tamayo, D. (2017). Enfoque diagnóstico de la acidosis metabólica. *ResearchGate*, October 2016, 73–88.

4. Gauer, R., & Meyers, B. K. (2019). Heat-related illnesses. *American Family Physician*, 99(8), 482–489.

5. Höjer, J. (1996). Severe metabolic acidosis in the alcoholic: Differential diagnosis and management. *Human & Experimental Toxicology*, 15(6), 482–488.



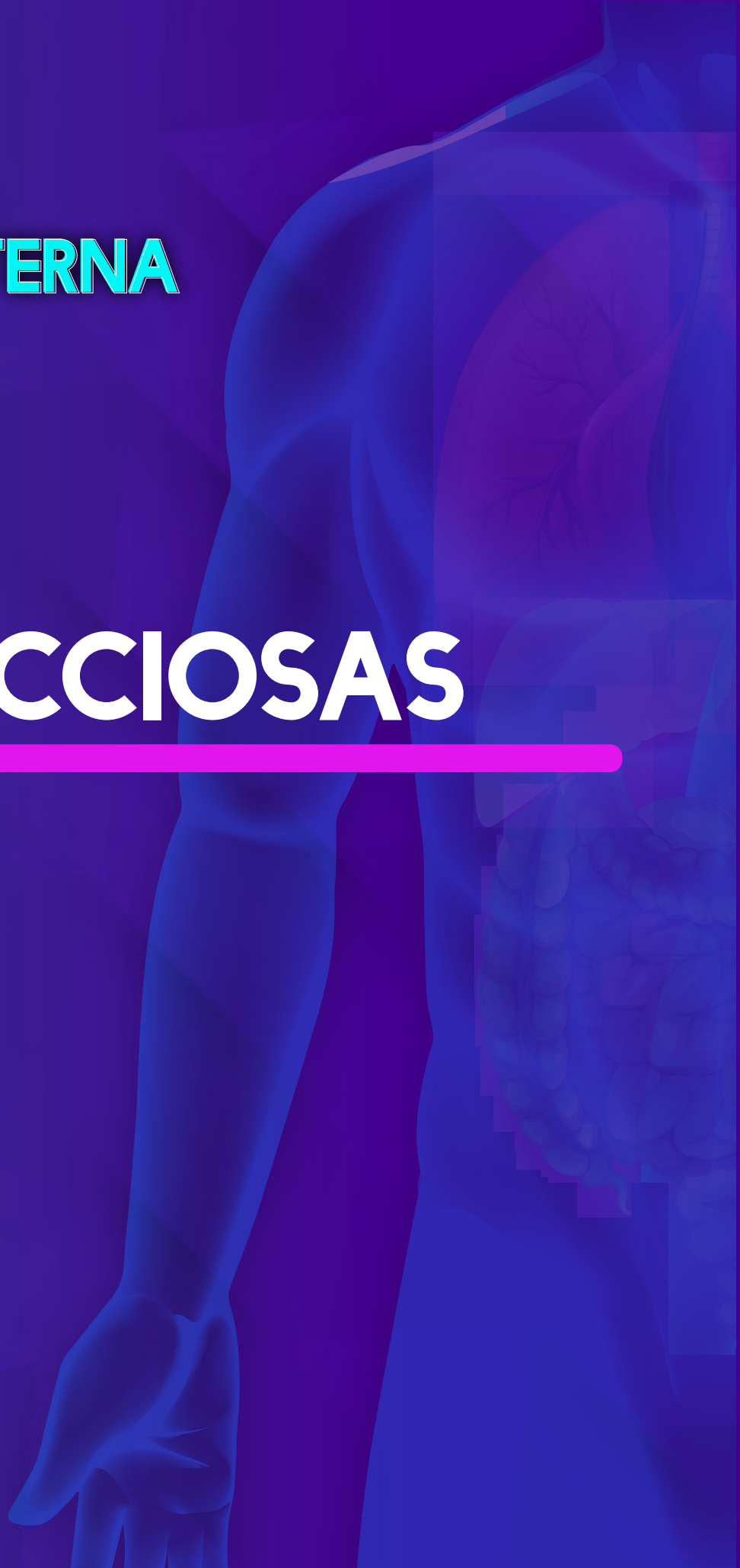
6. Holstege, C. P., & Borek, H. A. (2012). Toxidromes. *Critical Care Clinics*, 28(4), 479–498.
7. Ibrahim, D., Froberg, B., Wolf, A., & Rusyniak, D. E. (2006). Heavy metal poisoning: Clinical presentations and pathophysiology. *Clinics in Laboratory Medicine*, 26(1), 67–97.
8. Jang, D. H., Spyres, M. B., Fox, L., & Manini, A. F. (2014). Toxin-induced cardiovascular failure. *Emergency Medicine Clinics of North America*, 32(1), 79–102.
9. Judge, B. S. (2005). Metabolic acidosis: Differentiating the causes in the poisoned patient. *Medical Clinics of North America*, 89(6), 1107–1124.
10. Musselman, M. E., & Saely, S. (2013). Diagnosis and treatment of drug-induced hyperthermia. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 70(1), 34–42.
11. Patel, R. A., & Gallagher, J. C. (2010). *Drug fever. Pharmacotherapy*, 30(1), 57–69.
12. Phillips, H. N., & Tormoehlen, L. (2020). Toxin-Induced Seizures. *Neurologic Clinics*, 38(4), 867–879.

XXI

Curso de actualización en

MEDICINA INTERNA

INFECCIOSAS





Capítulo 10

Helicobacter pylori, ¿cómo tratar en el 2022?

Jhon Jaime Carvajal Gutiérrez

Médico Internista-Gastroenterólogo

Profesor Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

Hospital Pablo Tobón Uribe.

Guía para el aprendizaje

Los objetivos de este capítulo serán:

- Identificar las principales patologías asociadas al *Helicobacter pylori*.
- Determinar cuándo y cómo debe ser tratado el *H. pylori*.
- Conocer las tasas de resistencia a los antibióticos generales y nacionales del *H. pylori*.

Viñeta Clínica

Paciente de 42 años sin comorbilidades previas, quien viene consultando por varios meses de dispepsia que no ha tenido una buena respuesta al manejo empírico con inhibidor de bomba de protones (IBP); sin melenas, sin pérdida de peso, sin disfagia, ni otros signos de alarma. Ante la persistencia de sus síntomas su médico tratante decide realizar una endoscopia digestiva superior que muestra gastritis eritematosa antral e infección por *H. pylori*.

Generalidades

El *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) es una bacteria Gram negativa, microaerófila, flagelada con forma de espiral. Su denominación inicial fue *Campylobacter pyloridis* y fue identificado en humanos y cultivada por Marshall y Warren (1). Requiere un pH de entre 4 - 8,5 para sobrevivir y para su replicación el pH debe estar entre 6 - 8,5; para mantener este pH a su alrededor cuenta con habilidad para producir ureasa, enzima que le sirve para hidrolizar la urea, con lo que se libera amonio y neutraliza así el ácido gástrico para protegerse, al mantener el pH periplásmico entre 4 - 6, y escapar de este mecanismo de defensa (2).

La infección por *H. Pylori* generalmente se produce en la infancia, la ruta exacta de transmisión no está clara, pero parece que se da de persona a persona, ya sea por transmisión oral-fecal, oral-oral o gastro-oral (3). El contacto con aguas o suelos contaminados incrementa el riesgo de infección; y por su parte, la mejoría en las condiciones vida y de higiene disminuyen el riesgo de infección (4), lo que puede explicar por qué los países más desarrollados han venido disminuyendo la prevalencia de infección por *H. Pylori* desde hace varias décadas a diferencia de los países en desarrollo.

Epidemiología

Alrededor de la mitad de la población mundial se encuentra afectada, sin embargo, la prevalencia de la infección varía mucho entre las distintas áreas geográficas: son África (79 %), América Latina y el Caribe (63 %) y Asia (54 %) las más afectadas; Norte América (37 %) y Oceanía (24 %) presentan las tasas más bajas (5). En Colombia los estudios muestran que la infección alcanza el 80 % (6).

Los factores de riesgo para la infección están en general asociados a menores condiciones socioeconómicas, el hacinamiento, y las familias numerosas, lo que favorece la transmisión intrafamiliar (7,8). El riesgo de infección de un niño si su madre está infectada es de 13 veces (9). A medida que los países mejoran sus condiciones de vida, la prevalencia de infección por *H. Pylori* disminuye; la seroprevalencia en Estados Unidos en aquellos nacidos antes de 1920 fue del 73 % vs. 22 % en aquellos que nacieron después de 1980 (10).

Enfermedades asociadas con *Helicobacter pylori*

La infección por *H. pylori* está asociada con varias patologías gastrointestinales entre las que se encuentran: gastritis crónica, atrofia o metaplasia intestinal gástrica, úlcera péptica, adenocarcinoma gástrico, linfoma asociado al tejido linfoide de la mucosa gástrica (MALT) (11,12). Desde 1994 ha sido clasificado como un carcinógeno del grupo I por la agencia internacional para el grupo de consenso de investigación sobre cáncer (13). *H. pylori* produce el 90 % de los adenocarcinomas gástricos (14); la elevada incidencia de cáncer gástrico en Oriente medio, Sudeste asiático, Europa del este, Centro y Suramérica se atribuye a la alta prevalencia de la infección por *H. pylori* en estas regiones (15). En un estudio en Japón que realizó seguimiento a pacientes con úlcera péptica y dispepsia que tenían infección por *H. pylori*, el 2,9 % desarrolló cáncer gástrico dentro del seguimiento promedio de 7,8 años, y no se detectaron tumores en los pacientes sin infección (16). Los estudios que comparan la prevalencia de infección y muertes por cáncer gástrico, antes y después de que el gobierno Japonés implementara los programas de tratamiento masivo del *H. pylori*, muestran que mientras se duplicó el número de pacientes que recibieron tratamiento (1,5 millones por año), el número de muertes por adenocarcinoma gástrico viene disminuyendo paulatinamente de 50.000 a 45.000 por año (17). Otro estudio observacional realizado en Hong Kong mostró una incidencia significativamente menor

de cáncer gástrico en pacientes mayores de 60 años que fueron tratados contra la infección por *H. pylori*, comparado con lo esperado para la población general (18). Varios metaanálisis han demostrado que erradicar el *H. pylori* luego de un tratamiento exitoso de cáncer gástrico disminuye la incidencia de cáncer metacrónico en los siguientes años. Uno de los estudios más significativos encontró un *odds ratio* (OR) de 0,42 (intervalo de confianza [IC] 95 % = 0,32 – 0,56) (19), los demás estudios tuvieron resultados similares. Otro metaanálisis con 24 estudios mostró que el tratamiento de la infección por *H. pylori* en pacientes asintomáticos condujo a una menor incidencia de cáncer gástrico, el impacto fue mayor en los países con mayor incidencia de este tumor; el riesgo relativo (RR) en zonas con alta incidencia de cáncer gástrico fue de 0,45; mientras que las países con baja incidencia de cáncer gástrico el RR fue 0,8 (20).

Otra enfermedad neoplásica causada por *H. pylori* es el linfoma del tejido linfoide asociado a la mucosa (MALT). Es una condición menos frecuente que la úlcera péptica y el adenocarcinoma (21). Una vez se diagnostica es importante buscar activamente la infección y tratarla, puesto que los estadios I y II responden a la erradicación del *H. pylori*; los estadios más avanzados requieren otros manejos como cirugía, quimioterapia o la combinación de ambos tratamientos (22).

Una revisión de Cochrane con estudios aleatorizados controlados mostró que los pacientes a quienes se les erradicaba el *H. pylori* presentaban una menor incidencia de úlcera duodenal (34 estudios) y gástrica (12 estudios), cuando se comparaban con los pacientes que no recibían tratamiento. El número necesario a tratar (NNT) para prevenir la recurrencia de una úlcera duodenal fue de 2 y para úlcera gástrica de 3 (23). La recurrencia de las úlceras pépticas en pacientes con infección por *H. pylori* está entre el 60 – 100 %, y una vez se erradicó el *H. pylori* la recurrencia de las úlceras puede caer hasta el 5 % (6).

La infección por *H. pylori* y el uso crónico de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son los principales factores de riesgo para el desarrollo de úlcera péptica, y la concomitancia de ambos factores de riesgo genera un efecto sumatorio. Los estudios aleatorizados controlados han demostrado que buscar y tratar el *H. pylori* en personas a quienes se les va a iniciar AINE o los consumen en forma crónica, disminuye el riesgo de úlcera péptica (24). Un metaanálisis con 5 estudios

aleatorizados sugiere que la erradicación del *H. pylori* reduce en un 57 % la incidencia de úlcera péptica en los pacientes usuarios de AINE (OR = 0,43; IC 95 % = 0,20 – 0,93) (25). El beneficio de la terapia de erradicación es mayor en los pacientes a quienes se les va a iniciar el tratamiento con AINE que en aquellos que ya los vienen consumiendo crónicamente. En este último grupo de pacientes es más importante el uso de inhibidores de bomba de protones que la erradicación del *H. pylori* (25). Los estudios aleatorizados controlados en pacientes que consumen ácido acetil salicílico (ASA) a dosis bajas no han encontrado resultados similares, sin embargo, los estudios observacionales sí han encontrado un mayor riesgo de sangrado gastrointestinal en los pacientes consumidores de ASA e infectados por *H. pylori*, por lo que la recomendación es similar a los usuarios crónicos de AINE (26).

En los pacientes con dispepsia funcional, la terapia de erradicación no tiene la misma efectividad que en la prevención de úlcera péptica; existen dos revisiones sistemáticas de la literatura con 3.500 y 4.331 pacientes que obtuvieron resultados similares, una reducción del riesgo relativo (RR) aproximadamente del 10 %, con un NNT de 14 para obtener mejoría en los síntomas dispépticos en los pacientes a quienes se les trató el *H. pylori* (27,28).

Existen algunas alteraciones hematológicas cuya asociación con la infección por *H. pylori* también han sido propuestas, aunque los estudios son menos contundentes, dichas alteraciones son la ferropenia, la anemia ferropénica y la trombocitopenia. Un metaanálisis de estudios observacionales encontró que en pacientes infectados había mayor riesgo de presentar ferropenia con OR de 1,4 (IC 95 % = 1,2 - 1,6) y anemia ferropénica con OR de 2 (IC 95 % = 1,5 – 2,9). Los pacientes con anemia ferropénica responden a la terapia con hierro, independientemente de si se erradica el *H. pylori* o no. Sin embargo, adicionar la terapia antibiótica incrementa la respuesta a la reposición de hierro. Un metaanálisis con 16 estudios aleatorizados encontró diferencias estadísticamente significativas en los niveles de hemoglobina, hierro sérico y ferritina a favor de la terapia de erradicación más el hierro vs. la terapia de reposición con hierro sola (29). Con respecto a la trombocitopenia autoinmune, la mayor parte de la evidencia proviene de estudios observacionales y estudios aleatorizados pequeños. Una revisión sistemática con 1.555 pacientes mostró que el 43 % tuvo respuesta completa, definida como un conteo plaquetario mayor de 100.000 luego del tratamiento

Helicobacter pylori, ¿cómo tratar en el 2022?

de erradicación, y un 50 % adicional presentó respuesta general (parcial), definida como un conteo plaquetario mayor de 30.000 y haber al menos duplicado el conteo inicial (30). La respuesta fue un poco menor en los pacientes cuyo conteo inicial era más bajo (menos de 30.000 plaquetas) y fue mayor en pacientes que provenían de zonas con alta incidencia de *H. pylori* y trombocitopenias moderadas.

Un cambio muy importante en las guías de tratamiento del *H. pylori* del *American College of Gastroenterology* (ACG) del 2017, es que todos los individuos en los que se documente la infección deben ser tratados y posteriormente evaluados con cualquier método para confirmar la erradicación (26). En general, la mayoría de las guías mundiales tienen una recomendación similar.

Diagnóstico

Tradicionalmente el estudio histológico tomado por endoscopia ha sido el principal método diagnóstico de la infección por *H. pylori*, y también se utiliza con frecuencia para comprobar la erradicación. Sin embargo, al ser un método invasivo y costoso, cada vez más se utilizan métodos no invasivos para el diagnóstico inicial y para confirmar la erradicación luego del tratamiento. La coloración de hematoxilina y eosina tiene una sensibilidad entre 69 – 93 % y una especificidad entre 87 – 90 % (31). Por eso, cuando hay infiltrado por neutrófilos y no se detecta *H. pylori*, se requieren coloraciones diferentes para complementar como: Giemsa, Warthin-Starry, Genta o inmunohistoquímica (sensibilidad 90 – 100 %, especificidad 97 – 98 %) (31).

La prueba de aliento se realiza ingiriendo carbono¹³ marcado, si hay *H. pylori* la ureasa producida por él hidroliza la urea y libera el carbono¹³ que se elimina por el pulmón y puede ser medido en la espiración. Esta prueba tiene una sensibilidad y especificidad que superan el 95 % (32). La medición de antígeno bacteriano en heces también es útil en el diagnóstico inicial y en la confirmación de la erradicación después del tratamiento, con una sensibilidad y especificidad que superan el 92 % (33). La mayoría de las guías recomiendan que los inhibidores de bomba de protones y los antibióticos deben ser suspendidos 4 semanas antes de realizar la prueba de aliento y el antígeno en heces. Sin embargo, el consenso de Maastricht V refiere que solo se requieren dos semanas de suspensión. Los antihistamínicos no requieren suspensión, por lo que son frecuentemente empleados para el control

de síntomas mientras se cumple el tiempo de suspensión del tratamiento con IBP en quienes se realizan pruebas no invasivas.

Tratamiento

El *H. pylori* tiene algunas particularidades que lo hacen más resistente al tratamiento antibiótico, entre estas características están: que tiene muchos nichos de crecimiento, lo que dificulta el contacto con los antibióticos (34); estos sitios incluyen el moco gástrico, la superficie del epitelio, las criptas y el interior de las células epiteliales. También tiene la capacidad de producir un *biofilm* que lo protege de los factores físico-químicos externos, esto incluye los antibióticos (35); en las capas más profundas del *biofilm* y cuando el pH es más bajo, la bacteria disminuye su replicación, con lo que se disminuye la efectividad de los antibióticos, por lo que se deben lograr concentraciones inhibitorias mínimas (MIC) más elevadas para lograr el efecto esperado. A mayor cantidad de microorganismos en el interior de las células epiteliales, menor eficacia de los antibióticos (36). El tratamiento prolongado (14 días) y la buena adherencia busca mejorar la llegada de los antibióticos a los diferentes nichos. Esta sugerencia se confirmó en un metaanálisis publicado en Cochrane (37), donde se comparaban la terapia triple estándar por 14 vs. 7 días en 34 estudios, encontrando un RR de 0,65 (IC 95 % = 0,57 – 0,75) a favor de la terapia por 14 días; igualmente en el mismo metaanálisis, cuando se analizaban los estudios que comparaban la terapia por 14 vs. 10 días en 10 estudios, encontraron un RR de 0,69 (IC 95 % = 0,52 – 0,91) a favor del manejo por 14 días. De esta información y otros estudios se desprende la recomendación que indica el tratamiento de erradicación por 14 días en las guías del ACG y el consenso Maastricht V (26,38).

Las resistencia a los antibióticos es el principal problema a la hora de erradicar el *H. pylori*, las tasas de resistencia varían de acuerdo a la región, y en general, se ha encontrado un incremento de la resistencia a los distintos antibióticos tanto en países desarrollados como en países en desarrollo; a medida que la resistencia a los antibióticos aumenta, se ha notado una disminución en las tasas de erradicación (39).

La resistencia a la claritromicina es el principal factor determinante de la falla terapéutica en la erradicación del *H. pylori* en las distintas regiones del mundo, además ha venido aumentando a través de los años y en algunos países

ha llegado a ser muy elevada. En Italia y Japón llega al 30 %, en Turquía al 40 % y en China es cercana al 50 % (39). Latinoamérica y en particular Colombia no son ajenos a este problema, como se pudo evidenciar en un estudio publicado en 2014 realizado en varios países de la región donde se encontró una resistencia que iba entre el 6 - 18 %, y fue Colombia el país con la más alta tasa de resistencia (40). Algunos países como Taiwán han creado políticas de restricción al uso de claritromicina con el fin de evitar el aumento de la resistencia a este antibiótico, sin embargo, al mismo tiempo se ha evidenciado un aumento en la tasa de resistencia a levofloxacina en este país desde que se pusieron en marcha las restricciones (41). En Colombia no existen este tipo de políticas, sin embargo, en los últimos años se ha aumentado el uso de la levofloxacina en distintas afecciones, dentro de las que están la infección por *H. pylori*; esto posiblemente ha generado una presión sobre la efectividad de este antibiótico, como quedó demostrado en un estudio realizado en Bogotá por *Trespalacios et al.* donde se evidencia un incremento en la resistencia del *H. pylori* que pasó de 11,8 % en el 2009 a 27,3 % en el 2014 (42). El uso previo de claritromicina y metronidazol es un factor de riesgo importante para el desarrollo de resistencia. Un estudio en Francia encontró tasas de resistencia primaria del *H. pylori* a claritromicina del 22,2 %, a levofloxacina de 15,5 %, a metronidazol del 45,9 %; mientras que en los pacientes que ya habían recibido previamente claritromicina o metronidazol, las tasas de resistencia se elevaron a 73,8 % y 78,9 % para cada uno de ellos (43). La presencia de resistencia a claritromicina reduce el éxito de la terapia triple estándar en cerca del 50 % (44). La resistencia a la levofloxacina también reduce entre un 20 - 40 % la efectividad de los regímenes que la contienen (45). La resistencia in vitro al metronidazol si bien es muy elevada a nivel mundial, su impacto en la efectividad de los tratamientos que la contienen es menos predecible, parece que la reduce en un 25 % en las terapias triples y en menor medida en las terapias cuádruples (44). Además, al incrementar la dosis y duración del metronidazol se pueden mejorar los resultados en las cepas resistentes, lo que contrasta con la resistencia in vitro a claritromicina y levofloxacina que no se vencen con cambios en la dosificación. Por lo tanto, la resistencia in vitro al metronidazol no es un predictor absoluto de falla en el tratamiento de erradicación (46). La resistencia a la amoxicilina, tetraciclina, furazolidona y rifabutina siguen siendo muy bajas, con tasas que van entre el 1 - 3 % (47,48). Todo lo anterior ha hecho que la Organización Mundial de la Salud (OMS) haya calificado al *H. pylori* como uno de los 16

gérmenes que amenazan la humanidad y por lo que se deben realizar todos los esfuerzos para erradicarlo.

Esquemas de tratamiento

Terapias triples de 14 días

IBP dos veces al día + amoxicilina 3 o 4 veces al día 500 mg 4 veces/día (o 850 mg 3 v/día) + claritromicina 500 mg 2 v/día o levofloxacina 500 mg 1 vez al día o metronidazol 500 mg 3 v/día. Estas terapias estarían indicadas cuando la resistencia a claritromicina, levofloxacina o metronidazol son inferiores a 15 %, 20 % y 40 % respectivamente. Si las resistencias son mayores a esas cifras se recomienda utilizar las siguientes:

Terapias cuádruples de 14 días

- Triples terapias tradicionales previas (IBP + amoxicilina + claritromicina o metronidazol o levofloxacina), adicionándoles bismuto (subsalicilato de bismuto 2 tabletas 2 v/día o subcitrate de bismuto).
- Cuádruple clásica: IBP 2 v/día + bismuto cuatro veces al día, tetraciclina 500 mg 4 v/día + metronidazol 500 mg 4 v/día. En esta terapia se puede cambiar el metronidazol por furazolidona 100 mg tres veces al día.
- Concomitante o cuádruple sin bismuto: Combinan un IBP con tres antibióticos. La más utilizada es: IBP 2 v/día + amoxicilina 3-4 v/día + claritromicina 500 mg 2 v/día + metronidazol 500 mg 3 v/día o tinidazol 500 mg 2 v/día.
- Híbrida: primera semana IBP 2 v/día + amoxicilina, y segunda semana IBP + amoxicilina 3-4 v/día + dos antibióticos (claritromicina 500 mg 2 v/día + metronidazol 500 mg 3 v/día.)
- Híbrida Colombia: amoxicilina 500 mg 4 v/día + esomeprazol 40 mg 2 v/día por 14 días. Últimos diez días, subsalicilato de bismuto 2 tabletas 2 v/día + doxiciclina 100 mg 2 v/día.

Terapia dual (con y sin dosis altas de amoxicilina e IBP)

IBP tres veces al día más amoxicilina 500 mg 4 v/día o 875 mg o 1 gr 3 v/día por 14 días. El IBP convencional se puede

Helicobacter pylori, ¿cómo tratar en el 2022?

cambiar por vonoprazan 20 mg 2 v/día.

En la mayoría de las guías, la terapia triple con IBP + amoxicilina + claritromicina es el manejo de elección en aquellas zonas donde la resistencia a la claritromicina es inferior al 15 %. A los pacientes se les debe indagar sobre el consumo previo de macrólidos por cualquier otra razón, puesto que indicaría que no se debería usar de primera línea. Además, muchas regiones del mundo y de Colombia pueden tener tasas de resistencia a la claritromicina superiores al 15 %. En un estudio reciente realizado en la ciudad de Medellín en 396 pacientes se encontró una prevalencia de *H. pylori* del 44 %, con una tasa de resistencia de 18,8 % a la claritromicina (49). Si bien en el estudio no se mencionó si los pacientes ya habían recibido macrólidos o no, es decir, si se trataba de resistencia primaria o secundaria, sí debe alertar sobre la posibilidad de tener tasas de resistencia que puedan disminuir la efectividad de la terapia triple con claritromicina. Se requieren más estudios que aclaren mejor las tasas de resistencia del *H. pylori* a los distintos antibióticos utilizados en su tratamiento por cada región, puesto que no se pueden extrapolar con seguridad los esquemas recomendados a partir de tasas de resistencia de otras regiones o países.

El bismuto tiene un efecto sinérgico con algunos antibióticos que superan la resistencia de la claritromicina y levofloxacina, por lo que adicionarles el bismuto a las terapias triples puede aumentar su efectividad. Un estudio en pacientes que recibieron IBP más amoxicilina y levofloxacina por 14 días, a quienes aleatoriamente se les adicionó bismuto, mostró un incremento no significativo (87 % vs. 83 %) a favor de los pacientes que recibieron bismuto; sin embargo, el hecho más prometedor fue que en los pacientes con cepas resistentes a levofloxacina tuvieron una efectividad del 71 %, mientras que los que no recibieron bismuto tuvieron una efectividad del 37 % (50). La combinación de IBP con bismuto, tetraciclina y metronidazol alcanzó tasas de erradicación superiores al 85 %, incluso en áreas con alta prevalencia de cepas resistentes a metronidazol (44). En Colombia la resistencia al metronidazol puede alcanzar el 80 % (51).

En China donde se estiman resistencias a la claritromicina entre el 20 – 40 % y metronidazol >60 %, la terapia cuádruple con IBP + bismuto y una combinación de dos antibióticos entre (furazolidona, tetraciclina, metronidazol y amoxicilina) han demostrado tasas de erradicación superiores al 90 % (52).

Un metaanálisis realizado a partir de estudios alrededor del mundo comparando la eficacia del tratamiento entre la terapia triple con claritromicina y las terapias cuádruples con bismuto, sugiere eficacia, tolerabilidad y adherencia similares, sin embargo, los estudios eran altamente heterogéneos (53).

Otro metaanálisis con 19 estudios y cerca de 2.070 pacientes encontró una tasa de curación promedio del 88 % cuando se analizaron los estudios aleatorizados que comparaban la terapia concomitante (481 pacientes) con la terapia triple con claritromicina (503 pacientes), el análisis por intención de tratamiento encontró un 90 % de efectividad para la terapia concomitante vs. 78 % para la terapia triple (OR = 2,36; IC 95 % = 1,67 – 3,34)(54). Estos estudios fueron realizados principalmente en Europa y Asia, con un solo estudio de Latinoamérica.

Un estudio reciente encontró una efectividad del 90 % en pacientes que habían fallado al tratamiento con terapia triple estándar, cuando se utilizó un tetraconjugado con IBP, amoxicilina, levofloxacina y bismuto por 14 días (55).

Ya hace más de 20 años se realizó el primer estudio para el tratamiento del *H. pylori* con terapia dual (dosis alta de amoxicilina en 750 mg/cada 8 horas y omeprazol 40 mg/c 8 horas) con una efectividad >90 % (56). Estudios posteriores han probado esta terapia incluso con dosis más altas (cada 6 horas) en pacientes que habían fallado previamente a por lo menos un esquema empírico y muchos de ellos a 2 o 3 esquemas, comparándolo con terapia cuádruple con bismuto, ambos por 14 días; y encontraron tasas de erradicación sin diferencias significativas (76 % para la terapia dual vs. 81 % para la terapia cuádruple) (57). En Colombia se realizó un estudio reciente por *Castaño et al.* (en proceso de publicación), donde se aleatorizaron 266 pacientes con terapia dual (amoxicilina 1gr/c 8 horas, esomeprazol 40 mg c/8 horas) vs. terapia cuádruple (IBP, bismuto, amoxicilina y levofloxacina), y encontraron unas tasas de erradicación en el análisis por intención a tratar de 84,9 % vs. 88,7 % sin diferencias estadísticamente significativas, pero con menores efectos adversos y menos costos.

Cultivo

El *Helicobacter pylori* es una bacteria difícil de cultivar, tradicionalmente la recomendación de realizar cultivos es

cuando se requieren terapias de segunda y tercera línea, según las guías que se revisen. Sin embargo, su utilidad ha sido claramente demostrada cuando el cultivo se utiliza para dirigir el tratamiento de primera línea vs. la terapia empírica (58). Algunos estudios han encontrado utilidad cuando se usa en segunda y tercera línea, pero su beneficio no es tan contundente como en primera línea. No obstante estos resultados, hoy en día el tratamiento de primera línea es esencialmente empírico.

Viñeta clínica (desenlace)

Un paciente de 42 años con dispepsia de reciente aparición que no ha mejorado con el tratamiento con IBP, en quien se descartó una patología estructural en la endoscopia que explique los síntomas, y se documenta infección por *H. pylori*. Consideramos que se debería dar tratamiento de erradicación que, si bien tiene un NNT de 14 para mejoría de los síntomas, tiene otras ventajas como es la disminución del riesgo de cáncer gástrico, sobre todo en un país como Colombia con una alta prevalencia de esta neoplasia. Desearíamos tener mejor determinada la tasa de resistencia a la claritromicina en nuestro medio, pero varios estudios realizados en el país, y específicamente en Medellín, muestran tasas que están entre el 18 y 20 % (sin tener claridad sobre si se trata de resistencia primaria o secundaria). Estudios en otras regiones del país (Eje cafetero y Popayán) muestran tasas de resistencia cercanas al 5 %. Ante esta incertidumbre quizás la mejor opción para terapia inicial, en un paciente que no ha sido expuesto a macrólidos previamente, sea una combinación con IBP cada 12 horas + amoxicilina + claritromicina idealmente con la adición de bismuto por 14 días. Sin embargo, si alguien elige una terapia concomitante o cuádruple clásica con bismuto por 14 días no está cometiendo un error. Luego se evalúa la erradicación un mes después de terminar el tratamiento.

Mensajes indispensables

El *H. pylori* es una bacteria con múltiples estrategias que favorecen su persistencia en el cuerpo humano y la resistencia a los antibióticos. Se ha definido como el principal causante de cáncer gástrico, que es una de las principales causas de mortalidad por cáncer en el mundo y específicamente en Colombia, país con alta prevalencia de este tumor. Hoy en día la mayoría de las guías internacionales sugieren erradicarlo siempre que se encuentre por cualquier método diagnóstico. Existen varios esquemas de tratamiento y es importante

determinar las tasas de resistencia locales a los distintos antibióticos, para poder elegir el mejor manejo empírico, con la mayor probabilidad de éxito y los menores efectos secundarios. En Colombia, si bien se ha avanzado, aún hacen falta estudios que permitan conocer mejor las tasas de resistencia regional.

Bibliografía

1. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet Lond Engl.* 16 de junio de 1984;1(8390):1311-5.
2. Amieva MR, El-Omar EM. Host-bacterial interactions in *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology.* enero de 2008;134(1):306-23.
3. Brown LM. *Helicobacter pylori*: epidemiology and routes of transmission. *Epidemiol Rev.* 2000;22(2):283-97.
4. Vale FF, Vitor JMB. Transmission pathway of *Helicobacter pylori*: does food play a role in rural and urban areas? *Int J Food Microbiol.* 31 de marzo de 2010;138(1-2):1-12.
5. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology.* agosto de 2017;153(2):420-9.
6. Otero W, Trespalacios AA, Otero L. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* en adultos. *Revista Colombiana de Gastroenterología.* 2015;30(1):17-33.
7. Hu Y, Wan J-H, Li X-Y, Zhu Y, Graham DY, Lu N-H. Systematic review with meta-analysis: the global recurrence rate of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther.* noviembre de 2017;46(9):773-9.
8. Bamford KB, Bickley J, Collins JS, Johnston BT, Potts S, Boston V, et al. *Helicobacter pylori*: comparison of DNA fingerprints provides evidence for intrafamilial infection. *Gut.* 1 de octubre de 1993;34(10):1348-50.
9. Weyermann M, Rothenbacher D, Brenner H. Acquisition of *Helicobacter Pylori* Infection in Early Childhood: Independent Contributions of Infected Mothers, Fathers and Siblings. *Am J*

Helicobacter pylori, ¿cómo tratar en el 2022?

Gastroenterol. enero de 2009;104(1):182-9.

10. Nguyen T, Ramsey D, Graham D, Shaib Y, Shiota S, Velez M, et al. The Prevalence of *Helicobacter pylori* Remains High in African American and Hispanic Veterans. *Helicobacter*. agosto de 2015;20(4):305-15.

11. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med*. 13 de septiembre de 2001;345(11):784-9.

12. Kuipers EJ. *Helicobacter pylori* and the risk and management of associated diseases: gastritis, ulcer disease, atrophic gastritis and gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther*. abril de 1997;11 Suppl 1:71-88.

13. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 1994;61:1-241.

14. Lu B, Li M. *Helicobacter pylori* eradication for preventing gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 21 de mayo de 2014;20(19):5660-5.

15. Crowe SE. *Helicobacter pylori* Infection. Solomon CG, editor. *N Engl J Med*. 21 de marzo de 2019;380(12):1158-65.

16. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, et al. *Helicobacter pylori* Infection and the Development of Gastric Cancer. *N Engl J Med*. 13 de septiembre de 2001;345(11):784-9.

17. Tsuda M, Asaka M, Kato M, Matsushima R, Fujimori K, Akino K, et al. Effect on *Helicobacter pylori* eradication therapy against gastric cancer in Japan. *Helicobacter*. octubre de 2017;22(5):e12415.

18. Leung WK, Wong IOL, Cheung KS, Yeung KF, Chan EW, Wong AYS, et al. Effects of *Helicobacter pylori* Treatment on Incidence of Gastric Cancer in Older Individuals. *Gastroenterology*. julio de 2018;155(1):67-75.

19. Yoon SB, Park JM, Lim C-H, Cho YK, Choi M-G. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on metachronous gastric cancer after endoscopic resection of gastric tumors: a meta-

analysis. *Helicobacter*. agosto de 2014;19(4):243-8.

20. Lee Y-C, Chiang T-H, Chou C-K, Tu Y-K, Liao W-C, Wu M-S, et al. Association Between *Helicobacter pylori* Eradication and Gastric Cancer Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. mayo de 2016;150(5):1113-1124.e5.

21. Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, Gelb AB, Warnke RA, Jellum E, et al. *Helicobacter pylori* Infection and Gastric Lymphoma. *N Engl J Med*. 5 de mayo de 1994;330(18):1267-71.

22. Fischbach W. Gastric Mucosal-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma. *Gastroenterol Clin North Am*. junio de 2013;42(2):371-80.

23. Ford AC, Gurusamy KS, Delaney B, Forman D, Moayyedi P. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori* -positive people. *Cochrane Upper GI and Pancreatic Diseases Group*, editor. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 19 de abril de 2016 [citado 10 de marzo de 2022]; Disponible en: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003840.pub5>

24. Leung Ki E, Chan FKL. *Helicobacter pylori* Infection and Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use: Eradication, Acid-Reducing Therapy, or Both? *Clin Gastroenterol Hepatol*. agosto de 2012;10(8):831-6.

25. Vergara M, Catalán M, Gisbert JP, Calvet X. Meta-analysis: role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users. *Aliment Pharmacol Ther*. 15 de junio de 2005;21(12):1411-8.

26. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. Correction: ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol*. julio de 2018;113(7):1102.

27. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Harris A, Innes M, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 25 de enero de 2005;(1):CD002096.

28. Suzuki H, Moayyedi P. *Helicobacter pylori* infection in functional dyspepsia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. marzo de 2013;10(3):168-74.

- 29.** Wenzhen Y, Yumin L, Kehu Y, Bin M, Quanlin G, Donghai W, et al. Iron deficiency anemia in *Helicobacter pylori* infection: meta-analysis of randomized controlled trials. *Scand J Gastroenterol.* junio de 2010;45(6):665-76.
- 30.** Stasi R, Sarpatwari A, Segal JB, Osborn J, Evangelista ML, Cooper N, et al. Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. *Blood.* 5 de febrero de 2009;113(6):1231-40.
- 31.** Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut.* mayo de 2012;61(5):646-64.
- 32.** Chey WD, Wong BCY, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol.* agosto de 2007;102(8):1808-25.
- 33.** Veijola L, Myllyluoma E, Korpela R, Rautelin H. Stool antigen tests in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection before and after eradication therapy. *World J Gastroenterol.* 14 de diciembre de 2005;11(46):7340-4.
- 34.** Scott D, Weeks D, Melchers K, Sachs G. The life and death of *Helicobacter pylori*. *Gut.* 1 de julio de 1998;43(Supplement 1):S56-60.
- 35.** Yonezawa H, Osaki T, Kamiya S. Biofilm Formation by *Helicobacter pylori* and Its Involvement for Antibiotic Resistance. *BioMed Res Int.* 2015;2015:914791.
- 36.** Wang Y-H, Lv Z-F, Zhong Y, Liu D-S, Chen S-P, Xie Y. The internalization of *Helicobacter pylori* plays a role in the failure of *H. pylori* eradication. *Helicobacter.* febrero de 2017;22(1).
- 37.** Yuan Y, Ford AC, Khan KJ, Gisbert JP, Forman D, Leontiadis GI, et al. Optimum duration of regimens for *Helicobacter pylori* eradication. *Cochrane Upper GI and Pancreatic Diseases Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 11 de diciembre de 2013 [citado 15 de marzo de 2022]; Disponible en: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008337.pub2>
- 38.** Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut.* enero de 2017;66(1):6-30.
- 39.** Thung I, Aramin H, Vavinskaya V, Gupta S, Park JY, Crowe SE, et al. Review article: the global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance. *Aliment Pharmacol Ther.* febrero de 2016;43(4):514-33.
- 40.** Camargo CM, García A, Riquelme A, Otero W, Camargo CA, Hernandez-García T, et al. The Problem of *Helicobacter pylori* Resistance to Antibiotics: A Systematic Review in Latin America. *Am J Gastroenterol.* abril de 2014;109(4):485-95.
- 41.** Liou J-M, Chang C-Y, Chen M-J, Chen C-C, Fang Y-J, Lee J-Y, et al. The Primary Resistance of *Helicobacter pylori* in Taiwan after the National Policy to Restrict Antibiotic Consumption and Its Relation to Virulence Factors-A Nationwide Study. *PloS One.* 2015;10(5):e0124199.
- 42.** Trespalacios-Rangél AA, Otero W, Arévalo-Galvis A, Poutou-Piñales RA, Rimbara E, Graham DY. Surveillance of Levofloxacin Resistance in *Helicobacter pylori* Isolates in Bogotá-Colombia (2009-2014). Galdiero M, editor. *PLOS ONE.* 25 de julio de 2016;11(7):e0160007.
- 43.** Ducournau A, Bénéjat L, Sifré E, Bessède E, Lehours P, Mégraud F. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in 2014 in France detected by phenotypic and genotypic methods. *Clin Microbiol Infect.* agosto de 2016;22(8):715-8.
- 44.** Fischbach L, Evans EL. Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther.* 1 de agosto de 2007;26(3):343-57.
- 45.** Perna F, Zullo A, Ricci C, Hassan C, Morini S, Vaira D. Levofloxacin-based triple therapy for *Helicobacter pylori* re-treatment: Role of bacterial resistance. *Dig Liver Dis.* noviembre de 2007;39(11):1001-5.
- 46.** Smith SM. Antimicrobial susceptibility testing for *Helicobacter pylori* in times of increasing antibiotic resistance. *World J Gastroenterol.* 2014;20(29):9912.

Helicobacter pylori, ¿cómo tratar en el 2022?

- 47.** Graham DY, Fischbach L. Helicobacter pylori treatment in the era of increasing antibiotic resistance. Gut. agosto de 2010;59(8):1143-53.
- 48.** Gisbert JP, Calvet X. Review article: rifabutin in the treatment of refractory Helicobacter pylori infection. Aliment Pharmacol Ther. enero de 2012;35(2):209-21.
- 49.** Roldán IJ, Castaño R, Navas MC. Mutaciones del gen ARN ribosómico 23S de Helicobacter pylori asociadas con resistencia a claritromicina en pacientes atendidos en una unidad de endoscopia de Medellín, Colombia. Biomédica. 1 de agosto de 2019;39(Supl. 2):117-29.
- 50.** Liao J, Zheng Q, Liang X, Zhang W, Sun Q, Liu W, et al. Effect of Fluoroquinolone Resistance on 14-day Levofloxacin Triple and Triple Plus Bismuth Quadruple Therapy. Helicobacter. octubre de 2013;18(5):373-7.
- 51.** Trespalacios AA. Impacto de la resistencia de Helicobacter pylori a los antimicrobianos en la eficacia de la terapia triple estándar y en dos triples terapias con levofloxacina en pacientes colombianos. Gastroenterol Latinoam. 2012;23:S35.
- 52.** Liang X, Xu X, Zheng Q, Zhang W, Sun Q, Liu W, et al. Efficacy of Bismuth-Containing Quadruple Therapies for Clarithromycin-, Metronidazole-, and Fluoroquinolone-Resistant Helicobacter pylori Infections in a Prospective Study. Clin Gastroenterol Hepatol. julio de 2013;11(7):802-807.e1.
- 53.** Luther J, Higgins PDR, Schoenfeld PS, Moayyedi P, Vakil N, Chey WD. Empiric Quadruple vs. Triple Therapy for Primary Treatment of Helicobacter pylori Infection: Systematic Review and Meta-Analysis of Efficacy and Tolerability. Am J Gastroenterol. enero de 2010;105(1):65-73.
- 54.** Gisbert J, Calvet. Update on non-bismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of Helicobacter pylori. Clin Exp Gastroenterol. marzo de 2012;23.
- 55.** Gisbert JP, Romano M, Gravina AG, Solís-Muñoz P, Bermejo F, Molina-Infante J, et al. Helicobacter pylori second-line rescue therapy with levofloxacin- and bismuth-containing quadruple therapy, after failure of standard triple or non-bismuth quadruple treatments. Aliment Pharmacol Ther. abril de 2015;41(8):768-75.
- 56.** Bayerdörffer E, Miehke S, Mannes GA, Sommer A, Höchter W, Weingart J, et al. Double-blind trial of omeprazole and amoxicillin to cure Helicobacter pylori infection in patients with duodenal ulcers. Gastroenterology. mayo de 1995;108(5):1412-7.
- 57.** Miehke S. A prospective, randomized study of quadruple therapy and high-dose dual therapy for treatment of Helicobacter pylori resistant to both metronidazole and clarithromycin. H Elicobacter. 2003;8:3 10-9.
- 58.** Góngora SL. Systematic review and meta-analysis: susceptibility-guided versus empirical antibiotic treatment for Helicobacter pylori infection. J Antimicrob Chemother. 2015;70(9):2447-55.



Capítulo 11

El diagnóstico y seguimiento serológico de la sífilis

David Andrés Vélez Hurtado

Médico internista de la Universidad de Antioquia
Docente de la Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.
Internista del Hospital Universitario San Vicente Fundación.

Introducción

La sífilis es una infección multisistémica causada por el *Treponema pallidum* subespecie *pallidum*, perteneciente a la familia Spirochetaceae. La transmisión es por vía sexual, pero también puede ser transmitida verticalmente durante el embarazo. Globalmente hay aproximadamente seis millones de nuevos casos de sífilis por año en personas entre los 15 a 49 años y más de 300.000 muertes fetales y neonatales son atribuidas a sífilis (1).

La progresión natural de una sífilis sin tratamiento está dividida en primaria, secundaria, terciaria y los estados latentes. La sífilis primaria típicamente se presenta en el sitio de inoculación como una úlcera no dolorosa que resuelve de forma espontánea (chancro). En el 25 % de los pacientes unas semanas o pocos meses después, esto es seguido por la diseminación sistémica del *Treponema pallidum* que se manifiesta frecuentemente como un rash maculopapular, síntomas sistémicos y adenopatías; esta sífilis secundaria también puede resolverse espontáneamente sin tratamiento. Luego de una fase latente que puede durar varios años, un 25 a 40 % de los pacientes terminarán con una sífilis terciaria o tardía, esta puede involucrar virtualmente cualquier órgano, incluido el sistema nervioso central (neurosífilis), piel, hueso (gomas sífilíticas) y el sistema cardiovascular.

El *Treponema pallidum* es una bacteria que difícilmente puede cultivarse y en la práctica clínica el diagnóstico no

puede realizarse mediante el aislamiento de este organismo. En vez de esto, el diagnóstico depende de la visualización directa del microorganismo por microscopía de campo oscuro o la detección de su ADN (detección molecular por reacción en cadena de polimerasa [PCR]). Ambas pruebas presentan dificultades que limitan su generalización y por este motivo el diagnóstico aún se basa fundamentalmente en la serología. Esta dependencia de los hallazgos serológicos es la principal causa de los dilemas que se siguen planteando en esta enfermedad y esperamos que este capítulo dé unas herramientas adecuadas para tomar las decisiones más adecuadas con los pacientes VIH negativos con diagnóstico de sífilis.

Las pruebas serológicas

Las pruebas serológicas de la sífilis (**Tabla 1**) consisten en pruebas treponémicas y no treponémicas. Su interpretación continúa siendo un reto para el clínico, cada prueba varía y depende del estadio de la enfermedad; como premisa general las pruebas no treponémicas tienen poca sensibilidad en algunos estadios de la enfermedad, y las pruebas treponémicas se correlacionan pobremente con la actividad de la enfermedad.

Adicionalmente es importante resaltar que ninguna de estas pruebas serológicas es capaz de diferenciar entre las subespecies de *T. pallidum* y las demás treponematoses no venéreas como el pian, bejel y pinta (reacción cruzada).

Pruebas no treponémicas

V.D.R.L. (Venereal Disease Research Laboratory)

RPR (reagina plasmática rápida)

Pruebas treponémicas

TPPA (ensayo de aglutinación de partículas de *T. Pallidum*)

CLIA (Inmunoensayos quimioluminiscentes)

EIA (inmunoensayo enzimático)

Continúa en la siguiente página.

TPHA (prueba de hemaglutinación de <i>Treponema pallidum</i>)
Inmunoblot
FTA-Abs (prueba de absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes)
Pruebas rápidas por inmunocromatografía

Tabla 1. Pruebas para el diagnóstico de sífilis.

Las pruebas no treponémicas

Son ensayos que detectan anticuerpos totales (IgG e IgM) contra antígenos lipoidales liberados por células del huésped dañadas y material lipoproteico de la bacteria. Estas pruebas son cuantitativas y se reportan en títulos, es decir, los sueros reactivos se diluyen seriadamente y cada dilución se le realiza nuevamente la prueba registrándose el título máximo obtenido. Son pruebas simples, económicas y pueden ser utilizadas para monitorizar la actividad de la enfermedad. Ejemplos de estas pruebas incluyen el VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory*) y el RPR (reagina plasmática rápida). El VDRL detecta anticuerpos en el suero de los pacientes, anticuerpos que estén dirigidos contra un antígeno formado por una combinación de cardiolipina, lectina y colesterol, y es la única prueba no treponémica aprobada para ser realizada en líquido cefalorraquídeo. El RPR utiliza el mismo antígeno del VDRL, pero la técnica para visualizar la reacción es diferente.

Las pruebas no treponémicas son menos sensibles en la sífilis primaria y fases tardías de la enfermedad. Además, el fenómeno de prozona podría generar otro pequeño porcentaje de pacientes con falsos negativos. Adicionalmente, las pruebas no treponémicas no son automatizadas, y acarrear falsos positivos por errores en la interpretación subjetiva y falsos positivos biológicos, estos últimos tienen una prevalencia menor de 1,5 % y están más probablemente relacionados con títulos bajos, generalmente $\leq 1:8$. (Tabla 2).

Falsos positivos biológicos agudos
Postinmunización
Infarto agudo de miocardio
Malaria
Hepatitis C
Brucelosis
Mononucleosis infecciosa
Falsos positivos biológicos crónicos
Edad avanzada y embarazo
Uso de drogas ilícitas
VIH y Lepra
Enfermedades autoinmunes
Malignidad
Hepatopatías crónicas

Tabla 2. Causas de falsos positivos en pruebas no treponémicas.

Las pruebas treponémicas

Son ensayos que se realizan en el suero del paciente para detectar anticuerpos (usualmente IgG y ocasionalmente IgM) contra una variedad de antígenos del *Treponema pallidum*. Estos anticuerpos se detectan de 2 a 4 semanas después del contagio, 5 a 15 días después de la emergencia del chancro. Los resultados generalmente son reportados como reactivos o no reactivos sin reporte de títulos. Estas pruebas son muy sensibles y permanecen reactivas indefinidamente. Por esta última razón no diferencian una infección activa de una crónica y tampoco son útiles para evaluar la respuesta al tratamiento o identificar una reinfección.

Las pruebas treponémicas muy ocasionalmente pueden tener falsos biológicos positivos, lo cual ocurre en enfermedades autoinmunes, enfermedad de Lyme y posiblemente durante el embarazo. Su prevalencia es mucho menor que los falsos positivos biológicos reportados con el VDRL. Es importante anotar que para la mayoría de los autores y para los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC, por sus siglas inglés), el FTA-Abs ha dejado de ser la prueba de referencia y no se considera su uso rutinario por varios motivos, el tiempo en que tarda su realización, el costo y los reportes de baja sensibilidad, especialmente en la sífilis primaria.

Las pruebas rápidas

En los últimos 15 años se han desarrollado una variedad de pruebas rápidas para sífilis, la mayoría pruebas treponémicas con los mismos principios de interpretación, especialmente por la incapacidad para distinguir entre una sífilis activa y una tratada previamente. La mayoría se realizan con el método de inmunocromatografía. Aunque la mayoría de estas pruebas reportan estudios de validación con buena sensibilidad y especificidad, es importante anotar que la mayoría no han sido formalmente evaluadas por las agencias reguladoras y algunos ensayos reportan sensibilidades y especificidades muy diferentes en los estudios de vigilancia posterior a la comercialización (*postmarketing*) (2). Esta sensibilidad subóptima ha sido reportada por diferentes autores quienes concluyen que actualmente las pruebas rápidas no deberían de realizarse en sitios donde estén disponibles laboratorios apropiados para el diagnóstico de sífilis. De todas formas, es importante hacer la salvedad que ensayos más recientes han demostrado mejoras sustanciales, y la práctica de pruebas

rápidas es importante para la Organización Mundial de la Salud en su estrategia global de eliminar la transmisión vertical y la sífilis congénita, dado que estas pruebas rápidas permiten la tamización y el tratamiento en la misma visita en áreas rurales o clínicas periféricas que están lejos de los laboratorios centrales.

Algoritmo diagnóstico

Existen dos algoritmos diagnósticos para sífilis, el algoritmo tradicional y el algoritmo reverso. En el algoritmo tradicional se realiza primero una prueba no treponémica y si es positiva se realiza una prueba treponémica confirmatoria. Debido a la menor sensibilidad de las pruebas no treponémicas en la sífilis primaria y en los estadios tardíos de la enfermedad, este algoritmo podría tener dificultades y diagnosticar menos pacientes en estas etapas de la sífilis. La solución que se ha planteado y está claramente documentada en la literatura médica, es realizar un algoritmo inverso, que consiste en solicitar primero una prueba treponémica, si esta es negativa, dada la buena sensibilidad de la prueba no sería necesario realizar más exámenes y la sífilis queda descartada, pero si esta prueba es positiva, se debe solicitar una prueba no treponémica, la cual de ser positiva confirma el diagnóstico. Si la prueba treponémica es positiva, pero la no treponémica es negativa, se trataría de un resultado discordante y se debe solicitar una tercera prueba, que debe ser un ensayo treponémico diferente al que se solicitó en primera instancia. Es importante anotar que para el CDC, la segunda prueba treponémica confirmatoria que debe ser usada en el algoritmo inverso debe ser el TPPA. Este algoritmo inverso es el más usado en la mayoría de los laboratorios a nivel mundial, especialmente porque las pruebas son automatizadas y porque permite captar más individuos con la infección para ofrecerles tratamiento.

Problemas del algoritmo inverso

Aunque el algoritmo inverso puede diagnosticar más casos de sífilis, el problema fundamental es que un diagnóstico basado en una prueba treponémica positiva con una prueba no treponémica negativa es un diagnóstico con dificultades para diferenciar entre una infección resuelta de una infección activa. Precisamente en el estudio de Binnicker et al. (3), el trabajo de mejor calidad que comparó directamente el algoritmo tradicional con el reverso al evaluar de forma prospectiva 1.000 muestras de pacientes, se demostró que

con el algoritmo reverso se dieron 6 resultados falsamente reactivos y en el algoritmo tradicional no se dio ninguno. Esta tasa de falsos positivos (0,6 %) fue consistente con el reporte de falsos positivos documentado por el CDC. Con el algoritmo tradicional en este estudio se perdieron dos pacientes con sífilis latente, pero es importante aclarar que el diagnóstico definitivo de estos dos pacientes no fue determinado.

Otros autores consideran que la elección del algoritmo debe estar relacionado con el tipo de institución que realiza la prueba y la población de riesgo. El algoritmo tradicional es más adecuado en laboratorios con bajo volumen de pruebas, porque los ensayos no treponémicos manuales son menos costosos y en este tipo de instituciones tendrían un efecto mínimo en el flujo de trabajo. El algoritmo reverso sería más adecuado en laboratorios grandes, donde las plataformas

automatizadas mejoran la eficiencia en el flujo de trabajo y proporcionan un mejor tiempo de respuesta. También sería más adecuado en laboratorios pequeños pero que manejen poblaciones de alto riesgo, para evitar infra diagnosticar pacientes con riesgo de sífilis primaria o sífilis latente.

Finalmente es de resaltar lo que la mayoría de los autores concluyen y es que independientemente del algoritmo utilizado, las pruebas de laboratorio deben correlacionarse con los síntomas del paciente y el riesgo que tiene de sífilis, para llegar a un diagnóstico más certero. Con esta información se considera que es más importante entender el rendimiento de cada prueba según el estado de la enfermedad y para esto es importante evaluar la **Tabla 3** con sus anotaciones respectivas.

	Sensibilidad
Sífilis primaria	
Pruebas no treponémicas	62,5 – 78,4 %
Pruebas treponémicas	
FTA-ABS	78,2 – 100 %
TP-PA	86,2 – 100 %
Quimioluminiscencia	98 %
Sífilis secundaria	
Pruebas no treponémicas	97 a 100 %
Pruebas treponémicas	
FTA-ABS	92,8 – 100 %
TP-PA	100 %
Quimioluminiscencia	100 %

Continúa en la siguiente página.

Sífilis latente temprana	
Pruebas no treponémicas	82 a 100 %
Pruebas treponémicas	
FTA-ABS	84,5 – 100 %
TP-PA	84,5 - 100 %
Inmunoensayos	>91 %
Sífilis tardía	
Pruebas no treponémicas	47 a 64 %
Pruebas treponémicas	
FTA-ABS	96 %
TP-PA	94 %
Inmunoensayos	100 %

Tabla 3. Sensibilidad de las pruebas para diagnóstico de sífilis.

Especificidad de las pruebas

La especificidad de las pruebas tiene un promedio de 96 a 100 %, solamente un estudio demostró una especificidad por debajo de estos valores con la prueba de FTA-Abs, con un valor de 87 %, pero el resto de los estudios reportan para esta prueba valores entre 95 a 100 %.

Análisis sobre el diagnóstico serológico previo a la consideración de neurosífilis.

Para realizar el diagnóstico de neurosífilis debemos partir de una confirmación serológica y en este sentido, es importante volver a analizar el papel que tiene el algoritmo inverso para estudiar a ese paciente con síntomas neurológicos que puedan ser atribuidos a una sífilis en el sistema nervioso central.

La mayoría de los autores han plasmado en sus artículos que las pruebas no treponémicas en suero no tienen una suficiente

sensibilidad en el estadio de neurosífilis tardía, con lo que avalan el uso de las pruebas treponémicas, es decir, el uso del algoritmo inverso. Esto se basa probablemente en los reportes antiguos que tenemos sobre la sensibilidad de las pruebas, reportes desde 1960 a 2017 que fueron analizados en el 2020 por la IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) con los cuales se reportó una sensibilidad del 47 a 64 % para lo que ellos engloban como sífilis terciaria (4). Sin embargo, es importante anotar que en ese mismo artículo describen que las conclusiones están basadas en dos estudios con datos muy limitados y con un método de referencia (*gold standard*) mal definido.

Bajo esta última premisa existen otros autores que consideran que un resultado falsamente negativo de una prueba no treponémica en sífilis terciaria es una situación extraordinaria con las pruebas treponémicas actuales. Stefan Wöhrli y Alexandra Geusau realizaron un estudio retrospectivo para determinar los parámetros serológicos relevantes que

permiten identificar a aquellos individuos que probablemente tiene neurosífilis y requieren punción lumbar (5). Entre enero de 1988 y junio de 2004, 265 pacientes con sífilis latente definida por una prueba treponémica positiva tenían neurosífilis y ninguno de estos pacientes tenía un resultado VDRL negativo. Estos autores concluyeron que la neurosífilis es muy improbable en pacientes con VDRL negativo, y la punción lumbar no es recomendada para este tipo de pacientes. Estas descripciones de la literatura deberán ser analizadas individualmente en cada paciente, porque los datos de sensibilidad y especificidad de ambas pruebas están basados con gran dificultad, en un método de referencia (*gold standard*) aún mal definido en los estudios disponibles hasta la fecha.

El efecto prozona

La reacción prozona es un resultado falsamente negativo de las pruebas no treponémicas como el VDRL, y se da porque en el suero del paciente hay una gran cantidad de anticuerpos que interfieren con la formación de la estructura reticulada antígeno-anticuerpo, reacción que se necesita para visualizar la prueba como positiva. La reacción de prozona se observa hasta en un 1 a 2 % de los pacientes infectados y puede

ocurrir durante cualquier estadio de la sífilis, más común en la primaria y secundaria. También se ha descrito que la neurosífilis y el embarazo pueden aumentar el riesgo de la reacción de prozona. Para solventar esta situación se deben realizar diluciones séricas mayores cuando existe la sospecha fundada. Protocolariamente la mayoría de los laboratorios evita este efecto de prozona al medir los títulos de todas las muestras con un mínimo de 8 o 16 diluciones.

El seguimiento serológico

El seguimiento se debe realizar con una prueba no treponémica como el VDRL o el RPR; lo que resalta la importancia de documentar un título pretratamiento justo antes de iniciar el antibiótico, idealmente en el primer día. La relevancia de esto radica en que los títulos no treponémicos pueden aumentar significativamente entre la fecha del diagnóstico y la fecha del tratamiento.

Los resultados cuantitativos de la VDRL y RPR no deben ser comparados directamente debido a que los títulos de la RPR son ligeramente más altos que la VDRL. El seguimiento debería realizarse con la misma técnica y, si es posible, en el mismo laboratorio. **Tabla 4.**

	VDRL o RPR
Sífilis temprana	Cada 6 y 12 meses
Sífilis tardía	Cada 6, 12 y 24 meses
Sífilis en paciente con VIH	Cada 1, 3, 6, 9 y 12 meses

Tabla 4. Seguimiento paraclínico de la sífilis en tratamiento.

Los pacientes con sífilis primaria generalmente presentan una respuesta completa a los 6 meses, pero un 15 % de los pacientes pueden presentar una respuesta completa más tardía, casi siempre antes de los 12 meses. Los pacientes con sífilis tardía, incluida la sífilis latente tardía, deben seguirse por más tiempo, porque algunos pacientes pueden no tener una respuesta serológica adecuada hasta 2 años después del tratamiento.

Los pacientes con VIH son monitorizados de forma más frecuente, particularmente si son pacientes con CD4 \leq 350/

mm³ o si los pacientes no están siendo tratados con terapia antirretroviral.

Respuesta al tratamiento

La respuesta al tratamiento se determina en base a los cambios de los títulos de anticuerpos meses después del tratamiento. Existen dos premisas fundamentales para entender esta respuesta:

1. Los pacientes con sífilis presentan un nivel bajo de

El diagnóstico y seguimiento serológico de la sífilis

anticuerpos en la sangre durante meses o incluso años después de que se haya completado el tratamiento.

2. La variación de una dilución entre dos determinaciones diferentes (por ejemplo: de 1:4 a 1:8 o a 1:2) es inherente al error de la técnica, sin indicar aumento o disminución.

Se considera entonces una respuesta favorable al tratamiento cuando hay una disminución de dos diluciones (esto es equivalente a decir una disminución de 4 títulos). Por ejemplo, un paciente con títulos pretratamiento en 1:32 y un año después del tratamiento en 1:8; presentó una disminución de dos diluciones y se considera que tuvo una respuesta favorable al tratamiento. **Tabla 5.**

Diluciones en los títulos serológicos no treponémicos
1:512
1:256
1:128
1:64
1:32
1:16
1:8
1:4
1:2
1:1 (Reactivo débil sin diluir)
No reactivo

Tabla 5. Diluciones en los títulos serológicos no treponémicos.

A medida que pasa el tiempo, la mayoría de los pacientes adecuadamente tratados realizarán una serorreversión, y los títulos de anticuerpos no volverán a ser detectados con las pruebas no treponémicas. Otros pacientes tienen una cicatriz serológica (*serofast*), definida como una respuesta favorable al tratamiento, pero 24 meses después de este, persistirán con títulos detectables en las pruebas no treponémicas. Esto ocurre en un 15 a 20 % de los pacientes con sífilis primaria y hasta un 35 % de los pacientes con sífilis latente, y generalmente los títulos se estabilizan en niveles bajos (casi siempre <1:8).

Cuando un paciente presenta la serorreversión no es necesario realizar pruebas adicionales, excepto en el caso en que se sospeche una reinfección. Cuando el paciente presenta respuesta completa, pero persiste con títulos bajos de anticuerpos, se recomienda que los seguimientos continúen cada 6 meses hasta documentar la serorreversión o hasta que pasen 24 meses luego del tratamiento, momento en el cual se considerará el estado de cicatriz serológica o *serofast*. Luego de documentar el estado de *serofast* la mayoría de los autores recomiendan continuar un seguimiento serológico cada 6 meses por 1 a 2 años más para asegurar estabilidad.

Conclusiones

La antigüedad de la sífilis aún no se relaciona con un conocimiento pleno sobre muchos aspectos de la enfermedad. Principalmente el diagnóstico serológico persiste como un tema debatible entre las sociedades científicas. Conocer las características de las pruebas, su rendimiento diagnóstico y las ventajas y desventajas de los algoritmos utilizados para realizar un diagnóstico de la enfermedad permitirán individualizar a cada paciente en la toma de decisiones y darán cabida a algunas dudas que seguirán intentándose resolver en la literatura médica.

Bibliografía

1. Taylor M, Alonso-González M, Gómez B, Korenromp E, Broutet N. 2017. World Health Organization global health sector strategy on sexually transmitted infections: an evidence-to-action summary for Colombia. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 68:193–201. doi: 10.18597/rcog.3071.
2. AU Matthias J, Dwiggins P, Totten Y, Blackmore C, Wilson C, Peterman TA SO MMWR Morb Mortal Wkly Rep. Evaluation of the Sensitivity and Specificity of a Commercially Available Rapid Syphilis Test - Escambia County, Florida, 2016. *2016;65(42):1174*. Epub 2016 Oct 28.
3. Binnicker MJ, Jespersen DJ, Rollins LO. Treponema-specific tests for serodiagnosis of syphilis: comparative evaluation of seven assays. *J Clin Microbiol* 2011; 49:1313–7.
4. Susan Tuddenham 1, Samantha S Katz 2, Khalil G Ghanem. Syphilis Laboratory Guidelines: Performance Characteristics of Nontreponemal Antibody Tests. *Review Clin Infect Dis*. 2020 Jun 24;71(Suppl 1):S21-S42. doi: 10.1093/cid/ciaa306.
5. Wohrl S, Geusau A. Neurosyphilis is unlikely in patients with late latent € syphilis and a negative blood VDRL test. *Acta Derm Venereol* 2006; 86: 335–339
6. Moore MB Jr, Knox JM. Sensitivity and specificity in syphilis serology: clinical implications. *South Med J* 1965; 58:963–8.
7. Bosshard PP, Graf N, Knaute DF, Kündig T, Lautenschlager S, Weber R. 2013. Response of *Treponema pallidum* particle agglutination test titers to treatment of syphilis. *Clin Infect Dis* 56:463–464. doi: 10.1093/cid/cis850.
8. Susan Tuddenham 1, Samantha S Katz 2, Khalil G Ghanem. Syphilis Laboratory Guidelines: Performance Characteristics of Nontreponemal Antibody Tests *Clin Infect Dis*. 2020 Jun 24;71(Suppl 1):S21-S42. doi: 10.1093/cid/ciaa306.
9. Ballard RC, Koornhof HJ, Chen CY, Radebe F, Fehler HG, Htun Y. The influence of concomitant HIV infection on the serological diagnosis of primary syphilis in southern Africa. *S Afr Med J* 2007; 97:1151–4.
10. Ropper AH. 2019. Neurosyphilis. *N Engl J Med* 381:1358–1363. doi: 10.1056/NEJMra1906228.
11. Janier M, Unemo M, Dupin N, Tiplica GS, Potočnik M, Patel R. 2020 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021 Mar;35(3):574-588. doi: 10.1111/jdv.16946. Epub 2020 Oct 22.
12. Morshed MG. Current trend on syphilis diagnosis: issues and challenges. *Adv Exp Med Biol*. 2014;808:51-64.
13. Kübra Evren 1, Rukiye Berkem 1, Mihriban Yücel. Evaluation of the Diagnostic Algorithms for Serodiagnosis of Syphilis *Jpn J Infect Dis*. 2022 Jan 24;75(1):70-75. doi: 10.7883/yoken.JJID.2021.164. Epub 2021 Jun 30.
14. Satyaputra F, Hendry S, Braddick M, Sivabalan P, Norton R. The Laboratory Diagnosis of Syphilis *J Clin Microbiol*. 2021 Sep 20;59(10):e0010021. doi: 10.1128/JCM.00100-21. Epub 2021 May 12.



Capítulo 12

Tuberculosis pulmonar: ¿lo estamos haciendo bien?

Juan Guillermo Gamboa Arroyave

Médico general e internista de la Universidad de Antioquia
Jefe del Departamento de Especialidades médicas y Medicina interna
del Hospital Pablo Tobón Uribe.

Guía para el aprendizaje

¿Qué debe repasar antes de leer este capítulo?

- Antes de leer este capítulo sería ideal conocer las bases fisiopatológicas de la infección por *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*), los elementos clínicos generales de la enfermedad y los conceptos fundamentales del diagnóstico y el tratamiento de la tuberculosis pulmonar. Los objetivos de este capítulo serán:
- Reconocer las oportunidades que tenemos como sistema y como clínicos para mejorar el manejo de la tuberculosis pulmonar.

Viñeta clínica

Hombre de 44 años con diagnóstico de VIH hace un año y desde ese momento en terapia antirretroviral con buena adherencia, aunque sin seguimiento frecuente en el programa. Consultó por tres meses de tos productiva con esputo purulento, fiebre subjetiva intermitente, diaforesis nocturna y pérdida de 5 Kg. En el hospital regional le diagnosticaron infección por *Mtb* luego de tres baciloscopias positivas, le iniciaron tratamiento antiTB y fue dado de alta. Remitieron los cultivos al laboratorio departamental pero no tomaron pruebas de biología molecular. A los tres meses, ya en segunda fase de tratamiento, el paciente persistía con tos productiva y no había ganado peso, las baciloscopias aún estaban positivas y en la radiografía tenía una cavitación.

La tuberculosis como un problema de salud pública. ¿Lo estamos haciendo bien?

La infección por *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*) sigue siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, con un marcado predominio en los países en vía de desarrollo, y ello da cuenta de la relación directa que tiene la infección con la pobreza. Lo anterior, enmarca una conclusión directa: se requieren recursos económicos, disminución de la pobreza y un aparato estatal fortalecido para lograr impactar en la incidencia y mortalidad de la infección por *Mtb*.

No se han cumplido las metas de reducción del impacto

de tuberculosis propuestas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el año 2020. El objetivo era reducir la incidencia en un 20 % (solo se logró 11 %), la mortalidad en un 35 % (solo se logró una reducción del 9,2 %), tener cero casos de tuberculosis con impacto catastrófico (solo se logró reducción del 47 %), ofrecer tratamiento de tuberculosis a 40 millones de personas y de tuberculosis resistente a 1,5 millones, y solo se logró ofrecer tratamiento al 41 % y 32 % de la meta, respectivamente. La propuesta de inversión para lograr acceso universal a la prevención, diagnóstico y tratamiento para el año 2022 es de \$13 billones de dólares anuales y para el 2020 tan solo se logró una inversión de 5,3 billones. En investigación ni siquiera se alcanzó la meta de 2 billones anuales (solo se logró la mitad) (1).

Luego de un incremento significativo en el reporte de casos nuevos de infección por *Mtb* entre 2017 y 2019, con el inicio de la pandemia por COVID-19, hubo una reducción del reporte del 18 % a nivel mundial (de 7,1 millones a 5,8 millones), con caídas más significativas en los países del sudeste asiático y el pacífico oeste. En Colombia reportan una reducción del 12,4 % en la incidencia de tuberculosis de 2019 a 2020, y aunque podría interpretarse como un logro de los programas, por lo menos así lo interpretó el Ministerio de salud, lo más probable es que sea consecuencia del fenómeno mencionado de reducción en el reporte. La pandemia hizo que, por primera vez desde el año 2005, hubiese un incremento en las muertes por tuberculosis (aumento de 5,6 %) (2).

En Colombia para el año 2020 se reportó una tasa de infección de 37/100.000 habitantes y en la población que vive con VIH de 5,2/100.000 habitantes; y una mortalidad de 2,1 y 1,8 por 100.000 habitantes, para pacientes sin VIH y con VIH, respectivamente. En Antioquia en el año 2020 se reportaron 2.507 casos (37,5/100.000), en 2019 fueron 2.928 (44,7/100.000) y en 2018 fueron 2.635 (41/100.000). Lo anterior evidencia el mismo fenómeno de reducción en la incidencia derivada muy probablemente de la disminución en el diagnóstico por la pandemia de COVID-19.

Conclusión: Claramente no lo estamos haciendo bien.

Diagnóstico de infección pulmonar por *M. tuberculosis* ¿Lo estamos haciendo bien?

Los pilares fundamentales para el diagnóstico de la infección

Tuberculosis pulmonar ¿lo estamos haciendo bien?

por *Mtb* siguen siendo los mismos: epidemiológico, clínico, radiológico y microbiológico. En Colombia, con ocasión de la descentralización de las políticas públicas, la pobre detección de casos por contacto y la inconsistencia en la contextualización epidemiológica, las limitantes para el diagnóstico de infección por *Mtb* son problemáticas. La definición de paciente sintomático respiratorio no ha cambiado, pero con la llegada de la pandemia, la solicitud de baciloscopias se cambió por la indicación de aislamiento y solicitud de PCR para SARS-COV-2. No hay elementos en las manifestaciones clínicas que hayan cambiado, ni tampoco datos que permitan concluir que estemos haciendo un mal ejercicio desde el punto de vista clínico y radiológico.

El gran reto se presenta entonces en el diagnóstico microbiológico, desde el acceso al laboratorio, la disponibilidad de nuevas técnicas, la indicación y la interpretación de los resultados. En los últimos años se han venido depurando nuevos enfoques para el diagnóstico de la infección por *Mtb*, como por ejemplo el uso de *Xpert* y Lipoarabinomano (LAM) en orina para el diagnóstico de tuberculosis diseminada en pacientes con SIDA. El uso de LAM en pacientes con VIH y sospecha de tuberculosis diseminada ha demostrado aumentar la probabilidad de confirmación diagnóstica, y sobre todo ha logrado demostrar impacto en mortalidad. En los pacientes en que el LAM o la PCR en orina sean positivos se deberá iniciar tratamiento antituberculoso. Un resultado negativo no descarta infección por *Mtb* (3,4).

Intentaremos dar respuesta a tres interrogantes adicionales para reflexionar sobre el ejercicio diagnóstico:

¿Estamos realizando de manera adecuada las baciloscopias?

Desde hace más de 10 años, la OMS recomendó la realización de baciloscopias con luz LED (tinción con auramina-rodamina), con el objetivo de aumentar el rendimiento diagnóstico. Con esta técnica se aumenta la sensibilidad en un 10 % y hay reportes de sensibilidad hasta del 83,1 %, además de acortar el tiempo de visualización de 15 a 3 minutos. Las desventajas son un mayor costo y la necesidad permanente de luz.

Existen otros ajustes en el procesamiento como la centrifugación, con lo que se puede lograr aumento en la sensibilidad de 18 % (11 - 29 %), como se demostró en la revisión sistemática publicada por *Steingart* en 2006;

en algunos estudios se ha reportado un aumento en la sensibilidad hasta del 40 % (5).

En la mayoría de los centros hospitalarios y laboratorios se sigue insistiendo en la recolección de una baciloscopia diaria durante tres días, y con ello se limita la consulta del paciente y se prolongan los períodos de aislamiento en los hospitales. Existe evidencia robusta para recomendar que se tomen las baciloscopias con una frecuencia hasta de 8 horas, siempre y cuando se incluya por lo menos una muestra a primera hora de la mañana y se garantice que no haya contaminación con alimentos ni pasta dental.

La meta es que busquemos infección por *Mtb* por lo menos en el 2,5 % de los pacientes que atendamos, y esto dista de la mayoría de los reportes en centro hospitalarios.

Conclusión: Se podría mejorar la técnica de baciloscopia y con ello optimizar el rendimiento diagnóstico y la detección de casos en la comunidad.

¿Realizar esputo inducido o fibrobroncoscopia?

En general, el rendimiento diagnóstico de las muestras tomadas por inducción de esputo son similares a los especímenes obtenidos mediante lavado broncoalveolar y el esputo inducido es seguro y menos costoso (6–8). Se recomienda la toma de muestra en habitaciones que cuenten con sistema de presión negativa, pero podrían implementarse en habitaciones aireadas y con retardo en el ingreso del personal de salud. En promedio, el costo de un lavado broncoalveolar está alrededor de \$2.500.000, mientras que la inducción de esputo tendría un costo inferior a los \$20.000.

El lavado broncoalveolar debería reservarse para los casos en los que no se logre obtener una muestra exitosa por expectoración o inducción de esputo, en estudios de esputo negativos en escenarios en los que la sospecha de infección por *Mtb* es alta o se piense en TB resistente, y cuando se considere un diagnóstico alternativo para el que la broncoscopia sea requerida (ej: neoplasia, necesidad de biopsia transbronquial).

Conclusión: no lo estamos haciendo bien. Existen muchas remisiones a niveles de alta complejidad y sobreuso de la fibrobroncoscopia con un aumento significativo de los costos

y el tiempo de hospitalización.

¿Estamos realizando las pruebas de biología molecular necesarias?

Las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT, por las siglas de su nombre en inglés: *nucleic acid amplification tests*), han revolucionado el diagnóstico de la infección por *Mtb*. Permiten acortar el tiempo del diagnóstico (de 8 semanas a 2 horas), identificar de manera mucho más rápida la especie, e incluso conocer las mutaciones genéticas que condicionan resistencia al tratamiento antituberculoso. La mayoría consisten en la detección de secuencias de ADN a través de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (PCR, por sus siglas en inglés). La NAAT con más estudios y mayor evidencia para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar es el *Xpert / Xpert ultra*. En Colombia, desde el año 2015 se reconoce el diagnóstico por biología molecular dentro de los casos definitivos de tuberculosis, pero todavía estamos lejos de la implementación del uso generalizado de las pruebas moleculares.

Una revisión sistemática identificó 18 estudios que incluían 10.224 pacientes. 15 de estos estudios eran de tuberculosis pulmonar y el metaanálisis mostró una sensibilidad de 90,4 % (intervalo de confianza de 95 % [IC95 %]: 89,2 - 91,4) y una especificidad de 98,4 % (IC 95 %: 98,0 - 98,7). La sensibilidad para esputo con baciloscopia negativa y positiva fueron 75 % y 98,7 %, respectivamente. Una evaluación multicéntrica realizada en Sudáfrica, Uganda, Perú, India y Filipinas estableció el diagnóstico con una mediana de cero días, comparada con un día para baciloscopia, dieciséis para cultivo líquido, y veinte para cultivo sólido. En pacientes con baciloscopia negativa se redujo el tiempo de inicio de tratamiento de 56 días a 5 días, y se redujeron las tasas de tuberculosis con baciloscopia negativa y cultivo positivo no tratadas, del 39,3 % al 14,7 % (9).

El rendimiento diagnóstico en tuberculosis extrapulmonar al parecer es menor, pero la heterogeneidad de los estudios hace difícil la interpretación de los resultados de las revisiones sistemáticas. La especificidad no cambia, se acerca al 100 % en todos los estudios.

Recientemente se publicó una experiencia del éxito de una estrategia de diagnóstico multicomponente que incluía: PCR en el lugar de la toma de la muestra, flujogramas de

diagnóstico clínico y procesos de realimentación. En una población de estudio en Uganda, con más de 10.000 pacientes, se demostró que con esta estrategia se lograba mayor proporción de pacientes con diagnóstico e inicio de tratamiento el mismo día de la prueba, y este desenlace se lograba cuando se hacía el análisis durante los primeros 14 días (10). Sin embargo, en nuestro medio el acceso a la biología molecular es muy pobre y se limita a las grandes ciudades y centros hospitalarios de alta complejidad.

En Colombia en el año 2020 se detectaron 173.641 sintomáticos respiratorios, 20,9 % menos que en 2019 (219.575), probablemente por la pandemia. Se examinó al 83 % (144.391). De los pacientes con diagnóstico de tuberculosis en el 2020, solo se les realizó prueba molecular a 2309 pacientes (18,1 %). Lo anterior contrasta con la recomendación de la OMS y de la resolución Resolución 227 de 2020 por la cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis en Colombia, en la que se debería intentar tener diagnóstico por biología molecular para tener una identificación temprana de la *Mycobacteria* y conocer, por lo menos, el estado de resistencia genómica a rifampicina (11).

Diagnóstico de tuberculosis latente. ¿Lo estamos haciendo bien?

La población priorizada para búsqueda activa de infección por *Mtb* en Colombia incluye: personas que viven con VIH, niños menores de 5 años en contacto con personas diagnosticada con tuberculosis, personas con enfermedades autoinmunes que vayan a someterse a tratamiento con biológicos, pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis, personas que vayan a ser sometidas a trasplante, pacientes con silicosis y trabajadores de la salud.

Según los datos informados en los reportes de la OMS, el porcentaje de niños menores de 5 años que fueron contacto de pacientes confirmados con TB y recibieron tratamiento preventivo fue solo del 38 %. Asimismo, según la base de datos de la cuenta de alto costo la tamización en pacientes con VIH para tuberculosis latente en el año 2020 solo se realizó en el 73 %, en pacientes con artritis reumatoide (como ejemplo de población con enfermedades autoinmunes), solo se realizó tuberculina al 16 % de la población, y en pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis no hay información suficiente.

Tuberculosis pulmonar ¿lo estamos haciendo bien?

Conclusión. No lo estamos haciendo bien.

Tratamiento de la tuberculosis. ¿Lo estamos haciendo bien?

En Colombia, el éxito del tratamiento (casos curados y tratamientos terminados) entre el total de casos nuevos y recaídas registrados en 2014 fue de 71 %, y entre los casos con baciloscopia positiva de 78,2 %. Para el año 2018 se reportó un porcentaje de éxito del 74,1 % y para el 2019 del 75 %. Aún estamos lejos de la meta del 85 % propuesta por la OMS y del 90 % propuesta por el Ministerio. Existen múltiples causales para no alcanzar la meta: 12,5 % de fallecidos, 9 % de pérdidas en el seguimiento, 2,6 % de casos sin evaluar y 1 % de fracasos.

Una de las razones que se ha reconocido como provocadora del abandono del tratamiento es su duración, y por esa razón se han realizado varios estudios que buscan acortar ese tiempo.

Si bien existen ensayos clínicos que demuestran que el uso de moxifloxacina como alternativa a etambutol y cambio de rifampicina por rifapentina podrían acortar el tratamiento a cuatro meses, el peso de la evidencia no es fuerte y por esa razón la recomendación de la OMS y del Ministerio es continuar con la terapia actual. Se han encontrado mayores tasas de recaída a 18 meses (12). También se ha evaluado la efectividad del tratamiento cuando se compara terapia continua con intermitente (dos o tres veces por semana). Tanto para la fase intensiva como para la de mantenimiento, la terapia continua se asoció a menos frecuencia de recaídas y fallos terapéuticos. Sin embargo, en situaciones excepcionales podría considerarse el tratamiento tres veces por semana para la fase de mantenimiento con el objetivo de permitir la completitud del esquema (13).

Conclusión: Con el seguimiento a guías y esquemas de tratamiento lo estamos haciendo bien, sin embargo, estamos aún lejos de lograr el cubrimiento en el tratamiento que tenemos como meta por el Ministerio y la OMS.

¿Está indicado el tratamiento empírico para infección por *Mtb*?

En la medida en que van mejorando las técnicas de diagnóstico imagenológico y microbiológico (incluidas las pruebas moleculares), la probabilidad de demostrar la infección por *Mtb*

es mayor. Sin embargo, la diversidad en las manifestaciones clínicas y las dificultades para el diagnóstico se mantienen. La mayoría de los autores de libros de texto, artículos de revisión y revisiones sistemáticas concuerdan en considerar el tratamiento empírico en pacientes con alta probabilidad clínica en ausencia de confirmación microbiológica, sobre todo, cuando la condición clínica del paciente es crítica.

En Estados Unidos en 2019, 20,5 % de los casos de tuberculosis fueron cultivo negativo, y ello demuestra la importancia que tiene el contexto clínico, la biología molecular y el seguimiento estrecho para evaluar la respuesta terapéutica (14).

Si bien la invitación es a realizar un esfuerzo diagnóstico robusto, no debemos desconocer que Colombia tiene una alta tasa de casos de tuberculosis, el cuarto país en la región, y, por ende, en pacientes seleccionados, el tratamiento antituberculoso empírico debe considerarse.

Tuberculosis resistente

El Ministerio de Salud y Protección Social adoptó las recomendaciones de la OMS para el tratamiento de tuberculosis resistente, y definió como directriz que los casos deben conocerse por un comité de expertos: CERCET (comités regionales de evaluación de casos especiales de tuberculosis). Los grandes cambios son: la pérdida del protagonismo de los medicamentos inyectables y que pasamos de cinco grupos de medicamentos a tres: **Grupo A:** quinolonas (levofloxacina o moxifloxacina), bedaquilina y linezolid; **Grupo B:** clofazimina y cicloserina o terizidona; y **Grupo C:** etambutol, delamanid, pirazinamida, imipenem o meropenem, etionamida o protionamida, amikacina (o estreptomina, ya no se incluye kanamicina ni capreomicina) y ácido p-aminosalicílico (PAS).

La recomendación actual es que los esquemas sean 100 % orales, y en ellos bedaquilina solo se debe usar por 6 meses. La duración del tratamiento para tuberculosis multirresistente (MDR) será de 18 a 20 meses, pero podría prolongarse según la negativización del cultivo o la respuesta clínica. Basados en la nueva clasificación, la estructura de los nuevos esquemas debe contener al menos cuatro medicamentos, con prioridad de los tres de la clase A. Si solo pueden ser utilizados 1 o 2 medicamentos, se deben incluir dos de la clase B y, finalmente, si no logran completarse al menos cuatro con la clase A y B, deberán agregarse moléculas de la clase C para optimizar el esquema (15).

Un tratamiento acortado, en un régimen de 9 a 12 meses de duración (incluida bedaquilina por 6 meses), podría considerarse en pacientes con tuberculosis MDR que no hayan sido expuestos a tratamiento con medicamentos de segunda línea por más de un mes, y en quienes se haya descartado resistencia a fluoroquinolonas.

Conclusión: En tuberculosis resistente lo estamos haciendo bien porque se adoptaron las recomendaciones de la OMS, tenemos disponibilidad de medicamentos orales que mejorarán la adherencia y se centralizó el manejo de este grupo de pacientes que tienen una alta complejidad.

Viñeta clínica (desenlace)

En el programa de VIH no le habían realizado tuberculina y es posible que se hubiese podido evitar la enfermedad actual con el adecuado manejo de la tuberculosis latente. Se demostró tuberculosis resistente a isoniazida y rifampicina, y ello explicó la pobre respuesta al tratamiento. Si se hubiese realizado una prueba molecular con detección de resistencia genotípica (Ej: *Xpert* que demuestra resistencia por mutación en *RpoB*), probablemente se hubiese iniciado el tratamiento para tuberculosis MDR desde el comienzo.

Bibliografía

1. TB profile [Internet]. [cited 2022 Mar 27]. Available from: https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb_profiles/?inputs_entity_type=%22country%22&lan=%22ES%22&iso2=%22CO%22
2. Global Tuberculosis Programme. Global Tuberculosis report 2021. 57AD.
3. Peter JG, Zijenah LS, Chanda D, Clowes P, Lesosky M, Gina P, et al. Effect on mortality of point-of-care, urine-based lipoarabinomannan testing to guide tuberculosis treatment initiation in HIV-positive hospital inpatients: a pragmatic, parallel-group, multicountry, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2016 Mar 19 [cited 2022 Mar 27];387(10024):1187–97.
4. Cresswell F V., Ellis J, Kagimu E, Bangdiwala AS, Okirwoth M, Mugumya G, et al. Standardized Urine-Based Tuberculosis (TB) Screening with TB-Lipoarabinomannan and Xpert MTB/RIF ultra in ugandan adults with advanced human immunodeficiency virus disease and suspected meningitis. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(4):1–8.
5. Steingart KR, Ng V, Henry M, Hopewell PC, Ramsay A, Cunningham J, et al. Sputum processing methods to improve the sensitivity of smear microscopy for tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2006 Oct [cited 2022 Mar 27];6(10):664–74.
6. McWilliams T, Wells AU, Harrison AC, Lindstrom S, Cameron RJ, Foskin E. Induced sputum and bronchoscopy in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Thorax* [Internet]. 2002 Dec 1 [cited 2022 Mar 27];57(12):1010–4.
7. Havel C, Arrich J, Losert H, Gamper G, Müllner M, Herkner H. Vasopressors for hypotensive shock. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(5).
8. Conde MB, Soares SLM, Mello FCQ, Rezende VM, Almeida LL, Reingold AL, et al. Comparison of sputum induction with fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of tuberculosis: experience at an acquired immune deficiency syndrome reference center in Rio de Janeiro, Brazil. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2000 [cited 2022 Mar 27];162(6):2238–40.
9. Chang K, Lu W, Wang J, Zhang K, Jia S, Li F, et al. Rapid and effective diagnosis of tuberculosis and rifampicin resistance with Xpert MTB/RIF assay: A meta-analysis. *J Infect* [Internet]. 2012;64(6):580–8.
10. Cattamanchi A, Reza TF, Nalugwa T, Adams K, Nantale M, Oyuku D, et al. Multicomponent Strategy with Decentralized Molecular Testing for Tuberculosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 Dec 23 [cited 2022 Mar 27];385(26):2441–50.
11. Programa nacional de prevención y control de la tuberculosis. Informe de evento tuberculosis año 2021. [Internet]. [cited 2022 Mar 27]. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ET/comportamiento-tuberculosis-2020.pdf>
12. 2017 WHO. Treatment of tuberculosis Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care. World Health Organ. 2017.

Tuberculosis pulmonar ¿lo estamos haciendo bien?

13. Johnston JC, Campbell JR, Menzies D. Effect of Intermittency on Treatment Outcomes in Pulmonary Tuberculosis: An Updated Systematic Review and Metaanalysis. Clin Infect Dis [Internet]. 2017 May 1 [cited 2022 Mar 23];64(9):1211–20.

14. Table 7 | Reported TB in the US 2019 | Data & Statistics | TB | CDC [Internet]. [cited 2022 Mar 27]. Available from: <https://www.cdc.gov/tb/statistics/reports/2019/table7.htm>

15. Guía colombiana de tuberculosis. [Internet]. [cited 2022 Mar 27]. Available from: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resolución_No.227_de_2020.pdf



Capítulo 13

¿Qué hay de nuevo en Sepsis?

Fabián Alberto Jaimes Barragán

Profesor Titular del Departamento de Medicina Interna
Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

Guía para el aprendizaje:

¿Qué debe repasar antes de leer este capítulo?

- Definiciones actuales de sepsis: *Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016 Feb 23;315(8):801-10. doi: 10.1001/jama.2016.0287. PMID: 26903338.*
- Tratamiento básico inicial: *Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Executive Summary: Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for the Management of Sepsis and Septic Shock 2021. Crit Care Med. 2021 Nov 1;49(11):1974-1982. doi: 10.1097/CCM.0000000000005357. PMID: 34643578.*

Los objetivos de este capítulo serán:

- Reconocer a los pacientes con sospecha de infección aguda de mayor gravedad o en riesgo de deterioro clínico.
- Realizar el tratamiento de reanimación básica inicial de las primeras horas de atención.

Viñeta clínica

Un hombre de 54 años consulta al servicio de urgencias por 4 días de malestar general, fiebre no cuantificada, tos con expectoración clara y dificultad respiratoria. Todos estos síntomas han aumentado en intensidad hasta obligarlo a consultar. Tiene antecedentes de hipertensión arterial desde hace 5 años en tratamiento con metoprolol 50 mg dos veces al día (BID), consumo ocasional de alcohol y fumador de menos de un paquete de cigarrillos a la semana. Se nota incómodo y un poco agitado. FC: 100 lpm, FR: 24 rpm, PA: 110/70 mmHg, T: 37 °C, SaO₂: 92 % (aire ambiente). Mucosas semisecas. No hay uso de músculos accesorios de la respiración en el cuello, pero hay retracciones intercostales. Roncus y estertores gruesos en la base derecha con broncofonía. Extremidades un poco frías con llenado capilar de 3 segundos y el resto del examen normal.

Introducción

La mayoría de las infecciones agudas, de cualquier etiología,

tienen un curso clínico y pronóstico relativamente favorables en cuanto a que pueden ser tratadas de manera ambulatoria, sin mayores complicaciones y con tratamientos sencillos por vía oral. Algunas de estas infecciones, por diversos factores relacionados con el hospedero, su ambiente y el mismo agente infeccioso, se comportan de manera diferente en términos de su gravedad, la necesidad de tratamiento hospitalario que puede ser prolongado y complejo, y en algunos casos con un desenlace fatal. Aquellas enfermedades infecciosas agudas que amenazan la vida del paciente y que necesitan, por tanto, un tratamiento hospitalario específico y una vigilancia más acuciosa, se han denominado sepsis. Si bien cualquier infección aguda por virus, hongos, protozoos o bacterias puede tener un comportamiento como el descrito anteriormente, el rótulo de la sepsis se ha reservado en el argot biomédico principalmente para las infecciones producidas por bacterias, dados ciertos aspectos comunes en su fisiopatología y respuesta inmunológica, así como en la aproximación terapéutica inicial concentrada en la reanimación hemodinámica y el uso de antibióticos. Así mismo, aunque este tipo de infecciones pueden adquirirse en la comunidad o en los mismos ambientes hospitalarios, la principal problemática desde una perspectiva de salud pública se deriva de las primeras, que son probablemente más del 70 % de los casos de sepsis en el mundo y necesitan no solo del reconocimiento de los mismos pacientes, sino de una atención oportuna y adecuada en los servicios de urgencias. En este artículo se presentarán algunas recomendaciones básicas para identificar estos pacientes en la consulta de urgencias o ambulatoria, así como las medidas de atención iniciales apropiadas para optimizar al máximo la evolución y el pronóstico hospitalario.

¿Este paciente tiene sepsis?

La sepsis se ha definido históricamente de diversas formas, desde los simples cambios en los signos vitales y pruebas de laboratorio que sugieren una “anormalidad” general del cuerpo humano, una “respuesta inflamatoria sistémica”, hasta los recientes desarrollos un poco más complejos que requieren la identificación y cuantificación de la disfunción de órganos inducida por la infección. Ante la carencia de una verdadera prueba de referencia (*gold standard* del diagnóstico), los cambios en la definición han reflejado diversas necesidades o consideraciones en la práctica médica que intentan involucrar tanto el proceso fisiopatológico subyacente, como la definición operativa de una situación clínica que indica un tratamiento

diferencial. La definición de consenso más reciente (*The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)*) trata de acomodar estas dos necesidades: “la sepsis se define como una disfunción de órganos que amenaza la vida y que es causada por una respuesta desregulada a la infección. Esta nueva definición enfatiza la primacía de la respuesta no homeostática a la infección, la potencial letalidad en exceso considerable con respecto a una simple infección, y la necesidad de una identificación urgente”.

El problema más apremiante de la anterior definición para la práctica clínica real parece ser identificar la “respuesta

desregulada a la infección”, para lo cual solamente puede haber soluciones parciales en términos de estudios microbiológicos que permitan identificar un germen causal. De la respuesta desregulada, en cambio, no hay señales inequívocas ni en el ámbito de las ciencias básicas, ni mucho menos en la evaluación al pie del paciente. Con respecto a la disfunción de órganos, el enfoque es un poco más sencillo porque se cuenta con múltiples hallazgos clínicos y de laboratorio que se han sistematizado en el puntaje SOFA (***Sequential Organ Failure Assessment – Tabla 1***). El consenso recomendó que un aumento de dos o más puntos en el SOFA, debido a una infección, se puede considerar una disfunción de órganos y consecuentemente con su etiología, una sepsis.

Sistema\Puntaje	0	1	2	3	4
Cardiovascular	PAM ≥ 70	PAM < 70	Dopamina < 5 o Dobuta*	Dopamina 5-15 o epinefrina/norepi $\leq 0,1^*$	Dopamina > 15 o epinefrina/norepi $> 0,1^*$
Respiratorio (PaFi)	≥ 400	< 400	< 300	< 200	< 100
SNC (Escala de coma de Glasgow)	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Renal (Creatinina) [°]	$< 1,2$	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9	> 5
Hígado (Bilirrubina) [°]	$< 1,2$	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	> 12
Coagulación (plaquetas)”	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20

Tabla 1. Puntaje SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*). Un incremento de dos o más puntos, con respecto a valores previos, representa una disfunción aguda de órganos. PAM: Presión Arterial Media; PaFi: Índice de Presión arterial de oxígeno/ Fracción inspirada de oxígeno; SNC: Sistema Nervioso Central; *: dosis en microgramos por kilo por minuto °: en miligramos por decilitro (mg/dL); “: x 1,000 células por microlitro. Fuente: modificado de JAMA. 2016 Feb 23;315(8):801-10.

Además de la limitación evidente para el uso de este puntaje en la identificación o clasificación de pacientes en urgencias; estructuralmente carece de una definición apropiada para la disfunción cardiovascular. A diferencia de los otros dominios, el cardiovascular a partir de dos puntos no mide la disfunción en sí misma sino la intervención que se hace para tratar de controlarla, es decir, el uso de medicamentos vasopresores o vasoactivos. Esta limitación, además, ha hecho esta definición de disfunción cardiovascular obsoleta, porque actualmente el medicamento vasopresor de primera elección no es la

dopamina sino la norepinefrina, y la dobutamina se reserva para casos muy selectos y usualmente dentro de la atención en unidades de cuidado crítico (UCI). Con base en estas y otras consideraciones, el consenso recomendó una nueva medida clínica para identificar a los pacientes con sospecha de infección en riesgo de muerte o con necesidad de atención en UCI: el qSOFA (*Quick SOFA*). Con base en esta propuesta de “cribado”, tener dos o más de las siguientes alteraciones indicaría la necesidad de confirmar la disfunción de órganos, iniciar o escalar una terapia apropiada o considerar el manejo

¿Qué hay de nuevo en Sepsis?

en cuidado intensivo: frecuencia respiratoria mayor de 22 respiraciones por minuto, presión sistólica menor o igual a 100 mmHg o alteración aguda del estado mental.

Lamentablemente esta herramienta, a pesar de ser sencilla y práctica, no ha cumplido los propósitos propuestos y varias investigaciones nacionales e internacionales han mostrado que carece de la sensibilidad o la especificidad necesarias para mejorar la toma de decisiones. Por otra parte, a pesar de que múltiples estudios parecen confirmar que la respuesta sistémica y el pronóstico de la sepsis están fuertemente influenciados por el foco infeccioso, con mayor gravedad en las infecciones respiratorias y mejor pronóstico en las infecciones del tracto urinario, ninguna de las propuestas para la identificación y clasificación de riesgo de estos pacientes ha tenido en cuenta las potenciales diferencias de acuerdo con el foco primario de la infección. Nuestras investigaciones sugieren no solamente el efecto independiente en el pronóstico

de la fuente primaria infección, sino también la posibilidad y la necesidad de utilizar diferentes variables clínicas, en vez de una única combinación, como instrumentos para la detección de aquellos pacientes con mayor riesgo de deterioro (**Tabla 2**). Por supuesto que aquellas situaciones que requieren atención inmediata como el choque (presión sistólica menor de 90 mmHg) o la insuficiencia respiratoria (frecuencia respiratoria >30 respiraciones por minuto con retracciones y uso de músculos respiratorios), no dan espera ni requieren ninguna aproximación especial para su detección, independientemente de la fuente de la infección. Sin embargo, en la mayoría de las situaciones hay un motivo de consulta relacionado con el sitio de la infección (síntomas urinarios, respiratorios, intrabdominales, de piel y tejido blandos, entre otros) y diversos hallazgos del examen físico o pruebas sencillas de laboratorio que pueden señalar la necesidad de UCI o el riesgo de muerte hospitalaria.

Hallazgo\Fuente de infección	ITU°	NAC”	Intraabdominal	Sin foco identificado	OtrosI
Frecuencia cardíaca >120	-	1,6 (1 - 2,5)	-	-	-
Frecuencia respiratoria >22	3 (1,8 - 5)	1,9 (1,3 - 2,8)	-	-	3,4 (1,7 - 6,5)
Presión sistólica <100 mmHg	3 (2 - 4,4)	-	-	2,6 (1,4 - 4,8)	-
Glasgow <15	-	-	9,6 (1,2 - 80)	4,5 (1,7 - 11,4)	3 (1,6 - 5,8)
Lactato >2 mmol/L	1,6 (1,1 - 2,4)	-	3,1 (1,6 - 6)	2 (1,1 - 3,9)	
T <38 °C		2,1 (1,4 - 3)	-	-	2,9 (1,6 - 5,1)

Tabla 2. Variables independientemente asociadas con la necesidad de UCI o la mortalidad hospitalaria, de acuerdo con la fuente de la infección. *Resultados presentados como riesgo relativo indirecto (*odds ratio*) con su respectivo intervalo de confianza del 95 %. ° ITU: infección del tracto urinario; ” NAC: neumonía adquirida en la comunidad; I Otros: tejidos blandos y hueso, asociadas a catéter, meningitis, sitio quirúrgico.

Fuente: modificado de *Emerg Med J. 2022 Feb 24;emermed-2021-211910. doi: 10.1136/emermed-2021-211910. Epub ahead of print. PMID: 35210267.*

En resumen, diversos síntomas, signos y datos de la historia clínica permiten sospechar en un paciente en el servicio de urgencias, en la mayoría de los casos, una fuente primaria de infección como motivo de consulta. Dicha infección urinaria, respiratoria, intraabdominal o cualquier otra, a su vez, tiene hallazgos particulares y específicos del examen físico o el resultado del lactato sérico que sugieren un peor pronóstico. En un porcentaje alrededor del 10 al 15 % de los casos, a pesar de la sospecha de infección, su foco primario no será evidente, pero la alteración del estado mental y el descenso de la presión sistólica, así como el aumento de lactato, son fuertes indicadores de la necesidad de vigilancia y atención especializadas. El paso siguiente a cualquiera de los anteriores escenarios es la solicitud de las pruebas que permitan confirmar y cuantificar la disfunción de órganos (gases arteriales, pruebas de función renal, pruebas de coagulación con recuento de plaquetas y pruebas de función hepática), así como el inicio de las medidas de reanimación adecuadas en el orden cardiovascular, respiratorio y de control de infección.

Una vez identificado el paciente que necesita atención inmediata ¿cuáles son las medidas e intervenciones que se deben implementar en esas primeras horas?

La razón de ser de la identificación oportuna del paciente en riesgo de desenlaces adversos es precisamente poder instaurar el tratamiento que logre el máximo control de la condición. Las primeras 24 horas son de la mayor importancia y las primeras seis concentran la mayoría de las intervenciones urgentes que denominamos “reanimación”.

Los órganos y sistemas que ameritan la evaluación y vigilancia más estrechas, por su potencial letalidad temprana, son el cardiovascular y el respiratorio. Adicionalmente, el control y la eliminación de la infección deben darse de manera simultánea con todo el anterior proceso de soporte. La manifestación clínica de la disfunción cardiovascular en la sepsis es la insuficiencia circulatoria, que en su expresión más florida es el choque séptico; mientras la disfunción respiratoria más grave puede llevar a la necesidad de soporte de oxígeno de alto flujo en incluso ventilación mecánica invasiva.

Disfunción cardiovascular: evaluación y manejo

La disfunción cardiovascular en la sepsis es un complejo e interesante proceso que refleja diversos grados y combinaciones de al menos tres factores: una disfunción cardíaca directa que parece incluir mecanismos agudos y reversibles tanto de disfunción sistólica como diastólica; una deficiencia absoluta y relativa de volumen circulatorio efectivo por deshidratación, aumento de terceros espacios y aumento en las demandas corporales; y finalmente una vasodilatación sistémica de predominio arterial, causada por diversos mediadores liberados en la sepsis y que afectan directamente la microcirculación y el endotelio. El predominio y el impacto de cada uno de los anteriores componentes, así como su secuencia temporal, dependen de muchos factores como el estado cardiopulmonar de base, la edad, el tiempo de evolución de la infección o las mismas características del foco infeccioso y el tipo de germen, entre otros. La manifestación clínica típica, no obstante, es la hipotensión sostenida que lleva a la incapacidad para suplir todos los requerimientos energéticos y metabólicos del cuerpo humano. La presión arterial media (PAM) es el principal determinante de la presión de perfusión a los diferentes órganos y sistemas del organismo; los cuales, a su vez, tienen diferentes umbrales de tolerancia al descenso en su perfusión. Los valores de esos umbrales también pueden variar dentro de ciertos límites en los individuos, de acuerdo con factores como la edad, la enfermedad renal previa o el antecedente de hipertensión crónica. A pesar de las variaciones, un valor de PAM <60 mmHg es indudablemente insuficiente para lograr el flujo circulatorio adecuado en cualquier ser humano, y la prolongación de valores como estos puede llevar en horas a la muerte del paciente. Dadas las variaciones mencionadas, para algunas personas el umbral de tolerancia puede ser un poco mayor a 60 mmHg, aunque es extremadamente improbable encontrar insuficiencia circulatoria en pacientes con PAM superior a 68 - 70 mmHg.

En términos prácticos en un servicio de urgencias, la medición más exacta y directa de la presión arterial es la de la presión arterial sistólica (PAS). Una PAS de 100 mmHg o menos obliga a buscar otros signos de hipoperfusión como taquicardia, alteración del estado mental, retardo del llenado capilar, frialdad de extremidades y elevación del lactato en sangre, entre otros. Incluso en ausencia de signos claros de hipoperfusión, una PAS en esos rangos debería evaluarse

¿Qué hay de nuevo en Sepsis?

en términos de su respuesta o su potencial incremento a un bolo de cristaloides de 500 cc. En general, el enfoque inicial del paciente hipotenso siempre requiere la evaluación de la respuesta a bolos de 500 – 1.000 cc de líquidos cristaloides cada 30 a 60 minutos, y tal respuesta se determina al evaluar no solamente el aumento de la PAS a valores seguros y la mejoría en los signos de hipoperfusión como la taquicardia y el mal llenado capilar, si no la potencial aparición de signos de sobrecarga como crépitos pulmonares, distensión venosa yugular, aumento del trabajo respiratorio o de la hipoxemia. Hay numerosas investigaciones, concluidas y en marcha, que intentan determinar la manera más exacta de identificar no solo al paciente que realmente tiene un déficit de volumen, sino la verdadera calidad de su respuesta cardiocirculatoria al manejo con líquidos. Todas las opciones estudiadas requieren mediciones directas o indirectas del gasto o el índice cardiaco del paciente en respuesta a los líquidos, y dichas opciones no están validadas, estandarizadas, ni disponibles en la gran mayoría de servicios de urgencias. Del mismo modo, hay numerosos experimentos clínicos y revisiones sistemáticas en la literatura reciente que han buscado responder a la pregunta del tipo de cristaloides de elección entre soluciones balanceadas (lactato Ringer o soluciones multi-electrolíticas) y no balanceadas (solución salina normal). Aunque no existe aún una respuesta concluyente y se debe usar siempre los cristaloides disponibles en la institución, la evidencia parece favorecer discretamente el uso de solución de Hartman o lactato de Ringer en este tipo de pacientes.

El volumen y la frecuencia de los bolos dependerán fundamentalmente del valor de la PAS y su respuesta a los mismos, de la gravedad de las manifestaciones de hipoperfusión y de las características del paciente en términos de edad, reserva cardiopulmonar y enfermedad renal previa, entre otros. Luego de dos o tres bolos con poca o ninguna mejoría en PAS y en hipoperfusión, es necesario el inicio inmediato de un medicamento vasopresor de acción directa en el lecho vascular. Igualmente, ante la presencia de hipotensión e hipoperfusión marcadas, los bolos de líquidos pueden iniciarse de manera simultánea con la infusión del medicamento vasopresor. El medicamento de elección es la norepinefrina (NE), que debe iniciarse en infusión de 0,01 mcg/kg/min e ir titulando en incrementos de 0,02 mcg/kg/min cada 10-15 minutos hasta lograr una PAM >65 mmHg. Si esta meta no se logra con dosis de 0,25 a 0,5 mcg/kg/min, es preferible considerar la adición de otro medicamento vasopresor en vez de seguir aumentando la dosis de NE. La

necesidad de vasopresores conlleva también la necesidad de evaluar de manera más confiable la funcionalidad cardiaca y la PAM, usualmente de manera invasiva, así como la volemia efectiva en cuanto a requerimientos y respuesta real a los líquidos suministrados. Estas medidas requieren de una unidad de cuidados intensivos y de ciertos elementos de monitorización que generalmente no están disponibles en urgencias, o que no tienen suficiente experiencia de uso en dichos servicios. Por tanto, hipotensión e hipoperfusión son señales de la necesidad inminente de tratamiento en UCI y todos los esfuerzos deben dirigirse a lograr esa atención. Entre tanto, la necesidad inmediata de vasopresores en emergencias puede suplirse de manera transitoria en una infusión por una vena periférica de buen calibre y con una vigilancia cuidadosa. De igual forma, ante la carencia de NE en estas situaciones urgentes, es posible también iniciar en forma temporal infusiones por vena periférica de dopamina (5 - 10 mcg/kg/min) o epinefrina (0,05 - 2 mcg/kg/min).

Disfunción respiratoria: evaluación y manejo

La disfunción respiratoria en la sepsis puede estar presente por una afectación primaria en las mismas unidades anatómicas pulmonares de oxigenación, como ocurre en la ocupación alveolar de la neumonía; en el caso de otros focos infecciosos, también por la respuesta inflamatoria de la unidad alvéolo/capilar en el edema pulmonar no cardiogénico, conocido como ARDS (*Acute Respiratory Distress Syndrome*); o por una combinación de las dos anteriores, cuando coexisten la neumonía y el ARDS. En cualquier caso, el resultado final siempre es una disminución de la oxigenación corporal que puede llegar a requerir apoyo ventilatorio intensivo. Desde el punto de vista clínico, el primer elemento para considerar es la simple frecuencia respiratoria, que tiene una relación razonablemente lineal con el déficit de oxígeno: mayor frecuencia respiratoria \approx mayor trastorno de oxigenación. Una frecuencia respiratoria >22 - 24 respiraciones por minuto en un adulto sugiere fuertemente la presencia de hipoxia, y una frecuencia respiratoria mayor a 30 - 32 respiraciones por minuto usualmente es una señal de peligro que generalmente se acompaña de otros signos de incremento en el trabajo respiratorio. Este último aspecto es de la mayor importancia: los principales signos de gravedad en la afectación respiratoria como el uso de músculos respiratorios en cuello, las retracciones (supraesternales, supraclaviculares e intercostales) y la sudoración, son fácilmente detectables

en el examen físico. En conjunto, los anteriores hallazgos se pueden verificar con una oximetría de pulso que muestre una saturación de oxígeno menor a 92 % o; con mucha más exactitud, con unos gases arteriales que permitan calcular el índice de presión arterial de oxígeno (PaO₂) sobre la fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) (**Tabla 1**). Ante la carencia de una medición de oximetría en urgencias y con solamente una frecuencia respiratoria mayor a 22 respiraciones por minuto, sería razonable suministrar oxígeno por cánula nasal a dos litros por minuto. Con la oximetría de pulso a la mano es posible titular mayores aportes de oxígeno con cánula nasal, máscara Venturi o sistemas de re-inhalación o no re-inhalación para una meta de oxigenación de 92 % - 94 %. De nuevo, ante la evidencia clínica de insuficiencia respiratoria y el deterioro marcado de la PaFi (usualmente menor a 300), es necesario considerar el manejo especializado en UCI para métodos de entrega de oxígeno más intensivos como la cánula de alto flujo (HFNO) o la ventilación mecánica invasiva o no invasiva. Aún sin la disponibilidad de gases arteriales, una saturación de 90 % o menos o la presencia de taquipnea y los mencionados signos de insuficiencia respiratoria, son criterios suficientes para considerar la remisión a sitios con posibilidad de atención de alta complejidad.

La necesidad del control de infección

Todas las anteriores medidas deben acompañarse del control y erradicación del foco infeccioso, o se corre el riesgo de que esas intervenciones tengan una función de sostenimiento únicamente temporal. La identificación del foco infeccioso puede requerir exámenes adicionales como radiografía tórax, citoquímico de orina o de otros líquidos corporales, o incluso otros estudios de imagenología. De los estudios anteriores y del examen físico puede ser evidente la necesidad de una intervención quirúrgica para limpieza, drenaje de colecciones y desbridamiento de tejidos. Lo anterior, no obstante, no permite la verdadera identificación del microorganismo en el corto plazo, porque usualmente el tratamiento antibiótico debe iniciarse antes de los resultados de los cultivos. En la neumonía y en la infección del tracto urinario, las dos fuentes más comunes de sepsis, habitualmente no existe un foco infeccioso susceptible de drenaje, y la primera y única aproximación para el control de la infección es el inicio temprano de antibióticos. De todo lo anterior se desprende que la selección del antibiótico no puede seguir una pauta única, sino que debe reflejar la fuente de la infección, los microorganismos y la resistencia antibiótica que predominan

en el medio local, así como las características y antecedentes básicos de cada paciente. Las combinaciones de antibióticos como terapia inicial, en general, no son recomendables; pero los antibióticos de amplio espectro pueden ser necesarios, especialmente en aquellas situaciones con alta sospecha de infección grave sin foco claro identificado. Las dosis iniciales del antibiótico seleccionado siempre deben ser las más altas posibles por vía intravenosa, aunque sea necesario modificarlas posteriormente con base en los resultados de la función renal o hepática, o por otras pruebas de laboratorio. Igualmente, los resultados de los hemocultivos o de otros cultivos de fuentes microbiológicamente confiables, tomados antes de la primera dosis del antibiótico, deben ser una herramienta primordial para considerar la desescalada del tratamiento a uno más dirigido al germen causal, luego de 48 a 72 horas del inicio de la intervención.

Uno de los aspectos más controversiales e investigados en la literatura reciente, lamentablemente casi exclusivamente por medio de estudios no experimentales, es el tiempo apropiado para el inicio de los antibióticos. Históricamente, en una posición defendida por las sociedades americana (SCCM) y europea (ESICM) de cuidado intensivo, se ha afirmado que “cada hora cuenta” y se promulga con fuerza iniciar los antibióticos dentro de las primeras 1 a 3 horas de atención del paciente. Por el contrario, con base en las dificultades en el diagnóstico temprano y el riesgo derivado del uso innecesario de antibióticos, las sociedades de emergencias (ACEP) y enfermedades infecciosas (IDSA) han sido más cautelosas en establecer un tiempo exacto y más bien propenden por el inicio pronto de antibióticos en los pacientes apropiados. Las decisiones médicas siempre deben recoger las particularidades de cada paciente y del medio en el cual se atiende, pero parece ser indiscutible que la prioridad para el inicio temprano, lo antes posible de antibióticos son aquellos pacientes con sospecha de infecciones agudas e hipotensión, hipoperfusión o insuficiencia respiratoria.

La **Figura 1** trata de mostrar en conjunto la aproximación diagnóstica y terapéutica que se propone en esta revisión. Las decisiones finales y más acertadas, siempre en miras del bienestar de los pacientes, dependerán de la evaluación juiciosa y cuidadosa de cada motivo de consulta, de cada enfermedad actual, de cada examen físico y de cada hospital donde sospechamos la sepsis.

¿Qué hay de nuevo en Sepsis?

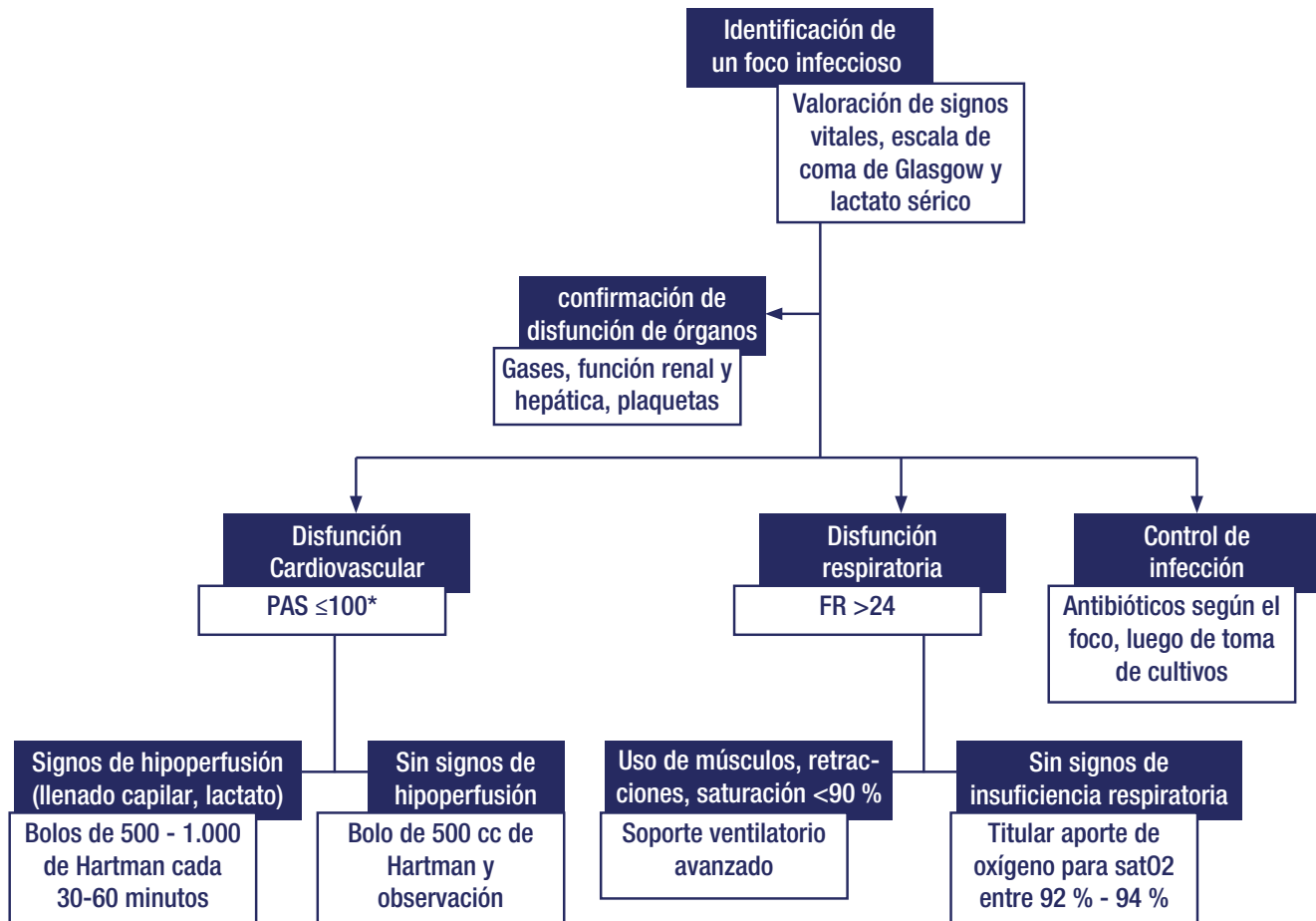


Figura 1. Aproximación inicial al manejo en urgencias de pacientes con infecciones agudas. *En PAS <100 mmHg con hipoperfusión o en casos de pobre respuesta a bolos, considerar inicio temprano de infusión de Norepinefrina u otro vasopresor disponible

Mensajes indispensables

- Algunas infecciones agudas por bacterias pueden tener un curso clínico desfavorable y potencialmente mortal.
- Es necesario que la comunidad en general y los trabajadores de la salud tengan consciencia de este problema.
- En la valoración básica de un paciente en el servicio de urgencias es posible identificar, en la mayoría de los casos, la fuente de infección y las señales de riesgo de empeoramiento.

- La reanimación cardiovascular y respiratoria mínimas, así como el comienzo del control de la infección, se pueden lograr con una cuidadosa evaluación del paciente en el servicio de urgencias en las primeras horas de atención

Viñeta clínica (desenlace)

Se inició oxígeno por cánula a 3 litros por minuto con aumento de la saturación a 95 %, luego de dos bolos de Hartman de 1.000 cc, suministrados con un intervalo de 30 minutos, la PA subió a 130/80 mmHg y la FC descendió a 90 lpm. La radiografía de tórax confirmó una consolidación

con broncograma aéreo en el lóbulo inferior derecho, por lo que se inició Piperazilina/tazobactam 4,5 gr intravenosos (IV) cada 6 horas. Los resultados de gases arteriales mostraron una PaFi de 280 y el lactato sérico inicial fue de 4,5 mmol/L, por lo que se llevó a UCI donde llegó a requerir ventilación mecánica no invasiva (VMNI) durante 48 horas y líquidos endovenosos según valoración pletismográfica del índice cardiaco. No requirió ningún tipo de soporte vasopresor o inotrópico y el lactato se normalizó a las 12 horas. Otros exámenes de laboratorio estuvieron en límites normales y no crecieron microorganismos en el hemocultivo. Con muy buena respuesta al tratamiento continuó antibióticos IV durante una semana y fue dado de alta sin complicaciones. En el control de consulta externa al mes solamente refería una leve disnea con esfuerzo físico máximo y estaba en un programa de acondicionamiento físico con deportólogo. Se cambió el medicamento antihipertensivo por enalapril y se insistió en la práctica de hábitos de vida saludables.

Bibliografía

1. Yealy DM, Mohr NM, Shapiro NI, Venkatesh A, Jones AE, Self WH. Early Care of Adults With Suspected Sepsis in the Emergency Department and Out-of-Hospital Environment: A Consensus-Based Task Force Report. *Ann Emerg Med.* 2021 Jul;78(1):1-19. doi: 10.1016/j.annemergmed.2021.02.006.
2. Mendoza D, Ascuntar J, Rosero O, Jaimes F. Improving the diagnosis and prognosis of sepsis according to the sources of infection. *Emerg Med J.* 2022 Feb 24;emermed-2021-211910. doi: 10.1136/emermed-2021-211910. Epub ahead of print.
3. Tobin MJ. Why Physiology Is Critical to the Practice of Medicine: A 40-year Personal Perspective. *Clin Chest Med.* 2019 Jun;40(2):243-257. doi:10.1016/j.ccm.2019.02.012.
4. Caraballo C, Ascuntar J, Hincapié C, Restrepo C, Bernal E, Jaimes F. Association between site of infection and in-hospital mortality in patients with sepsis admitted to emergency departments of tertiary hospitals in Medellín, Colombia. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2019 Jan-Mar;31(1):47-56. doi: 10.5935/0103-507X.20190011.
5. Ascuntar J, Mendoza D, Jaimes F. Antimicrobials administration time in patients with suspected sepsis: is faster better? An analysis by propensity score. *J Intensive Care.* 2020 Apr 22;8:28. doi: 10.1186/s40560-020-00448-1.

XXI

Curso de actualización en

MEDICINA INTERNA

SITUACIONES ESPECIALES





Capítulo 14

Asma en adultos: de los fenotipos al tratamiento

María Isabel Mora Atehortúa

Médica egresada de la Universidad de Antioquia
Residente de medicina interna
Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

Guía para el aprendizaje

¿Qué debe de repasar antes de leer este capítulo?

- Para sacar el mayor provecho de este capítulo, el lector deberá repasar la fisiopatología del asma, respuesta inmune a alérgenos y pruebas diagnósticas en el paciente con asma. La crisis asmática y su tratamiento se escapan de los objetivos de este escrito.

Los objetivos de este capítulo serán:

- Sospechar asma en el paciente adulto con síntomas respiratorios crónicos y realizar un buen enfoque diagnóstico.
- Clasificar al paciente con asma grave de acuerdo con su fenotipo.
- Identificar qué pacientes pueden ser candidatos a terapia adicional a la usual cuando tienen asma grave.

Viñeta clínica

Mujer de 58 años con antecedente de artritis reumatoide y asma desde la infancia. Consultó al servicio de medicina interna por disnea con los oficios del hogar por lo menos 3 veces a la semana. De forma crónica utilizaba ICS – LABA (corticosteroide inhalado - B2 agonista de larga duración) (Salmeterol - fluticasona) a dosis altas como medicamento controlador, y como terapia de rescate usaba SABA (B2 agonistas de corta duración) (salbutamol) con mejoría leve tras su uso. Durante la evaluación afirmó ser adherente a la terapia, se comprobó adecuada técnica inhalatoria y se le solicitó nueva espirometría para confirmar el diagnóstico, la cual sí fue compatible con patrón obstructivo con reversibilidad significativa al B2-agonista. Trajo un hemograma que evidenció eosinofilia de 400/mcL. ¿Cuál es el mejor abordaje terapéutico para esta paciente?

Introducción

El asma es una enfermedad frecuente que se caracteriza por la presencia de dificultad para respirar, tos y sensación de presión en el pecho que varía en ocurrencia e intensidad. Estos síntomas son causados por la inflamación crónica

de las vías respiratorias que se asocia, entre otras cosas, a limitación reversible al paso de aire durante la espiración por broncoconstricción (estrechamiento de la vía aérea), engrosamiento de la pared y presencia de moco (1). Aunque frecuentemente es diagnosticada desde la infancia con síntomas que mejoran o resuelven durante la adolescencia, también es una enfermedad que afecta a la población adulta y a la que nos enfrentamos en nuestra práctica de medicina interna y medicina general.

Los síntomas del asma pueden ser desencadenados o empeorados por diversos factores que incluyen: infecciones virales, alérgenos en el hogar o el trabajo, humo de tabaco, ejercicio, medicamentos o estrés y llevan a lo que conocemos como exacerbaciones o crisis. En 2020, se evidenció una disminución mundial en las exacerbaciones del asma y las enfermedades relacionadas con la influenza, posiblemente debido al lavado de manos, el uso de mascarilla y el distanciamiento físico que redujeron las infecciones respiratorias diferentes al COVID-19.

300 millones de personas en todo el mundo padecen asma, con la mayor prevalencia observada en los países desarrollados, y de estos, hasta el 10 % de los adultos tienen asma considerada grave que les representa una calidad de vida reducida y un mayor riesgo de exacerbaciones, hospitalización y muerte. Los costos de la atención médica por paciente para el asma grave son más altos que los de la diabetes mellitus tipo 2, el accidente cerebrovascular o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (2). Pero ¿qué es un asma grave?

Desde el año 2014, la Sociedad Respiratoria Europea y la Americana del Tórax publicaron una definición que distinguía entre asma difícil de tratar y asma grave (3). A partir de dicha definición entendemos el **asma difícil de tratar** como aquellos casos en los que el paciente no logra control a pesar del tratamiento con dosis altas de glucocorticoides inhalados, o que requieren dicho tratamiento para permanecer bien controlados. **El asma grave** es un subconjunto del asma difícil de tratar: el término se utiliza para describir a los pacientes que siguen sin controlarse a pesar del tratamiento con glucocorticoides inhalados en dosis altas combinados con un LABA y terapias adicionales que se conocen como del “escalón 5” de tratamiento y que serán explicados más adelante, dentro de las que están los modificadores de leucotrienos, los antimuscarínicos de larga acción (LAMA),

entre otros. El término también se usa en la descripción del asma que requiere dicho tratamiento para permanecer bien controlada; excluye a los pacientes que logran mejoría tras la optimización de la adherencia, la técnica del inhalador y el tratamiento de las afecciones coexistentes.

Enfoque diagnóstico

Para diagnosticar el asma debemos tener en cuenta dos características definitorias que son el antecedente de síntomas respiratorios como dificultad para respirar, opresión en el pecho y tos, que varían con el tiempo; y la limitación variable del flujo de aire espiratorio. La exploración física en el paciente asmático suele ser normal, pero el hallazgo más frecuente son las sibilancias a la auscultación, especialmente en la espiración forzada (4). Una vez se sospecha que el paciente está cursando con asma, se debe confirmar por medio de espirometría. Profundizar acerca de la estrategia diagnóstica del asma no es el objetivo de este capítulo, pero en la Figura 1 se resume el algoritmo recomendado.

Ahora, para hablar específicamente del paciente que llega ya con diagnóstico previo de asma, que persiste con síntomas y que buscamos clasificar si cumple criterios de gravedad, debemos dirigirnos nuevamente a la Figura 1. Siempre se debe confirmar de nuevo el diagnóstico de asma en caso de que aún haya dudas, se debe verificar que el paciente tenga adherencia al tratamiento convencional y que se hayan tratado las afecciones coexistentes.

El control del asma significa qué tanto los efectos de la enfermedad están interfiriendo en la vida diaria del paciente, o si han sido reducidos o eliminados por el tratamiento. El control del asma tiene dos dominios: el control de los síntomas (que puede ser evaluado por medio de cuestionarios como ACT y ACQ), y la resolución de los factores de riesgo para resultados adversos a futuro, que son condiciones que aumentan la probabilidad futura del paciente de tener exacerbaciones, pérdida de la función pulmonar o efectos secundarios de la medicación.

Generalidades del tratamiento

Para orientar la aproximación del paciente asmático se han creado las guías GINA que buscan homogeneizar estrategias de diagnóstico y tratamiento entre los distintos prestadores de salud para así disminuir desenlaces adversos en quienes

padecen asma (4). En su última versión, las guías GINA califican la gravedad del asma de forma retrospectiva a partir del nivel de tratamiento necesario para controlar los síntomas y las exacerbaciones.

Asma en adultos: de los fenotipos al tratamiento

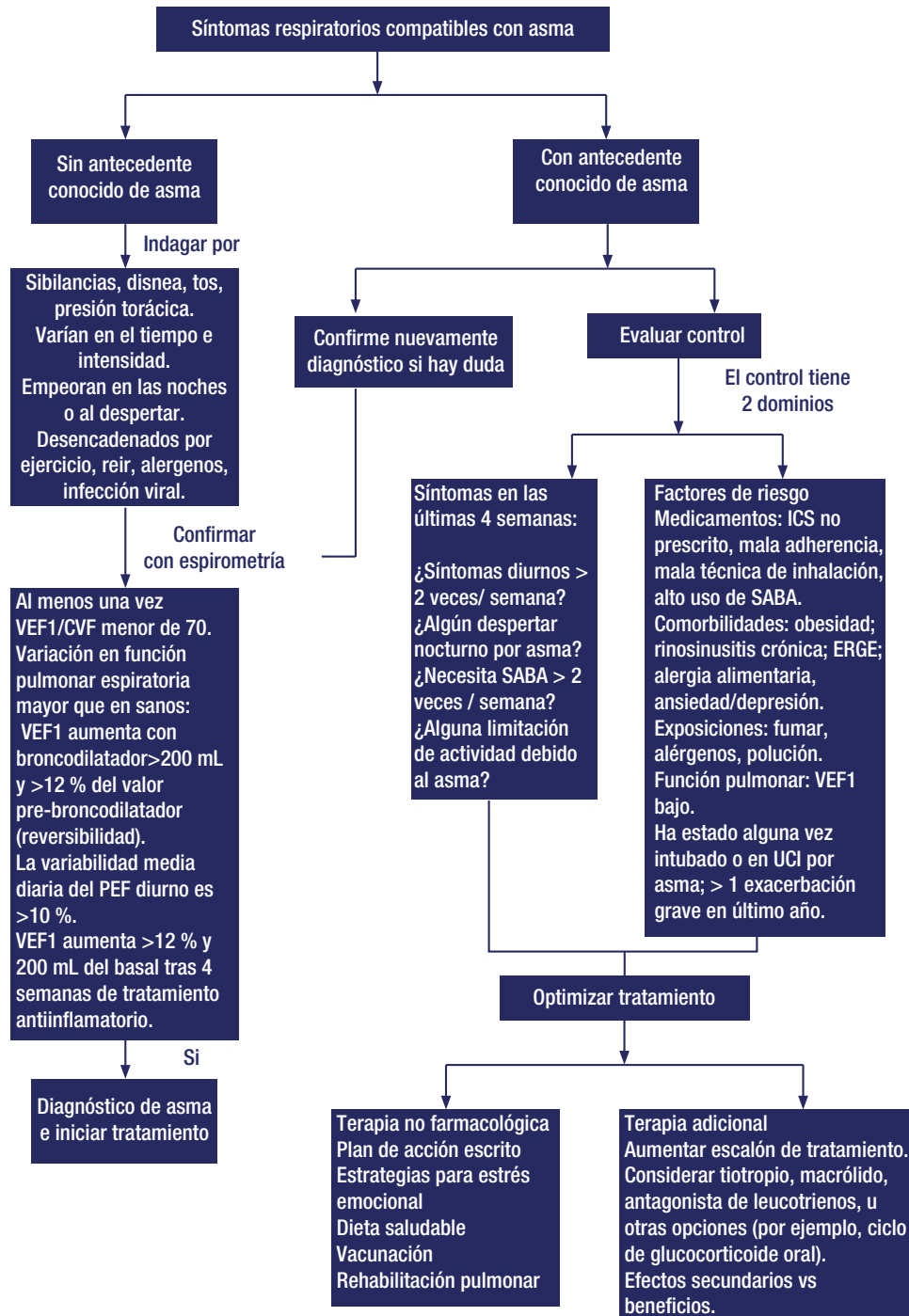


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de asma. PEF: flujo espiratorio pico; ERGE: reflujo gastroesofágico; VEF1: Volumen espiratorio forzado en un segundo; CVF: Capacidad vital forzada.

Desde el asma leve hay pruebas sólidas de que el tratamiento solo con B2-agonista de corta acción (SABA), que era lo que se recomendaba hace varios años, aunque proporciona un alivio a corto plazo de los síntomas, no protege a los pacientes de las exacerbaciones graves y, por el contrario, su uso frecuente aumenta el riesgo de padecerlas. Es por eso que, desde 2019, GINA recomienda que todos los adultos y adolescentes con asma, independiente de su gravedad, reciban un tratamiento de control que contenga un glucocorticoide inhalado (ICS) para reducir el riesgo de exacerbaciones graves y controlar mejor los síntomas.

Los pacientes con asma leve también pueden tener exacerbaciones severas y las dosis bajas de corticosteroide inhalado reduce de forma marcada las hospitalizaciones por asma y la muerte. Cada paciente con asma, adicionalmente, deberá tener un inhalador de rescate para usar según sea necesario, el cual puede ser una presentación con dosis bajas de ICS-formoterol o un B2-agonista de corta acción (SABA) como el salbutamol.

Las opciones de tratamiento para adultos y adolescentes en la última versión de las guías GINA (2021), se dividen en dos caminos según la elección de preferencia para el medicamento de rescate y el controlador (**Figura 2**). En el camino 1, el medicamento de rescate es una dosis baja de ICS-formoterol. Este es el enfoque preferido recomendado por GINA porque se ha demostrado que reduce el riesgo de exacerbaciones graves en comparación con el uso de un SABA como rescate. El tratamiento se puede aumentar o disminuir a lo largo de una vía al usar el mismo rescate en cada paso, o se puede cambiar entre vías según las necesidades individuales del paciente.

Los pacientes que requieren llegar al escalón 5 de tratamiento para lograr control de sus síntomas, se consideran que tienen asma grave. Estos pacientes tienen síntomas persistentes o exacerbaciones frecuentes que requieren ciclos repetitivos de glucocorticoides orales y en ocasiones hasta terapia de mantenimiento con estos medicamentos, a pesar de estar recibiendo un tratamiento adecuado con dosis altas de glucocorticoides inhalados, agonistas β_2 de acción prolongada y antagonistas muscarínicos de acción prolongada (4).

A la hora de evaluar entonces la respuesta de un paciente con asma a un tratamiento establecido, siempre debemos tener en cuenta: cómo está el control de la enfermedad

(síntomas y factores de riesgo para desenlaces adversos como se mencionó previamente), el control de comorbilidades y evaluar el tratamiento que recibe (adherencia, técnica de inhalación y efectos adversos). Estas intervenciones se deben complementar con la terapia no farmacológica, que incluye vacunación contra la influenza anualmente y suspender el tabaquismo.

Antes de decidir si se necesita recurrir a terapias complementarias biológicas (que son caras), se justifica una prueba con tiotropio, un antagonista muscarínico de acción prolongada, debido a su menor costo y el aumento de la función pulmonar y el tiempo hasta la primera exacerbación.

Los glucocorticoides sistémicos se usan comúnmente para el tratamiento del asma grave, como ciclos a corto plazo o regímenes orales diarios a largo plazo, pero se asocian con efectos adversos agudos y crónicos.

Asma en adultos: de los fenotipos al tratamiento



Figura 2. Escalones de tratamiento en el paciente con asma.* Desde el paso 3, una opción controladora alternativa es ICS dosis media o agregar LTRA. En el paso 4 la guía da como alternativa agregar LAMA o LTRA o cambiar ICS a dosis altas. En paso 5 como alternativa además de agregar LAMA, propone azitromicina, LTRA o ciclo de OCS considerando efectos adversos. ICS: corticosteroide inhalado; LABA: B2-agonista de larga acción; LAMA: antagonista muscarínico de larga acción; LTRA: antagonista del receptor de leucotrienos; OCS: corticosteroide oral; SABA: B2-agonista de acción corta. Adaptado de: *GINA Main Report, Global Initiative for Asthma, GINA. 2021.*

Fenotipos y terapia médica dirigida (medicina de precisión)

La importancia de la comprensión conceptual del asma grave ha marcado un hito en el desarrollo de terapias innovadoras, dirigidas hacia una molécula puntual que participa activamente en la fisiopatología de la enfermedad, lo que deriva en un mayor control de los síntomas y por lo tanto en mejoría de la calidad de vida. Aun así, dichas terapias son costosas y a menudo de difícil acceso, por lo que es indispensable tener un conocimiento de base para formularlas adecuadamente y hacer un buen uso de los recursos disponibles.

Desde hace varios años se ha buscado subclasificar el asma grave para facilitar su aproximación terapéutica. Hoy conocemos diferentes comportamientos de la enfermedad conocidos como fenotipos y endotipos. Un fenotipo es una característica observable que no se centra en el mecanismo causal subyacente, y son producidos por la interacción entre el genotipo y el ambiente. Por el contrario, los endotipos describen un subtipo de enfermedad definida funcional y patológicamente por un mecanismo molecular específico (5). Cada endotipo puede representar uno o más fenotipos y viceversa.

El asma es una enfermedad con varios fenotipos que pueden clasificarse de acuerdo con sus factores desencadenantes (fenotipo alérgico, no alérgico, enfermedad respiratoria inducida por aspirina, inducida por infección o por el ejercicio), el comportamiento clínico y hasta por presencia de marcadores inflamatorios (eosinofílica o neutrofílica). Los fenotipos clínicos difieren en su comportamiento según la edad de inicio del asma (inicio en la niñez versus inicio en la edad adulta), presencia o ausencia de condiciones coexistentes, gravedad de la limitación del flujo de aire, frecuencia de exacerbaciones, respuesta al tratamiento y pronóstico. Hasta la fecha, los fenotipos de asma que se han descrito con mayor frecuencia incluyen asma alérgica, asma no alérgica, asma de inicio tardío, asma con limitación fija del flujo de aire y asma con obesidad (6).

Para lograr entender mejor la clasificación de fenotipos del asma y los blancos terapéuticos a los que están dirigidos los medicamentos más novedosos, debemos recordar la fisiología de la respuesta inmune en el asmático.

La capacidad de desarrollar reacciones de hipersensibilidad

dependientes de anticuerpos de tipo IgE a antígenos ambientales que de otro modo serían inofensivos (alérgenos) en individuos genéticamente predispuestos, se denomina atopía.

Al entrar en contacto con la piel o las superficies mucosas, los alérgenos, contaminantes, virus o bacterias son capturados e internalizados por células dendríticas (CD), que procesan y presentan péptidos en moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) II a las células T CD4+. Las células T CD4+ específicas de alérgenos se diferencian en células T ayudadoras tipo 2 (células Th2) e inician la producción de citocinas de tipo Th2 como IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13, que son las conocidas como citocinas de la inflamación alérgica (5).

La IL-4 y la IL-13 pueden activar el cambio de clase en las células B para la producción de IgE. Tras la secreción, la IgE se une a los receptores IgE Fc de alta afinidad presentes en los mastocitos, basófilos y eosinófilos, lo que significa que están sensibilizados a ese alérgeno y esta es la fase de sensibilización de la respuesta alérgica. Si ese individuo sensibilizado encuentra este alérgeno en particular, estas células efectoras liberarán rápidamente mediadores preformados de histamina, proteasas de serina, carboxipeptidasa A y proteoglicanos e iniciarán la producción de nuevos mediadores biogénicos como histamina, prostaglandinas, leucotrienos y citoquinas.

Además de la inducción de IgE, las citoquinas Th2 también tienen otras funciones en la inflamación alérgica. La IL-5, por ejemplo, tiene impacto tanto en el crecimiento de células B como en la activación, supervivencia y reclutamiento de eosinófilos. La IL-13 contribuye a la constricción del músculo liso, la maduración de las células epiteliales, la producción de moco y la generación de proteínas de la matriz extracelular en el tejido respiratorio (7).

Otras células que participan en esta respuesta son las células ILC2 (células linfoides innatas que carecen de receptores de células T y B), quienes también producen altos niveles de IL-13 e IL-5 en respuesta a agentes infecciosos, contaminantes y a otros estímulos "no alérgicos"; a su vez también mejoran la eosinofilia y la producción de moco, promueven la producción de IgE y contribuyen a la inflamación por su parecido con las células Th2, y bloquean las funciones de las células T reguladoras (8).

En general se ha dividido el asma en aquella en la que

Asma en adultos: de los fenotipos al tratamiento

predomina la respuesta inflamatoria Th2 (conocida en la literatura como T2 alto) la cual se caracteriza por inflamación eosinofílica de las vías respiratorias; y aquella con marcadores de respuesta de Th2 bajos, que se ha subdividido de acuerdo con los granulocitos que predominan en su respuesta inmune en neutrofílica, mixta o paucigranulocítica. En el subgrupo T2 bajo, los linfocitos T ayudadores tipo 1 (Th1) y tipo 17 pueden estimular la inflamación neutrofílica a través del factor de necrosis tumoral α (TNF- α), interferón- γ , IL-6, IL-17A y CXCL8.

• Fenotipo eosinofílico

La inflamación de tipo 2 en las vías respiratorias se caracteriza por la presencia de citocinas inflamatorias (IL4, IL5 e IL13) que promueven la producción de IgE y eosinófilos, por lo que esta inflamación se caracteriza frecuentemente por eosinofilia en sangre, recuentos fraccionados de óxido nítrico exhalado (FENO) y puede acompañarse de atopia (1). Aproximadamente el 50 % de los casos de asma leve a moderada y probablemente una mayor proporción de casos de asma grave son asma tipo 2-alto (9).

Múltiples procesos pueden contribuir a la inflamación tipo 2 persistente en el asma grave, incluidos la aspergilosis broncopulmonar alérgica y la enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina, por lo que siempre las deberíamos considerar. Otra causa es la exposición a alérgenos en el hogar o en el trabajo. La cantidad de eosinófilos en la sangre periférica, el líquido de lavado broncoalveolar y las muestras de biopsia bronquial se correlacionan directamente con la gravedad del asma (8).

La gran mayoría de las opciones terapéuticas adicionales aprobadas actualmente que conocemos como biológicos están dirigidas a interrumpir la inflamación tipo 2 persistente. Es por esto que, la evaluación de si un paciente es candidato o no a recibir alguno de estos medicamentos, comienza con la medición de biomarcadores periféricos relevantes (recuento de eosinófilos en sangre y niveles de FENO e IgE), complementados según sea necesario con índices celulares de esputo. La eosinofilia en el esputo, definida como el 2 % o más de los leucocitos en una muestra, se observa en más de la mitad de los pacientes con asma grave y se ha denominado asma resistente a los glucocorticoides (10). También se debe tener en cuenta al decidir terapia biológica, el número de exacerbaciones en el último año, el uso de glucocorticoides

orales, valores de FEV1 y escalas de calidad de la vida reportadas.

La inflamación de tipo 2 en el asma generalmente se suprime con glucocorticoides, como lo demuestra una rápida disminución de FENO cuando se inician glucocorticoides inhalados y una disminución inmediata en los recuentos de eosinófilos en sangre con el uso de glucocorticoides orales. Sin embargo, existe un subgrupo de pacientes con asma grave, en los que la eosinofilia de las vías respiratorias persiste a pesar del uso de corticosteroides inhalados en dosis altas u orales.

Dentro de los medicamentos actualmente disponibles para este fenotipo de la enfermedad, está el tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-IgE como el Omalizumab, el cual está aprobado como terapia complementaria para pacientes de ≥ 6 años con asma alérgica moderada o grave que no se controlan en el paso 4 de GINA y que tienen una prueba cutánea positiva o IgE específica para un aeroalérgeno (11). Este fue el primer agente biológico aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) para el tratamiento del asma y ha demostrado reducción en las exacerbaciones y hospitalizaciones con pequeñas mejoras en la calidad de vida y la función pulmonar (12).

También están disponibles dos anticuerpos anti-IL-5 y un anticuerpo dirigido al receptor de IL-5 aprobados para el tratamiento del asma eosinofílica grave: el Mepolizumab (anti-IL5 subcutáneo), indicado para pacientes mayores de 12 años con dos o más exacerbaciones en el año previo y que tengan un recuento de eosinófilos en sangre de al menos 300/mcL (13), ha demostrado que reduce las exacerbaciones, mejora los síntomas y favorece la calidad de vida. El Reslizumab, es el otro anti-IL-5 disponible pero este es de administración intravenosa, ha sido aprobado para mayores de 18 años y también demostró mejoría en las exacerbaciones graves y en sintomatología (14). Ambos medicamentos mostraron beneficio en asma eosinofílica grave independiente de la presencia o ausencia de alergia.

El Benralizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se dirige a la cadena α del receptor de IL-5 (IL-5R α), atenúa la eosinofilia de las vías respiratorias en el asma eosinofílica grave y ha reducido hospitalizaciones por exacerbaciones severas con mejora del VEF1 (15).

Por último el Dupilumab, que se comporta como un antagonista dual de IL-4 e IL-13, ha reducido las exacerbaciones del asma incluidas hospitalizaciones y los niveles de óxido nítrico exhalado y eotaxina como marcadores inflamatorios asociados a Th2 en pacientes con asma moderada-grave (16).

Las citocinas epiteliales TSLP (linfopoyetina del estroma tímico), la IL-25 y la IL-33 aunque no hacen parte de las denominadas citoquinas inflamatorias, son liberadas por las células epiteliales de las vías respiratorias en respuesta a alérgenos, lo que aumenta la inflamación. Recientemente se han publicado ensayos clínicos controlados que han demostrado la eficacia de un anticuerpo monoclonal humano anti-TSLP (tezepelumab), un anticuerpo monoclonal humano anti-interleucina-33 (tepekimab) y un anticuerpo monoclonal humano que inhibe el receptor de la interleucina-33 (astegolimab) en pacientes con asma grave. Solo ha sido autorizado por la FDA el tezepelumab administrado por vía subcutánea, y ha demostrado reducción significativa de las exacerbaciones en pacientes con asma tipo 2 alta y tipo 2 baja (es decir, incluso en pacientes sin eosinofilia) (17).

Se han propuesto otros objetivos terapéuticos como las moléculas anti-IL-13 sin demostrar beneficios concluyentes en estudios clínicos. La **Tabla 1** resume los biológicos aprobados hasta el momento y cuál es su blanco de acción.

• Fenotipo neutrofílico

No tan bien caracterizados son los pacientes con asma grave que tienen inflamación neutrofílica (definida como exceso de 40 a 60 % de neutrófilos en muestras de esputo inducido). Aunque los neutrófilos en el esputo a veces pueden estar relacionados con el uso de glucocorticoides, las características clínicas de los pacientes con predominio de neutrófilos difieren de aquellos con inflamación tipo 2, lo que sugiere diferentes vías de patogénesis, como por ejemplo infecciones coexistentes en los senos paranasales o las vías respiratorias o exposición a sensibilizadores ambientales u ocupacionales, incluido el humo del tabaco.

• Otros fenotipos

Algunos pacientes con asma grave tienen evidencia de inflamación neutrofílica y eosinofílica persistente al mismo tiempo en el esputo. Este grupo fenotípico superpuesto parece tener la mayor carga de enfermedad y limitación del flujo de

aire e implica el mayor uso de recursos de atención médica. Por el contrario, hay pacientes que no tienen inflamación celular notable en las vías respiratorias; su limitación del flujo de aire se debe presumiblemente a otros mecanismos y se denomina fenotipo paucigranulocítico (1).

Actualmente no hay tratamientos biológicos disponibles para el asma grave tipo T2, ya sea neutrofílica o paucigranulocítica. Solo el anticuerpo anti-TSLP tezepelumab como se mencionó previamente, demostró reducción en las tasas de exacerbaciones entre pacientes con asma grave no controlada, independientemente del recuento de eosinófilos en sangre al inicio por lo que podría emplearse en asma neutrofílica o paucigranulocítica.

Seguimiento

El manejo del asma implica un ciclo continuo para evaluar, ajustar el tratamiento y revisar su respuesta. El paciente debe ser evaluado preferiblemente cada 1-3 meses después de comenzar el tratamiento y continuar en controles cada 3-12 meses después de esto. Si ha tenido una exacerbación, se debe programar una visita de revisión idealmente a la semana siguiente para vigilar el control y el retorno a actividades de la vida diaria. La frecuencia de la revisión depende del nivel inicial de control de los síntomas, sus factores de riesgo, la respuesta al tratamiento inicial y la capacidad y disposición del paciente para participar en el autocontrol con un plan de acción. Un plan de acción es una serie de recomendaciones escritas que le dicen al paciente cómo reconocer el empeoramiento del asma, cómo aumentar sus medicamentos de alivio y control, y cuándo es necesario buscar ayuda médica.

Hasta el 80 % de los pacientes no saben usar su inhalador correctamente cuando se les interroga. Es por esto que, evaluar la técnica inhalatoria es parte fundamental de la cita de revisión y de lograr el control de la enfermedad.

Se podría considerar reducir el tratamiento una vez que se ha logrado y mantenido un buen control del asma durante 3 meses, para encontrar el escalón más bajo que controle tanto los síntomas como las exacerbaciones y minimice los efectos secundarios. Antes de pensar en reducir el escalón del tratamiento es recomendable que el paciente tenga evaluación por medicina especializada (preferiblemente neumología) y que sea una decisión conjunta multidisciplinaria.

Mensajes indispensables

- El asma tiene un comportamiento variable, particularmente en su gravedad, y está influenciada por factores ambientales conocidos, desconocidos, evitables y otros inevitables.
- La educación continua sobre cómo usar adecuadamente los medicamentos inhalados es esencial y es necesario el conocimiento de un plan de tratamiento de respaldo para el paciente en caso de crisis.
- El asma es una enfermedad heterogénea con diferentes fenotipos, que están determinados por interacciones complejas entre antecedentes genéticos y desencadenantes ambientales como alérgenos inhalantes, infecciones y contaminantes. El asma con fenotipo inflamatorio T2 alto constituye la mayor parte de los pacientes asmáticos.
- Los agentes biológicos son terapias complementarias eficaces para el asma eosinofílica grave no controlada. Representan grandes avances, disminuyen significativamente las tasas de exacerbación y mejoran la calidad de vida.

Viñeta clínica (desenlace)

A la paciente se le descartaron otras causas de disnea e intolerancia al ejercicio, tanto derivadas de sus patologías de base (artritis reumatoide), como secundarias a medicamentos. No se identificó un alérgeno claro en el hogar u otras causas que explicaran su sintomatología. Se consideró que su cuadro era secundario a crisis asmáticas por un asma mal controlada, se verificó nuevamente el uso adecuado de sus inhaladores y finalmente al medicamento controlador ICS - LABA a dosis altas se le adicionó el LAMA bromuro de Tiotropio, aprobado para asma grave, y un modificador de leucotrienos. Continuó con SABA como terapia de rescate, cambios con los que tuvo mejoría parcial de su sintomatología inicial. Se consideró entonces que cursaba con un asma grave. En una nueva toma de paraclínicos se confirmó la presencia de eosinofilia periférica mayor de 300/mcL, y se solicitó una medición de niveles séricos de IgE que se encontraron elevados. La paciente fue evaluada por neumología y se consideró que tenía un comportamiento concordante con fenotipo Th2 de predominio eosinofílico, se le inició tratamiento con un anticuerpo monoclonal anti-IgE con lo que se alcanzó un control completo de sus síntomas y exacerbaciones.

Medicamento	Blanco terapéutico	Población sugerida	Efecto clínico	Efectos adversos
Omalizumab, SC.	IgE	IgE ≥ 30 UI/ml*, test cutáneo o IgE específica elevada a aero-alérgenos. Mejor respuesta en FENO ≥ 20 ppb.	Reduce exacerbaciones, mejoría pequeña en síntomas y en VEF1.	Cefalea, edema periférico, infecciones fúngicas ($>2\%$), anafilaxia (0,2%).
Mepolizumab, SC.	IL-5	2 o más exacerbaciones en el año previo y eosinófilos en sangre ≥ 300 /mcL.	Reduce exacerbaciones, mejora síntomas, efecto leve a moderado en VEF1.	Cefalea, rash, reacción en sitio de inyección, flu-like, infección respiratoria aguda.

Continúa en la siguiente página

Reslizumab, IV.	IL-5	2 o más exacerbaciones en el año previo y eosinófilos en sangre ≥ 400 /mCL.	Reduce exacerbaciones, mejora síntomas, efecto leve a moderado en VEF1.	Odinofagia, infecciones respiratorias agudas. Evitar la infección activa por helmintos.
Benralizumab, SC.	Receptor de IL-5	2 o más exacerbaciones en el año previo y eosinófilos en sangre ≥ 300 /mCL.	Reduce exacerbaciones, mejora síntomas, efecto moderado en VEF1.	Cefalea, faringitis, fiebre
Dupilumab, SC.	IL-4 / IL-13R	2 o más exacerbaciones en el año previo y eosinófilos en sangre ≥ 300 /mCL.	Reduce exacerbaciones, mejora VEF1.	Reacción en sitio de inyección (15 %), hipereosinofilia transitoria ($>1500/\mu\text{L}$ en 4-25 %), infección oral por herpes simplex (4 %).
Tezepelumab	TSLP	2 o más exacerbaciones en el año previo y que cumplieran criterios de asma grave, no importaba el valor de eosinófilos.	Reduce exacerbaciones en asma tipo 2 alta y tipo 2 baja.	Cefalea, faringitis, infección respiratoria aguda.

Tabla 1. Medicamentos biológicos y blancos terapéuticos. * 0 por encima del límite superior normal. TSLP: linfopoyetina del estroma tímico. Adaptado de *N Engl J Med.* 2017;377(10):965–76.

Bibliografía

1. Wenzel SE. Severe adult asthmas: Integrating clinical features, biology, and therapeutics to improve outcomes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(7):809–21.
2. O'Neill S, Sweeney J, Patterson CC, Menzies-Gow A, Niven R, Mansur AH, et al. The cost of treating severe refractory asthma in the UK: An economic analysis from the British Thoracic Society Difficult Asthma Registry. *Thorax*. 2015;70(4):376–8.
3. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43(2):343–73.
4. 2021 GINA Main Report - Global Initiative for Asthma - GINA. 2021.
5. Ozdemir C, Kucuksezer UC, Akdis M, Akdis CA. The concepts of asthma endotypes and phenotypes to guide current and novel treatment strategies. *Expert Rev Respir Med*. 2018;12(9):733–43.
6. Lockey RF. Asthma Phenotypes: An Approach to the Diagnosis and Treatment of Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(6):682–5.
7. Israel E, Reddel HK. Severe and Difficult-to-Treat Asthma in Adults. *N Engl J Med*. 2017;377(10):965–76.
8. Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic Therapies for Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2022;386(2):157–71.
9. Frossing L, Silberbrandt A, Von Bülow A, Backer V, Porsbjerg C. The Prevalence of Subtypes of Type 2 Inflammation in an Unselected Population of Patients with Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(3):1267–75.
10. Kuruvilla ME, Eun-Hyung Lee F LG. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;56(2):219–233.
11. Normansell R, Walker S, Sj M, Eh W, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(1).
12. NICE. Technology appraisal guidance [TA278] Omalizumab for treating severe persistent allergic asthma. *Natl Inst Heal Care Excell [Internet]*. 2013;(April 2013). Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta278>
13. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): A multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9842):651–9.
14. Ha F, Wilson A, Powell C, Bax L, Sj M. Anti-IL5 therapies for asthma (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(9).
15. Sehmi R, Lim HF, Mukherjee M, Huang C, Radford K, Newbold P, et al. Benralizumab attenuates airway eosinophilia in prednisone-dependent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(4):1529-1532.e8.
16. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, Spector S, Sher L, Skobieranda F, et al. Dupilumab in Persistent Asthma with Elevated Eosinophil Levels. *N Engl J Med*. 2013;368(26):2455–66.
17. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, Chupp G, Israel E, Wechsler ME, et al. Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2021;384(19):1800–9.



Capítulo 15

Patrones electrocardiográficos

Carlos José Jaramillo Gómez

Internista-cardiólogo

Profesor Titular

Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

Guía para el aprendizaje

¿Qué debe repasar antes de leer este capítulo?

- Los conocimientos adquiridos durante la formación y su práctica médica en electrocardiografía.

Los objetivos de este capítulo serán:

- Hacer más rápido y efectivo el reconocimiento de patrones característicos de algunos de los hallazgos electrocardiográficos de problemas médicos frecuentes en el ejercicio profesional.

1. P negativa en DI. Figura 1.

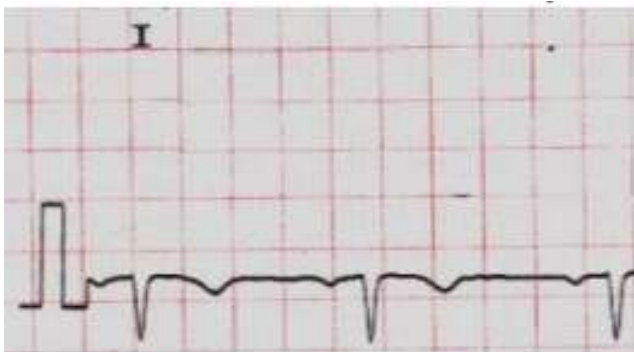


Figura 1. P negativa en DI.

De acuerdo con la lectura sistemática de un electrocardiograma, en los aspectos técnicos se debe revisar siempre la onda P en V1, pues cuando está negativa, debe descartarse la ubicación inapropiada de los electrodos (Q en DI y aVL, con buena progresión de R hasta V6). Otros diagnósticos para tener en cuenta: Dextrocardia (Q en DI y aVL, y no hay progreso de R en las precordiales) y ritmos originados en otro punto de la aurícula (hay R en DI).

2. PR corto y onda delta: pre-excitación. Figura 2.

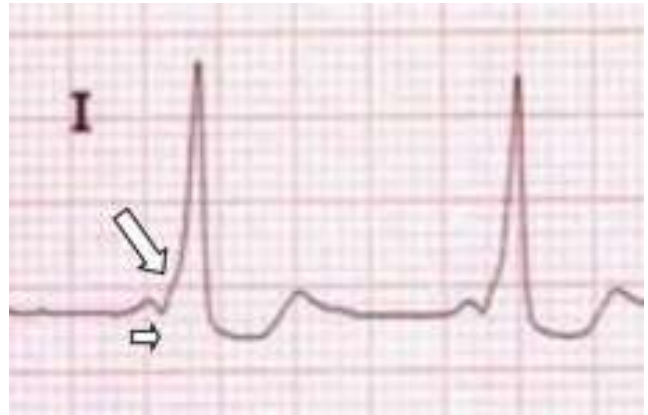


Figura 2. PR corto y onda delta: pre-excitación.

Cuando un paciente consulta por presentar palpitaciones, se debe buscar en el electrocardiograma aun en los momentos asintomáticos, la presencia de un PR corto y un comienzo lento de la onda R o Q, que es la onda Delta, y produce ampliación del intervalo QRS. Este hallazgo permite pensar en la presencia de una pre-excitación o un síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW).

3. QRS en los bloqueos de rama derecho e izquierdo. Figura 3.



Continúa en la siguiente página.

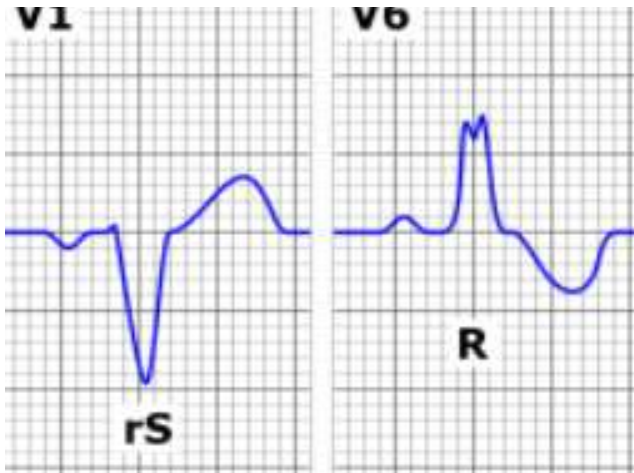


Figura 3 A y B. QRS en los bloqueos de rama derecha e izquierdo.

Para reconocer las morfologías de un bloqueo de la rama izquierda o derecha del haz de His, la derivación V1 es clave. Cuando es izquierdo, predomina lo negativo, lo usual es encontrar una r pequeña y delgada y luego una S ancha, que puede tener melladuras; se acompaña usualmente de elevación del punto J y del segmento ST. Cuando es derecho, predomina lo positivo y lo más frecuente es observar un r, una s y luego una R que es ancha y usualmente con melladura, también se acompaña de cambios de la repolarización, esta vez con depresión del segmento ST y una T negativa de ramas asimétricas.

**4. Bloqueo del fascículo anterior (causas de eje desviado a la izquierda).
 Figura 4.**



Figura 4. Bloqueo del fascículo anterior (causas de eje desviado a la izquierda).

La morfología que permite identificar este bloqueo es un eje del QRS desviado a la izquierda, más allá de -45° y la morfología del QRS: en DII, III y aVF: rS; y en DI y aVL: qR.

5. QTc largo. Figura 5.



Figura 5 A y B. QTc largo.

La determinación del intervalo QT corregido es muy importante, se debe hacer en cada lectura. No puede faltar cuando el paciente está tomando un medicamento que puede prolongarlo (antihistamínicos, antibióticos, medicación psiquiátrica, intoxicaciones), cuando hay historia de pérdida de conocimiento e historia de palpitaciones. Un detalle valioso para tener en cuenta es que si el QT es más de la mitad del R-R debe medirse, pues muy seguramente está prolongado y puede facilitar el desarrollo de una arritmia que puede ser fatal (La torsade de pointes).

6. Hipertrofia ventricular izquierda. Figura 6.



Figura 6. Hipertrofia ventricular izquierda.

Los cambios de repolarización con el segmento ST deprimido y la T negativa de ramas asimétricas, acompañado de una R alta en V5 y V6, hacen pensar en una hipertrofia ventricular izquierda. Es un detalle valioso al hacer diagnóstico diferencial con síndromes coronarios.

7. Hipertrofia ventricular derecha. Figura 7.

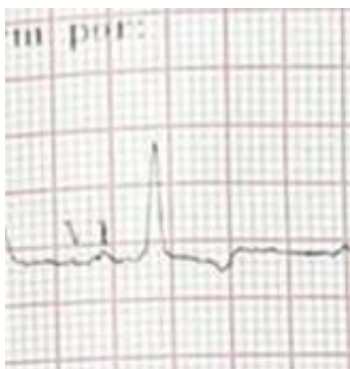


Figura 7. Hipertrofia ventricular derecha.

Cuando aprecie una $R > S$ en V1 tenga en cuenta este diagnóstico, y debe complementarse por lo menos otro criterio como desviación del eje del QRS a la derecha, cambios de T de V1 a V3, o S profundas en V5-V6.

8. Anormalidades auriculares. Figura 8.

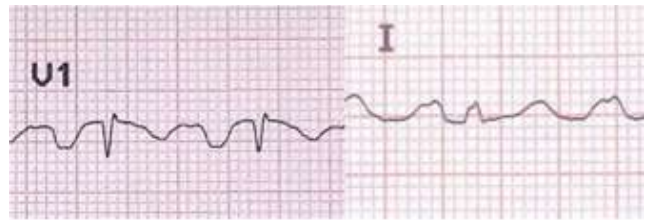


Figura 8. Anormalidades auriculares.

Una P con una onda negativa profunda en V1 (más de 0,1 mv en y una duración mayor de 40 ms) obligan a interpretarlo como una anomalía auricular izquierda. Es un detalle muy importante, pues puede ser la primera manifestación de una disfunción diastólica del ventrículo izquierdo.

9. Bloqueo A-V de 1er grado. Figura 9.



Figura 9. Bloqueo A-V de 1er grado.

Usualmente se prefiere designarlo como retraso en la conducción auriculoventricular. Se reconoce por un intervalo PR de más de 200 ms, pero siempre va a encontrar una P precediendo el complejo QRS.

10. Bloqueo AV 2do grado Mobitz 1. Figura 10.



Figura 10. Bloqueo AV 2do grado Mobitz 1.

Es de interés reconocerlo: el R-R es variable, el PR se va prolongando hasta que una P se bloquea y lo más característico es que el siguiente PR vuelve a ser como el PR que inició esa secuencia de PR que se iban prolongando.

11. Infarto agudo de miocardio (IAM) de cara inferior, con imágenes en espejo. Figura 11.

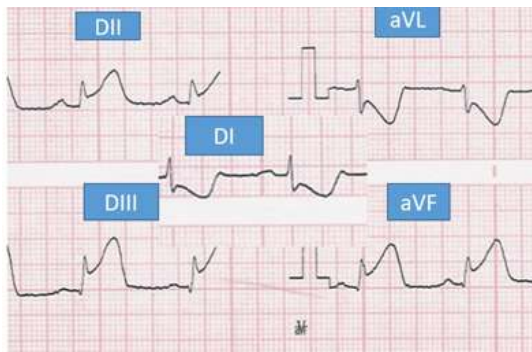


Figura 11. Infarto agudo de miocardio (IAM) de cara inferior, con imágenes en espejo.

Cuando se evalúa un paciente con dolor de pecho, tener un electrocardiograma antes de 10 minutos de haber entrado un paciente a urgencias es de inmensa ayuda, pues si se identifica una elevación característica del segmento ST en una cara específica (por lo menos en dos derivaciones contiguas) ya se va afirmando el diagnóstico de un IAM por obstrucción completa de una coronaria, y si se aprecia una depresión del segmento ST (en espejo) en las derivaciones opuestas, el clínico se siente más seguro del diagnóstico.

12. IAM basal lateral. Figura 12.

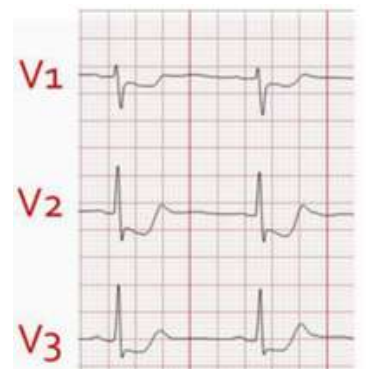


Figura 12. Infarto agudo de miocardio (IAM) basal lateral.

Aquí, en el escenario de un paciente con dolor de pecho, la depresión del segmento ST que es la imagen en espejo está en V1, V2, V3, y la elevación del segmento se aprecia en las derivaciones posteriores V7-8-9.

13. T de Winter. Figura 13.



Figura 13. T de Winter.

En un escenario de un paciente con dolor de pecho, ver en las derivaciones V2, V3, la depresión del segmento ST seguida de una T muy alta (como en cohete) permite tener el diagnóstico de una obstrucción completa de la descendente anterior.

14. Síndrome de Wellens. Figura 14.

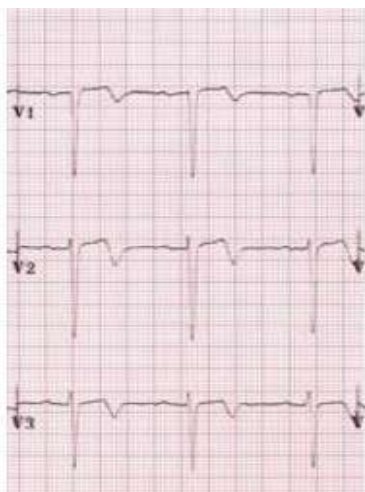


Figura 14. Síndrome de Wellens.

Se trata de un síndrome: síntomas (usualmente el paciente ha tenido dolores torácicos de corta duración, en las horas o los días previos, consulta a urgencias cuando no tiene el dolor) y el signo electrocardiográfico de T negativa profunda de V2 a 4 hace que se proponga el diagnóstico. Es requisito que no tenga signos de necrosis o elevación importante de troponinas, pues este síndrome es una angina inestable originada por una lesión subobstructiva de la descendente anterior.

15. Pericarditis. Figura 15.

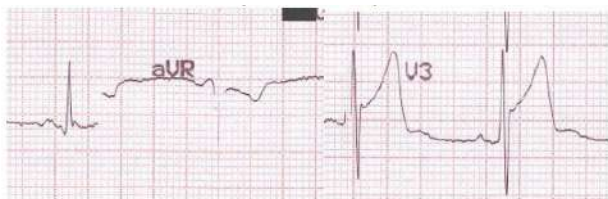


Figura 15. Pericarditis.

El paciente que consulta por dolor de pecho es un reto diagnóstico frecuente y de gran importancia. Si el electrocardiograma presenta elevación del segmento ST es clave asegurarse que no sea un síndrome coronario agudo. El diagnóstico diferencial de una pericarditis aguda debe tenerse en cuenta, especialmente cuando se encuentra la

derivación en diferentes territorios, y la depresión del ST esta vez se busca en aVR. Hay otros detalles electrocardiográficos muy orientadores como son la depresión de segmento PR especialmente en II, III, aVF; la elevación de ese segmento en la derivación aVR y un segmento TP descendente (signo de Spodick).

16. Alternancia eléctrica. Figura 16.



Figura 16. Alternancia eléctrica.

Es un patrón constante: los voltajes de los QRS se van alternando, uno alto, el siguiente más bajo, el siguiente alto, el próximo bajo y se va repitiendo la secuencia. Este fenómeno, cuando se aprecia en una taquicardia supraventricular sin onda P, hace pensar en una taquicardia atrioventricular con movimiento ortodrómico (facilitado por la presencia de un haz anómalo) y cuando está en ritmo sinusal, se debe considerar el diagnóstico de un derrame pericárdico importante.

17. Intoxicación por bloqueo de canales de sodio (Na). Figura 17.



Figura 17 A y B. Intoxicación por bloqueo de canales de sodio (Na).

En este electrocardiograma se pueden observar las características que permiten identificar esta situación: QRS

con incremento de su duración, S profunda y ancha en DI, R terminal y ancha en aVR y una elevación del segmento ST en V1. Todo esto desaparece cuando se corrige con bicarbonato de Na.

18. Taquicardia por reentrada nodal. Figura 18.



Figura 18. Taquicardia por reentrada nodal.

Cuando tenga una taquicardia rítmica de complejos estrechos sin onda P que preceda el complejo, debe sospechar una taquicardia por reentrada nodal. Mire cuidadosamente DII, en busca de una pseudo s y en V1 una pseudo r (se trata de la P retrograda). Una vez entra a ritmo sinusal, esas dos ondas desaparecen.

19. Fibrilación auricular. Figura 19.

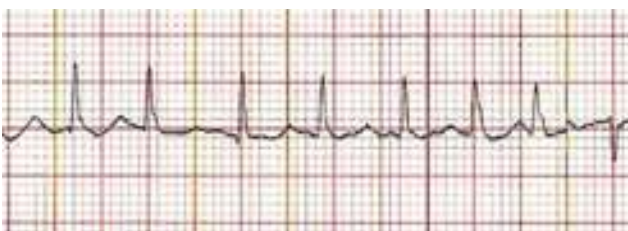


Figura 19. Fibrilación auricular.

Es el primer diagnóstico para tener en cuenta cuando se aprecia un r-r variable y no se identifica onda P.

20. Taquicardia de complejos anchos, con concordancia eléctrica. Figura 20.

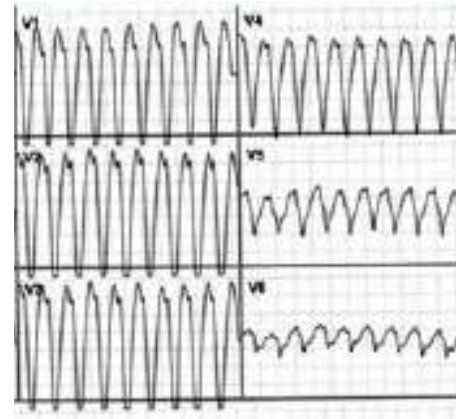


Figura 20. Taquicardia de complejos anchos, con concordancia eléctrica.

La taquicardia de complejos anchos es un reto para el clínico, pues puede ser una taquicardia ventricular (TV) o una supraventricular con un QRS ancho por alguna razón. Hay que pensar en TV, cuando se aprecia concordancia eléctrica en las precordiales, cuando se aprecian latidos de fusión o captura o cuando es evidente una disociación auriculoventricular. Por supuesto, si el paciente está colapsado debe asumirse que es una taquicardia ventricular y hacer cardioversión.

21. Hiperkalemia. Figura 21.

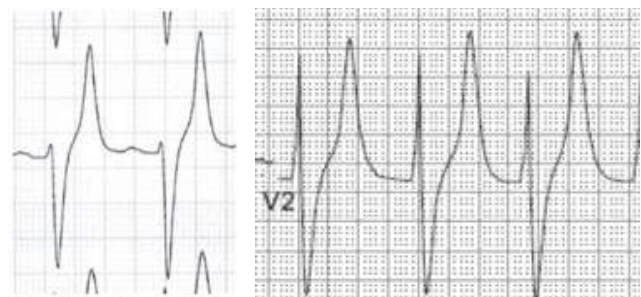


Figura 21 A y B. Hiperkalemia.

Los hallazgos electrocardiográficos dependen de los niveles de K, en el primer ejemplo (Figura 21A) se aprecian esas

Patrones electrocardiográficos

ondas T de base estrecha y muy altas, el paciente tiene una hiperkalemia moderada. El segundo ejemplo (Figura 21B), la P está aplanada completamente, el QRS está ensanchado y la T está muy picuda, indicativos de una hiperkalemia severa.

22. Onda U acentuada. Figura 22.

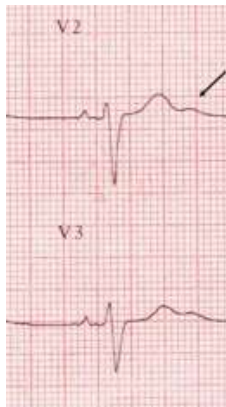


Figura 22. Onda U acentuada.

Cuando se aprecia es importante considerar como origen una hipokalemia.

23. Fibrilación auricular (FA) pre-excitada. Figura 23.

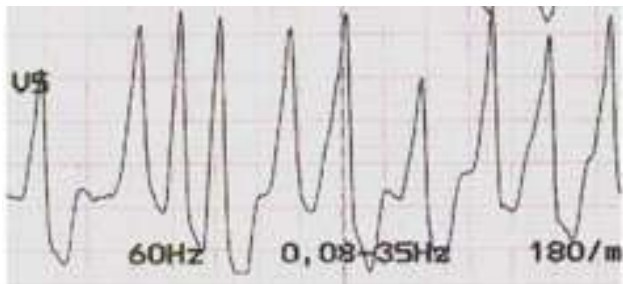
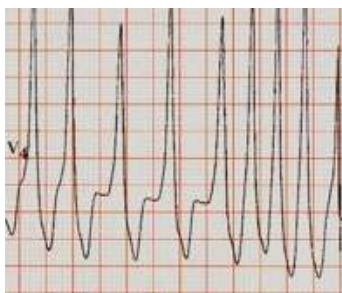


Figura 23 A y B. Fibrilación auricular (FA) pre-excitada.

Es una de las causas de fallecimiento de las personas que tienen un síndrome de WPW. Lo que se aprecia es muy característico: R-R variable, con un QRS amplio y una frecuencia a veces superior a 300/min.

24. Síndrome de Brugada. Figura 24.

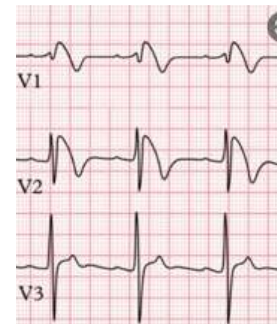


Figura 24. Síndrome de Brugada.

Considerar este diagnóstico en personas que han tenido reanimación cardíaca o síncope en ellos o en familiares cercanos. Este patrón tipo I muestra el segmento ST en V1 y V2, como si fuera una aleta de tiburón. Cada vez se ven pacientes con este patrón a consecuencia de medicamentos, cuadros febriles y otras circunstancias; a diferencia del cuadro original que es genético a este se le reconoce como una fenocopia de Brugada. Debe prestársele toda la atención cuando se aprecia este patrón pues se asocia con arritmias que pueden ser fatales.

25. Artificios. Figura 25.



Figura 25. Artificios.

A veces se hacen interpretaciones inapropiadas por líneas de base alteradas: se pueden hacer diagnósticos errados de fibrilación auricular o taquicardia ventricular. La clave para evitar estas equivocaciones es mirar las 12 derivaciones, pues es probable que una de ellas permita descubrir que el electrocardiograma posiblemente está dentro de límites normales y los hallazgos que inquietan son artificios.

26. R>S en V1. Figura 26.



Figura 26 A y B. R>S en V1.

Una R mayor que S en V1 es casi siempre anormal, se deben tener en cuenta los siguientes diagnósticos diferenciales: hipertrofia ventricular derecha, bloqueo de la rama derecha del haz de His, pre-excitación, necrosis de la región basal lateral (antes cara posterior), dextrocardia, colocación inapropiada de los electrodos (colocar V5 en la posición de V1).

27. Bajo voltaje. Figura 27.



Figura 27. Bajo voltaje.

Los voltajes de los QRS en las derivaciones de miembros no sobrepasan los 5 mm. Vale la pena estar atento y pensar en explicaciones como derrame pericárdico, falla cardiaca por amiloidosis, obesidad, neumotórax, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

28. SI, QIII, TIII. Figura 28.

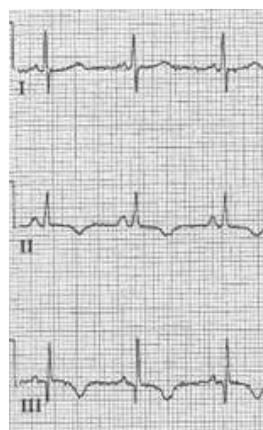


Figura 28. SI, QIII, TIII.

Se denomina también como signo de McGinn-White; este patrón hace pensar que el ventrículo derecho está sometido a una presión importante como se aprecia en el tromboembolismo pulmonar, que, si el escenario es de disnea súbita, dolor torácico, desaturación y se aprecia una S importante en DI, una Q en DIII y la T en esa derivación es negativa, se incrementa la sospecha.

29. Cardiopatía hipertrófica apical. Figura 29.



Figura 29. Cardiopatía hipertrófica apical.

Si alguna vez observa esas R altas en las derivaciones de V4 a V6, con la depresión importante del segmento ST y T muy negativas, se debe sospechar en una cardiomiopatía hipertrófica apical. Debe reinterrogar al paciente por sintomatología y antecedentes familiares, examinarlo nuevamente y solicitarle una ecocardiografía.

30. Repolarización temprana. Figura 30.



Figura 30. Repolarización temprana.

Uno de los retos cuando consulta un paciente por dolor de pecho, sobre todo si es joven y atlético y se observa esta morfología en V3-V5, donde se aprecia un enlentecimiento o una muesca en la rama descendente de la R, justo en su empalme con el segmento ST, hace considerar el diagnóstico de una repolarización temprana. Por supuesto que la historia es clave y la revisión de las 12 derivaciones, pues si hay descenso del segmento ST en las derivaciones opuestas se trata de una lesión y requiere manejo apropiado. Si se llega a la conclusión de una repolarización temprana, pues no tuvo cambios en el seguimiento electrocardiográfico y la troponina no se incrementó, se debe indagar por historia familiar de muerte súbita, que de ser así, se le debe recomendar evaluación cardiológica.

31. Ectopias. Figura 31 y 32.



Ectopias supraventriculares. Figura 31.

Supraventricular: se aprecia el latido prematuro con la misma morfología que el anterior y que le sigue, y a veces se aprecia una onda p de diferente morfología.



Ectopias ventriculares. Figura 32.

Ventricular: El latido prematuro es un complejo ancho, de diferente morfología del precedente y del que le sigue, con una despolarización opuesta a la repolarización.

32. Flutter atrial en maniobra vagal.
Figura 33.

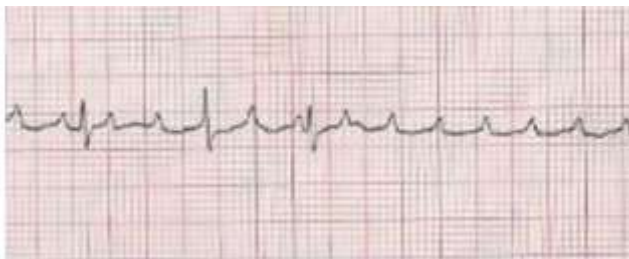


Figura 33 A y B. Flutter atrial en maniobra vagal.

Se aprecia una taquicardia rítmica de 150/min, con dos ondas auriculares por cada complejo ventricular, una de ellas altera la morfología del QRS. Estos hallazgos sugieren un flutter auricular, si se hace una maniobra vagal y se logra tomar el trazado en ese momento, los complejos QRS desaparecen y quedan las ondas de flutter, despejando así cualquier duda sobre el diagnóstico.

33. Pausa sinusal. Figura 34.

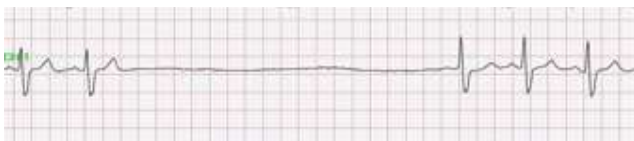


Figura 34. Pausa sinusal.

Es una de las manifestaciones de un nodo sinusal disfuncionante, deja de activarse el nodo sinusal por unos cuantos segundos, hasta que aparece un latido de escape que puede ser del tejido de unión como en este caso.

34. Fenómeno de Ashman. Figura 35.

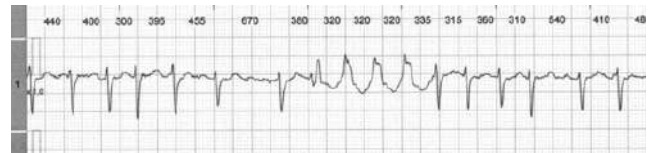


Figura 35. Fenómeno de Ashman.

En un paciente con fibrilación auricular, apreciar un complejo o una racha de complejos anchos con morfología de bloqueo de rama derecha no es una carrera de taquicardia ventricular sino un fenómeno de Ashman; que es un bloqueo funcional de la rama derecha del haz de His, y se reconoce porque antes del latido aberrante o la racha de complejos anchos, se aprecia un R-R largo, seguido por un R-R corto.

Bibliografía

1. Canal de Youtube del autor, donde pueden encontrar videos de todos los temas aquí comentados: https://www.youtube.com/watch?v=Im3Yk67TXOE&list=PLmk_gCWSg7LFvvn9skncIL9usw1Aa3qE



Capítulo 16

Evaluación del paciente con anemia

Carlos José Atencia Flórez

Profesor

Facultad de Medicina Universidad de Antioquia
Internista Hospital Universitario San Vicente Fundación.

Se define anemia como la disminución en la concentración de hemoglobina (Hb) en la sangre, y varía según la edad, sexo y estado fisiológico. La anemia no es una enfermedad sino un signo y como tal, debemos dirigir nuestros esfuerzos a encontrar su etiología. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) este problema lo presenta el

24,8 % de la población mundial. Una vez se trate la causa, la anemia mejorará, por lo cual es indispensable una aproximación clínica y de laboratorio que le permita al clínico, en el menor tiempo posible y de manera costo efectiva, llegar al diagnóstico. **Tabla 1.**

Grupo poblacional	Definición de anemia (g/dL)
Niños 6 a 59 meses	<11,0
Niños de 5 a 12 años	<11,5
Mujeres no embarazadas	<12,0
Mujeres embarazadas	<11,0
Mujeres postmenopaúsicas y Hombres	<13,0

Tabla 1. Concentración de hemoglobina para diagnosticar anemia de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS). La Hb se mide directamente por espectrofotometría y el valor corresponde a 2 desviaciones estándar por debajo con respecto a la media de la población.

Aproximación clínica

El interrogatorio clínico completo y la exploración física minuciosa son las herramientas fundamentales para el diagnóstico y encontrar la causa de la anemia. No hay una concentración de Hb específica por debajo de la cual se presenten síntomas de la anemia, la mayoría de los pacientes adultos solo reportarán síntomas cuando la Hb <7 g/dL. En la anemia crónica (anemia de enfermedad crónica o anemias congénitas) pueden estar asintomáticos y solo presentar síntomas cuando la Hb <5 g/dL, en cambio, los pacientes con anemia de instauración aguda como en la hemorragia de con pérdida de más del 10 % de la volemia (melenas, hematemesis, hemoptisis masiva) o hemólisis presentarán síntomas más prominentes y requieren una rápida estabilización hemodinámica. Los síntomas de la anemia pueden incluir fatiga (es el síntoma más frecuente, pero el menos específico), debilidad, sed, tinnitus, cefalea, sensación de mareo, disnea, angina (inclusive infarto del miocardio tipo 2) e intolerancia para el ejercicio. Los pacientes ancianos pueden presentar síntomas atípicos como síncope y declinación funcional. En general la especificidad y sensibilidad del examen físico para

diagnóstico de anemia es alrededor de 70 %. Los pacientes blancos con anemia presentan palidez cuando el borde conjuntival del párpado inferior tiene el mismo color rosado pálido que el aspecto posterior del saco conjuntival (*Positive likelihood ratio*, LR+ 16,7) o en la piel de los pulpejos (LR+ 7,9) cuando la Hb está por debajo de 10 g/dL. Si los surcos de la piel tienen una coloración más clara que la piel adyacente, cuando la mano está en hiperextensión la Hb suele estar <8 g/dL. La palidez facial y del lecho ungueal es menos útil para detectar anemia (LR+ <5,0). Existen pistas diagnósticas en el interrogatorio y el examen físico que pueden sugerir la causa de la anemia (**Tabla 2**).

Interrogatorio clínico y exploración física	Sugiere como causa de la anemia
Edad >65 años (11 % en este rango etario puede presentar anemia)	Cáncer de colon ascendente, síndrome mielodisplásico, arteritis temporal.
Mujer con menorragias	Anemia por deficiencia de hierro
Mujer joven con fotosensibilidad y artritis	Anemia asociada a lupus eritematoso (usualmente multifactorial)
Consumo de medicamentos Zidovudina, 5 fluoracilo Dapsona y sulfas Tetraciclinas (vencidas) Warfarina	Deficiencia de vitamina B12 Anemia por deficiencia de G6PDH Anemia hemolítica autoinmune Anemia por sangrado
Síndrome de falla medular (sangrado, infecciones y anemia) con pancitopenia	Leucemia aguda, anemia aplásica, mielofibrosis
Inapetencia por las carnes rojas	Anemia por cáncer gástrico
Antecedente de baipás gástrico	Anemia por deficiencia de vitamina B12 y folato
Antecedente de válvulas cardíacas mecánicas	Anemia hemolítica microangiopática
Antecedente de Diabetes Mellitus tipo 1, vitíligo o hipotiroidismo	Anemia perniciosa
Antecedentes Artritis reumatoide, Tuberculosis, enfermedad renal (TFG <60 ml/min), falla cardíaca o vasculitis	Anemia por enfermedad crónica
Antecedentes familiares con patrón autosómico dominante	Esferocitosis hereditaria

Continúa en la siguiente página.

Antecedentes familiares con patrón autosómico recesivo	Anemia de células falciformes, talasemias
Antecedentes familiares con patrón ligado al X	Anemia por deficiencia de G6PDH
Escaso consumo de carnes rojas y verduras frescas	Anemia por deficiencia de hierro y folatos
Dolor como síntoma cardinal	Anemia de células falciformes, mieloma múltiple
Diarrea con falla renal y compromiso neurológico	Síndrome hemolítico urémico
Bocio	Anemia asociada a hipotiroidismo (bioquímicamente profundo TSH >20 mUI/mL)
Síndrome febril agudo	Paludismo o sepsis por Clostridios
Neumonía por <i>Mycoplasma</i>	Anemia hemolítica por aglutininas frías
Cianoescleras, coiloniquia glositis o queilitis angular	Anemia por deficiencia de hierro
Lengua lisa	Anemia por deficiencia de vitamina B12 y folato
Macroglosia	Amiloidosis
Ictericia escleral y coluria	Anemia hemolítica
Soplo cardíaco	Anemia asociada a endocarditis infecciosa

Continúa en la siguiente página.

Evaluación del paciente con anemia

Adenopatías generalizadas	Anemia de enfermedad crónica o anemia hemolítica autoinmune por linfomas
Esplenomegalia	Anemia hemolítica autoinmune por linfoma mielofibrosis, malaria, esferocitosis hereditaria
Ascitis y circulación colateral	Anemia asociada a cirrosis hepática
Fiebre, diaforesis nocturna, pérdida de peso	Anemia por linfoma, leucemia linfocítica crónica, tuberculosis

Tabla 2. Hallazgos en el interrogatorio y la exploración física que pueden sugerir causa de la anemia.

Aproximación desde el hemograma

El hemograma no es un examen de rutina, es el examen más importante del laboratorio y de elección para realizar una orientación inicial del diagnóstico de la anemia y sus posibles causas. En el enfoque de la anemia, el hemograma permite

clasificarla de acuerdo con los parámetros eritrocitarios medidos directamente (como el conteo de glóbulos rojos y la hemoglobina) y las fórmulas eritrocitarias “de Wintrobe” (como el volumen corpuscular medio y la hemoglobina corpuscular media). **Tabla 3.**

Parámetro eritrocitario	Intervalo de referencia biológico en adultos
Conteo de glóbulos rojos (#GR)	4,5 – 6,5 x 10 ⁶ /μL
Hematocrito	36 – 45 %
Ancho de distribución eritrocitario	0 -15 %

Tabla 3. Parámetros reticulocitarios y su valor normal en adultos.

El conteo de glóbulos rojos (#GR) es el número de glóbulos rojos en millones por microlitro (10⁶/μL) y se mide por impedancia o citometría de flujo. En general, se reduce a medida que se reduce la hemoglobina. Sin embargo, cuando hay anemia microcítica y el conteo de glóbulos rojos no disminuye y permanece normal o casi normal, permite sospechar β talasemia.

El hematocrito (Hto) se calcula al multiplicar la hemoglobina por x3 (al asumir una concentración de hemoglobina corpuscular, CHCM, normal) y refleja el volumen en porcentaje (%) de masa globular eritrocitaria total con respecto a la

sangre total. Es útil ya que permite corregir el porcentaje de reticulocitos al índice de producción reticulocitaria corregido (ver más adelante IPRc) También desde el punto de vista clínico su aumento puede sugerir hemoconcentración o “efecto Gaisböck” (como en la deshidratación, o fuga capilar por dengue). En la anemia hemolítica por aglutininas frías se pierde la relación 3:1 con la hemoglobina y es un dato que ayuda al diagnóstico. Finalmente, desde un punto de vista terapéutico, el hematocrito permite ajustar el volumen de recambio plasmático en algunas anemias hemolíticas secundarias a microangiopatías trombóticas que se benefician de plasmaféresis.

El ancho de distribución eritrocitario (ADE) es una medida de la variación en el tamaño de los glóbulos rojos. Un valor normal indica una muestra homogénea, pero no significa que los glóbulos rojos sean del mismo tamaño. Representa en porcentaje (%) cuanto se aleja el tamaño (volumen) promedio de los glóbulos rojos de la media de la muestra. En general las anemias de ADE heterogéneo son las deficiencias de hierro y ácido fólico y vitamina B12; en cambio las anemias de ADE homogéneo son las de enfermedad crónica.

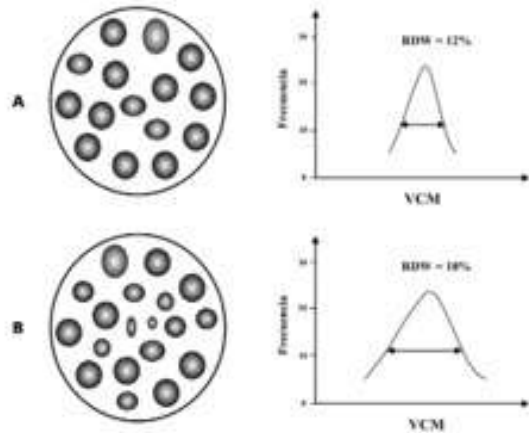


Figura 1. A. Población homogénea de glóbulos rojos ADE <15 %, B. Población heterogénea de glóbulos rojos ADE >15 %. Adaptado de referencia (11).

El volumen corpuscular medio (VCM) medido en femtolitros (fL) representa el promedio del tamaño de los eritrocitos y resulta de dividir el hematocrito sobre el conteo de glóbulos rojos. Esta relación es extremadamente útil, pues permite clasificar la anemia en microcítica, normocítica y macrocítica.

Tabla 4.

$VCM = (\text{Hematocrito} / \# \text{ Glóbulos rojos}) \times 10$ (Valor de referencia [VR]: 82,9 – 97,4 fL)

Evaluación del paciente con anemia

VCM	ADE	Causas
Microcítica <80 fL	Heterogénea	Deficiencia de hierro Talasemia S β Anemia sideroblástica Hemoglobinopatías H, C y E
	Homogénea	Talasemia menor Enfermedad inflamatoria crónica Intoxicación por plomo
Normocítica	Heterogénea	Anemia hemolítica congénita (defectos de membrana, enzimas y hemoglobina) Autoinmunes Microangiopáticas
	Homogénea	Enfermedad renal crónica Infecciones crónicas Neoplasias hematológicas malignas
Macrocítica >100 fL	Heterogénea	Deficiencia de folatos y vitamina B12 Reticulocitosis por hemólisis activa Macrocitosis espuria (por aglutininas)
	Homogénea	Medicamentos que inhiben la síntesis del DNA Hipotiroidismo Mielodisplasia

Tabla 4. Causas de la anemia en relación con el volumen corpuscular medio (VCM) y el ancho de distribución eritrocitario (ADE).

La **hemoglobina corpuscular media (HCM)** medida en picogramos (pg) representa el promedio de hemoglobina que contiene cada eritrocito y resulta de dividir la hemoglobina sobre el conteo de glóbulos rojos. Esta relación es importante pues valores por debajo del rango permite definir las anemias hipocrómicas.

$$\text{HCM} = (\text{Hemoglobina} / \# \text{ Glóbulos rojos}) \times 10 \quad (\text{VR: } 25 - 32 \text{ pg})$$

La **concentración media de hemoglobina corpuscular (CHCM)** medida en gramos por decilitro (gr/dL) representa la concentración de hemoglobina que en promedio tiene la masa eritrocitaria y resulta de dividir la hemoglobina sobre el hematocrito. Su utilidad en la clínica es limitada por dificultades en su variabilidad.

$$\text{CHCM} = (\text{Hemoglobina} / \text{Hematocrito}) \times 100 \quad (\text{VR: } 32 - 36 \text{ gr/dL})$$

Los reticulocitos y los parámetros reticulocitarios

En general, los reticulocitos son eritrocitos inmaduros que se han liberado recientemente de la médula ósea. Se identifican mediante un colorante supravital (azul de metileno) que precipita el RNA ribosómico ribosomal y en el extendido (con coloración de Wright Giemsa usual) se aprecian como macrocitos policromatófilos y su volumen es en promedio 34 % mayor que la de un glóbulo rojo normal. En condiciones normales el recuento de reticulocitos oscila entre 1 y 2 %. El porcentaje de reticulocitos puede variar: con la anemia (e hipoxia) las células intersticiales del túbulo distal renal se induce la internalización del Factor inducible por hipoxia (HIF) que estimula la síntesis y secreción de eritropoyetina (EPO), esta hormona estimula a la Unidad Formadora de Estallido Eritroide (BFU-E) de la médula ósea de los huesos grandes y planos (esternón e ilíaco) a acelerar la maduración eritroide y liberar prematuramente los reticulocitos, que aparecen en mayor cantidad en sangre periférica.

Si el mecanismo de la síntesis de EPO es normal, si la médula ósea cuenta con los constituyentes hematínicos básicos suficientes (Fe^{++} , folatos y Vitamina B12) y no hay infiltración de la médula ósea (por neoplasia o fibrosis), entonces la anemia genera el estímulo adecuado para producir reticulocitosis en sangre periférica y se denomina **regenerativa**; de lo contrario, si alguno de los 3 elementos

anteriormente mencionados está alterado, la anemia no genera que la médula ósea produzca reticulocitosis y se denomina **arregenerativa**. Cuando los reticulocitos están aumentados sin anemia se debe sospechar policitemia vera. A los reticulocitos se debe efectuar 2 correcciones: una por el nivel de hematocrito y otra según un factor de corrección (CF) “de desplazamiento” medular de los reticulocitos, así:

Índice de Producción de Reticulocitos corregido (IPRc) = % Reticulocitos x (Hematocrito paciente/Hematocrito ideal) / CF (Tabla 5).

Hematocrito del paciente (%)	CF
41 – 50	1
30 – 40	1,5
20 – 39	2
10 – 19	2,5

Tabla 5. Factor de corrección (CF) reticulocitario.

En la eritropoyesis medular, el normoblasto ortocromático se convierte en reticulocito luego de la exonucleación. En condiciones normales (Hto: 41 – 50 %), el reticulocito madura hasta eritrocito y este proceso le toma 3 días, de los cuales 2 se hacen en médula ósea y 1 en sangre periférica (CF = 1). Pero en condiciones de anemia los estímulos fisiológicos generan que mayor tiempo de la maduración del reticulocito se lleve a cabo en sangre periférica. Mientras más grave es la anemia mayor es el tiempo que toma su maduración en sangre periférica.


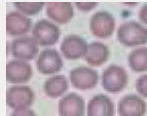
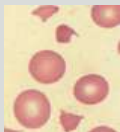

El Índice de Producción de Reticulocitos corregido (IPRc) es un índice con una discriminación más potente. IPRc mayores a 2,5 permite clasificar la anemia como regenerativa y menores a 1,0 como arregenerativa. Valores intermedios no permiten determinar la clasificación, pero se pueden observar en pacientes con 2 causas simultáneas de anemia (arregenerativa y regenerativa), en pacientes con terapia hematínica para anemias arregenerativas que empiezan a mejorar (las primeras 2 semanas) y en pacientes normales.

Extendido de sangre periférica






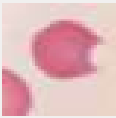
El extendido de sangre periférica (ESP) se obtiene extendiendo una gota de sangre total en un portaobjetos, cubriéndolo con una laminilla y realizando tinción de Wright-Giemsa para luego leer la placa con microscopía de luz (a x10, x40 y x100). Permite evaluar los cambios por exceso o defecto en el color, tamaño y forma de los glóbulos rojos. La anisocromía es la alteración en la cantidad de hemoglobina del eritrocito, existe hipocromía cuando el centro pálido de los eritrocitos supera en 1/3 el diámetro de la circunferencia celular, la hipocromía se correlaciona con el HCM, en cambio la hiperchromía puede observarse en pacientes con esferocitosis. La policromatofilia (aumento en la tinción basófila) se correlaciona con

reticulocitosis. La **anisocitosis** que es el tamaño variable de los eritrocitos se correlaciona con un ADE amplio y se define al tener en cuenta que el radio normal de un eritrocito es de 7-10 μm , por encima de este valor hay macrocitosis y por debajo microcitosis. Finalmente se evalúa la **poiquilocitosis** (cambios en la forma) los cuales también pueden aportar pistas diagnósticas de la etiología de la anemia (**Tabla 6 y 7**).

Para expresar cuantitativamente las alteraciones de las características de color, tamaño y forma, el ESP se reporta en cruces (+) así: 1+ significa 25 %; 2+, 50 %; 3+, 75 % y 4+, 100 %. Varias de las características pueden reportarse por cada eritrocito.

Interrogatorio clínico y exploración física	Sugiere como causa de la anemia
Macrovalocitos 	Anemia por deficiencia de vitamina B12 y ácido fólico. Mielodisplasia.
Microcitos e hipocromía 	Anemia por deficiencia de hierro.
Esquistocitos (1+ significa >2 %) 	Anemia hemolítica microangiopática. HELLP, coagulación intravascular diseminada (CID), púrpura trombocitopénica trombótica (PTT)/síndrome hemolítico urémico (SHU).
Esferocitos 	Esferocitosis hereditaria. Anemia hemolítica autoinmune. Hemoglobinopatía C.

Continúa en la siguiente página.

<p>Células en diana (“target cells”)</p> 	<p>Talasemia. Anemia por cirrosis hepática.</p>
<p>Dacriocitos y glóbulos rojos nucleados</p> 	<p>Mielofibrosis, deficiencia de B12 grave (reacción leucoeritroblástica).</p>
<p>Eritrocitos en forma de hoz</p> 	<p>Anemia de células falciformes.</p>
<p>Equinocitos (“burr cells”)</p> 	<p>Enfermedad renal crónica, diálisis, toma de muestra por vena con perfusión de solución salina al 0,9 %.</p>
<p>Acantocitos (“spurr cells”)</p> 	<p>Anorexia nerviosa, postesplenectomía (y otras alteraciones de lípidos de membrana)</p>
<p>Eritrocito mordido (“bite cells”)</p> 	<p>Anemia por deficiencia de 6GPDH.</p>

Continúa en la siguiente página.

Evaluación del paciente con anemia


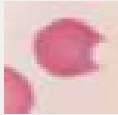
<p>Acantocitos (“spurr cells”)</p> 	<p>Anorexia nerviosa, postesplenectomía (y otras alteraciones de lípidos de membrana)</p>
<p>Eritrocito mordido (“bite cells”)</p> 	<p>Anemia por deficiencia de 6GPDH.</p>

Tabla 6. Alteración morfológica en tamaño y forma y las causas de anemia con la cual se relacionan. Las imágenes fueron aportadas por Catalina Quintero Valencia, Microbióloga MSc. Laboratorio Integrado de Medicina Especializada LIME. Universidad de Antioquia.

Alteración morfológica en los leucocitos y plaquetas	Diagnóstico que sugiere
Leucocitosis neutrofilia con bandas (>2 %)	Malaria, sepsis, vasculitis.
Linfocitosis (>5.000/ μ L)	Anemia por Leucemia linfóide crónica.
Linfocitos atípicos	Anemia por infecciones virales (Parvovirus).
Linfopenia (<1.000 / μ L)	Lupus eritematoso, infección por VIH.
Trombocitopenia (<10.000/ μ L) con volumen plaquetario alto	Anemia hemolítica microangiopática, síndrome de Evans.
Trombocitosis (>450.000/ μ L)	Anemia por deficiencia de hierro.
Macroplaquetas hipogranulares	Mielodisplasia.
Neutrófilos con núcleos polisegmentados (macropolicitos). 1 % con >6 núcleos. 5 % con >5 núcleos.	Deficiencia de vitamina B12 y folatos.

Continúa en la siguiente página.

Neutrófilos hipolobulados	Mielodisplasia.
Células plasmáticas	Mieloma múltiple.
Monocitosis (>1000 /μL)	Neoplasia sólida, anemia asociada a tuberculosis.
Blastos >20 %	Anemia por leucemia aguda.
Linfocitos tumorales, Células de Sézary, linfocitos peludos, vacuolados, núcleos bilobulados, granulares	Anemia por linfoma.
Eosinofilia (>1.500/μL)	Anemia por deficiencia de hierro en parasitosis.

Tabla 7. Alteración cuantitativa y morfológica en leucocitos y plaquetas y las causas de anemia con la cual se relacionan.

Consideraciones para el diagnóstico diferencial de la anemia

Con los elementos anteriormente estudiados y guiados por la clínica podemos realizar una aproximación a partir del VCM y el IPRc. Se debe aclarar que el VCM no es específico para excluir causas de anemia, de hecho, en varios estudios en anemia por deficiencia de hierro (usualmente microcítica) alrededor del 30 % de ellas pueden ser normocítica y 5 % inclusive tener MVC alto. En la anemia por deficiencia de B12 (usualmente macrocítica) 50 % de ellas pueden ser normocíticas y 12 % inclusive tener VCM bajo.

Anemia microcítica

Para el estudio de la anemia microcítica, el primer examen a llevar a cabo y con mejor discriminación diagnóstica es la ferritina sérica. Un valor de ferritina bajo, en particular por debajo de 20 mg/L es el indicador más confiable para el diagnóstico deficiencia de hierro (especificidad 99 %). Si la ferritina está normal o elevada se deben descartar anemia de enfermedad crónica, anemia sideroblástica y talasemia y en este contexto la ferrocínica puede ser útil. (Tabla 8).

$\% \text{ de saturación} = (\text{Fe}^{++}/\text{TIBC}) \times 100.$

Evaluación del paciente con anemia

VCM	ADE	Causas
Hierro sérico (Fe ⁺⁺)	50 – 150 µg/dL	↑ A. sideroblástica
Capacidad de fijación de hierro (TIBC)	250 – 400 µg/dL	↑ A. sideroblástica, A. def. Fe ⁺⁺ ↓ A. enfermedad crónica
% Saturación de transferrina	20 – 37 %	↑ A. sideroblástica y A. enf. crónica ↓ A. deficiencia Fe ⁺⁺

Tabla 8. Ferrocínética y sus valores de referencia. La TIBC es un subrogado de la transferrina (aproximadamente TIBC = 1,4-1,5 x transferrina) A, anemia. def, deficiencia. enf, enfermedad.

Si la microcitosis está en relación desproporcionada (MVC: 65-70 fL), es crónica o hay antecedentes familiares de una anemia de características similares y si el #GR es normal, la primera posibilidad es la de una α talasemia, la presencia de dianocitos en el ESP sugiere más aún el diagnóstico y la elevación de la HbA2 en la electroforesis de hemoglobina lo confirma. Si por clínica hay una enfermedad crónica como probable causa, la ferrocínética lo apoya y la ferritina es >100 mg/L entonces lo más probable es una anemia de enfermedad crónica.

Esta última puede ser normocítica (VCM usualmente no baja de 70 fL) por lo que ofrece dificultades en su distinción de la anemia de deficiencia de hierro (la cual puede ser normocítica también al inicio de la deficiencia). **La medición del receptor soluble de la transferrina** puede ayudar en este caso (elevada, en el caso de la deficiencia de hierro), pero es un examen poco disponible en nuestro medio. En ocasiones una prueba terapéutica con hierro que evalúe el incremento de los reticulocitos en 1 semana y la mejoría de la Hb en 2 semanas, puede ser útil para distinguirlas. Finalmente, una anemia microcítica de ADE elevado, en quien se descartó deficiencia de hierro con todos los parámetros ferrocínéticos aumentados sugiere anemia sideroblástica. Los cuerpos de Heinz en el ESP pueden sugerir el diagnóstico, pero es la tinción de hierro medular la que nos dará la confirmación definitiva.

En una anemia microcítica, la apreciación de que el VCM puede estar muy bajo en relación con el conteo de #GR puede ser muy subjetiva, por esto para intentar objetivar la sospecha de talasemia existen varios índices, aquí citamos el más estudiado. Valores <13, sugiere talasemia y >13 sugiere deficiencia de hierro. **Figura 2.**

Índice de Mentzer = VCM/#GR.

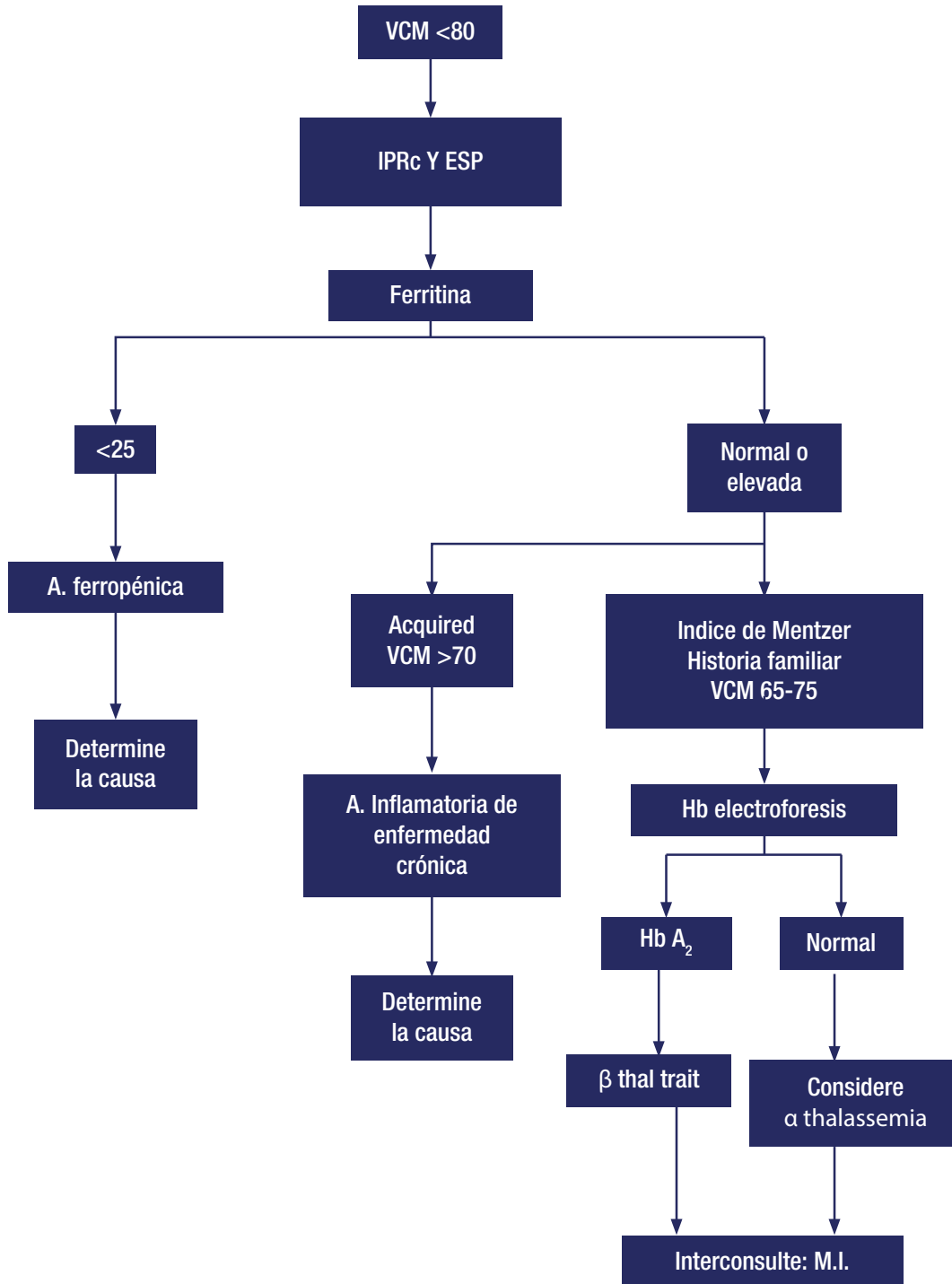


Figura 2. Algoritmo de la anemia microcítica. VCM, Volumen corpuscular medio. IPRc índice de producción de reticulocitos corregidos. ESP, extendido de sangre periférica. Hb, hemoglobina. A, anemia. MI, Medicina interna. Thal, Talasemia.

Anemia normocítica

En la anemia normocítica el examen más útil para discriminar su causa es el %Retis y el IPRc. Todo IPRc que indique anemia arregenerativa debe motivar investigar causas normocíticas y macrocíticas de anemia. Una deficiencia de vitamina B12 concomitante a una deficiencia de hierro pueden generar una anemia normocítica arregenerativa con ADE aumentado (este último con 2 picos de población de glóbulos rojos), denominada anemia dimórfica. Sin embargo, si el IPRc indica anemia arregenerativa y el ADE es normal, la primera posibilidad es que se trate de una anemia inflamatoria por enfermedad crónica (de la cual la enfermedad renal crónica es la causa más frecuente). Si el IPRc indica que la anemia es regenerativa entonces el siguiente paso es (si el paciente no tiene un sangrado agudo evidente) **evaluar el perfil de hemólisis**. Las anemias hemolíticas usualmente cursan con elevación de la enzima lactato deshidrogenasa (LDH >200 U/L) pero este marcador no es específico ya que la eritropoyesis ineficaz, por deficiencia severa de vitamina B12 y folatos también elevan esta enzima. La hiperbilirrubinemia indirecta (bilirrubina directa <30 % de la bilirrubina total) también ayudan a sospechar hemólisis en el paciente icterico (bilirrubina total >2 mg/dL). Sin embargo, el marcador más específico de hemólisis es la disminución en la haptoglobina (<35 mg/dL) y aunque es un reactante de fase aguda, esta proteína no se afecta por las transfusiones recientes. Una vez establecido el cuadro clínico y una anemia normocítica regenerativa con perfil de hemólisis el siguiente paso es solicitar **la prueba de Coombs directo**. Con este y el extendido de sangre periférica (ESP) se puede orientar a si la causa de la anemia hemolítica es autoinmune (Coombs positiva), microangiopática (poiquilocitosis a expensas de esquistocitos en el ESP y trombocitopenia), infecciosa (malaria) y otras causas congénitas de anemia hemolítica (relacionadas con defectos hereditarios: hemoglobinopatías, membranopatías o enzimopatías). **Figura 3.**

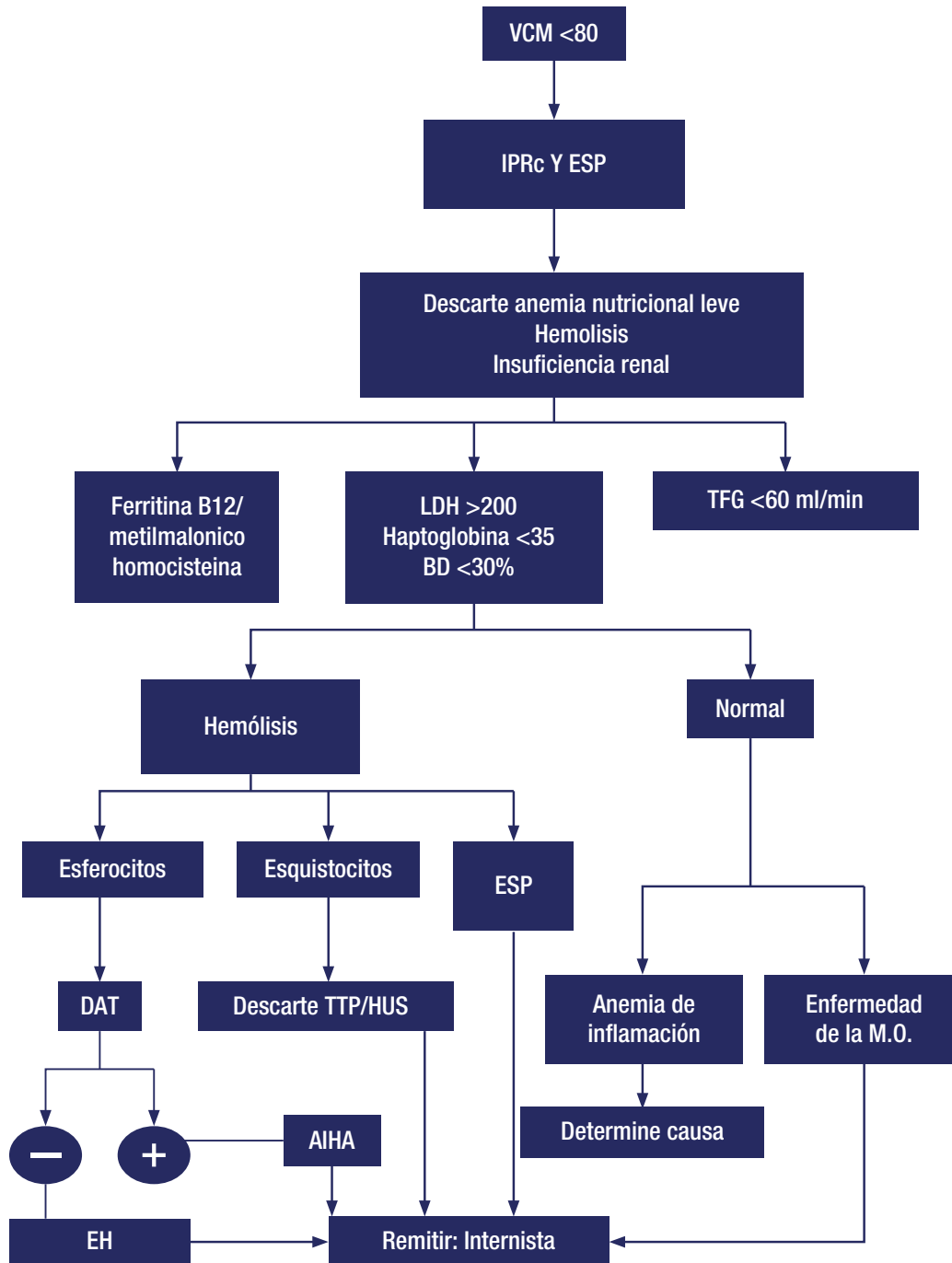


Figura 3. Algoritmo de la anemia normocítica. VCM, Volumen corpuscular medio. IPRc, índice de producción de reticulocitos corregidos. ESP, extendido de sangre periférica. LDH, Deshidrogenasa láctica, BD, bilirrubina directa. TFG, Tasa de filtración glomerular. DAT, prueba de aglutinación directa (Coombs). EH, Esferocitosis hereditaria. AHAI, Anemia hemolítica autoinmune. MO, Médula ósea.

Anemia macrocítica

El grado de elevación del VCM es un primer paso para enfocar la anemia macrocítica. Elevaciones marcadas (VCM >110 fL) son sugestivas de anemia por deficiencia de Vitamina B12, folatos, mielodisplasia y algunos medicamentos (por ejemplo: metformina, hidroxiurea, metotrexate, zidovudina, azatioprina, 5-fluorouracilo). En cambio, VCM entre 100 – 110 fL son más compatibles con anemia por abuso de alcohol, cirrosis hepática, hipotiroidismo y reticulocitosis. El paso siguiente es la medición de niveles de vitamina B12 y ácido fólico. Los valores de vitamina B12 <200 pg/mL sugieren fuertemente su deficiencia, sin embargo, este examen tiene una tasa de falsos negativos del 50 %. Niveles de folato sérico <4 ng/mL indican su deficiencia, pero es un examen que no mide el folato intraeritrocitario (poliglutamizado) y puede aumentarse con ingestas recientes. Por lo anterior, se recomienda mediciones de niveles de ácido metilmalónico (>400 nmol) y de homocisteína (>14 µmol) cuyo aumento es evidencia de deficiencia tisular de estas vitaminas. Finalmente, en un contexto clínico apropiado, las características de displasia en el ESP y la confirmación en la biopsia y mielograma de la médula ósea permiten diagnosticar los síndromes mielodisplásicos. **Figura 4.**

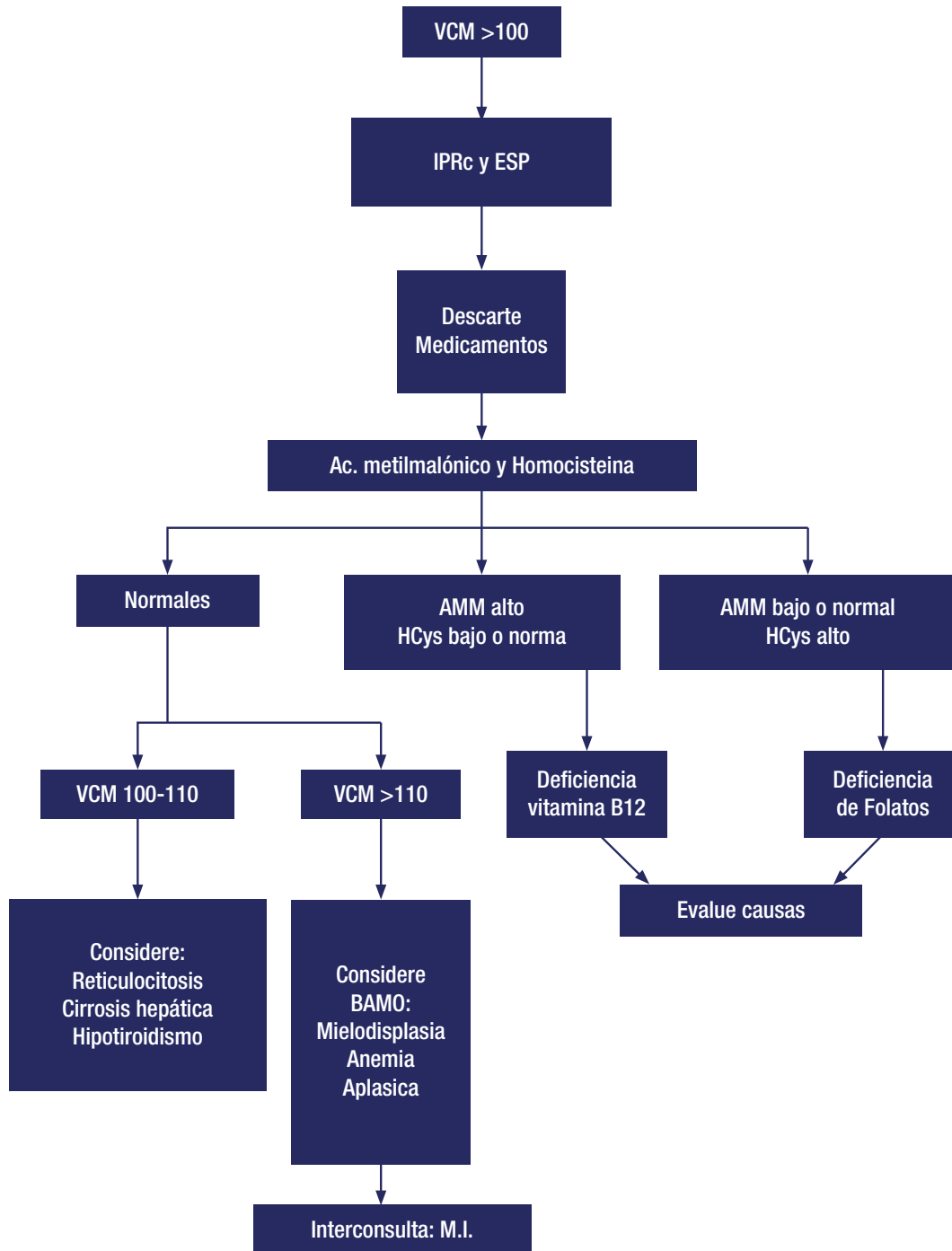


Figura 4. Algoritmo de la anemia macrocítica. VCM, Volumen corpuscular medio. IPRc índice de producción de reticulocitos corregidos. ESP, extendido de sangre periférica. AMM, Ácido metilmalónico. HCys, Homocisteína. BAMO, Biopsia aspirado de médula ósea. MI, medicina interna.

Aproximación terapéutica

En el paciente con anemia aguda por sangrado se debe estabilizar inicialmente al paciente con uso de cristaloides. La mayoría de las recomendaciones coinciden en que son los hallazgos en el examen físico (disnea, angina, ortostatismo, taquicardia, hipotensión, soplo sistólico) los que deben guiar la terapia transfusional. En términos generales, pacientes críticamente enfermos (sepsis) se prefieren transfundir con

Hb <8 g/dL, en pacientes sin una enfermedad o ancianos con enfermedades cardiovasculares el criterio es Hb <7 g/dL. La mayoría del resto de los pacientes debe transfundirse solo con Hb de 6 g/dL. Siempre hacer controles postransfusionales y utilizar solo el número de unidades de glóbulos rojos requerida. Los pacientes con anemia hemolítica autoinmune pueden empeorar con la transfusión y presentar hiperhemólisis por lo que su transfusión debe seguir unas pautas específicas (Tabla 9).

Escenario clínico de la anemia	Terapia específica y recomendaciones
Deficiencia de hierro	Fórmula de Ganzoni: deficiencia de hierro IV (mg) = $(2,6 \times \Delta\text{Hb} \times \text{Kg peso}) + 500$ o 800 mg. Hierro sacarato (amp 100 mg) 200 mg de IV en DAD 5 % 250 cc cada 48 hr. Pasar en 1 hr. Sulfato ferroso 300 mg (65 mg de Fe++) 2 tab VO interdiario.
Deficiencia de vitamina B12	Cianocobalamina 1 amp (1 mg) IM cada día por 7 días, luego 1 amp cada semana por 1 mes, luego mensual por 3 meses y luego 1 amp cada 3 meses.
Deficiencia de folatos	Ac fólico 1-3 mg VO cada día.
Anemia de células falciformes*	Hidroxiurea (tab de 500 mg) 17 – 30 mg/Kg VO cada día dividido en 3 dosis.
Anemia hemolítica autoinmune*	Metilprednisolona amp 500 mg IV cada día por 3 días. Transfusión solo si hay choque 1 unidad lenta y tibia con alotipo menos incompatible por RAI.
Microangiopatía trombótica*	Plasmaféresis: 1 – 1,5 veces x volumen plasmático estimado (en litros) = $0,07 \times \text{peso (kg)} \times (1 - \text{hemato-crito}/100)$. Aproximadamente 35 cc/Kg para 2 horas.
Hemoglobinuria paroxística nocturna*	Eculizumab 600 mg IV cada semana x 4 semanas inicialmente (previa vacunación contra meningococo).

Continúa en la siguiente página.

Escenario clínico de la anemia	Terapia específica y recomendaciones
Deficiencia de hierro	Fórmula de Ganzoni: deficiencia de hierro IV (mg) = $(2,6 \times \Delta Hb \times Kg \text{ peso}) + 500$ o 800 mg. Hierro sacarato (amp 100 mg) 200 mg de IV en DAD 5 % 250 cc cada 48 hr. Pasar en 1 hr. Sulfato ferroso 300 mg (65 mg de Fe++) 2 tab VO interdiario.
Deficiencia de vitamina B12	Cianocobalamina 1 amp (1 mg) IM cada día por 7 días, luego 1 amp cada semana por 1 mes, luego mensual por 3 meses y luego 1 amp cada 3 meses.
Deficiencia de folatos	Ac fólico 1-3 mg VO cada día.
Anemia de células falciformes*	Hidroxiurea (tab de 500 mg) 17 – 30 mg/Kg VO cada día dividido en 3 dosis.
Anemia hemolítica autoinmune*	Metilprednisolona amp 500 mg IV cada día por 3 días. Transfusión solo si hay choque 1 unidad lenta y tibia con alotipo menos incompatible por RAI.
Microangiopatía trombótica*	Plasmaféresis: 1 – 1,5 veces x volumen plasmático estimado (en litros) = $0,07 \times \text{peso (kg)} \times (1 - \text{hematocrito}/100)$. Aproximadamente 35 cc/Kg para 2 horas.
Hemoglobinuria paroxística nocturna*	Eculizumab 600 mg IV cada semana x 4 semanas inicialmente (previa vacunación contra meningococo).

Tabla 9. Consideraciones terapéuticas del paciente con anemia. *Todas las anemias hemolíticas deben suplementarse con ácido fólico de 3-5 mg diarios. Hb, hemoglobina. Hr, hora. Kg, kilogramo. mg, miligramo. Cc, centímetros cúbicos. Amp, ampolla. Tab, tableta. VO, vía oral. IV, intravenoso. SC, subcutáneo. UI, unidades internacionales. RAI, reacción de anticuerpos irregulares.

Bibliografía

1. Vieth J, Lane D. Anemia Emerg Med Clin N Am 32 (2014) 613–628.
2. Kujovich, J Evaluation of anemia Obstet Gynecol Clin N Am 43 (2016) 247–264.
3. Dhaliwal, G Cornett, P. Tierny, L Hemolytic anemia. Am Fam Phys June 1, 2004 / Vol 69, Number 11.
4. Teffery, A. Anemia in Adults: A Contemporary Approach to Diagnosis Mayo Clin Proc. 2003;78:1274-1280.
5. Thomas G. D Microcytic Anemia N Engl J Med 2014; 371:1324-31.
6. Campuzano, G. Utilidad clínica del extendido de sangre periférica: los eritrocitos Medicina & Laboratorio, Volumen 14, Números 7-8, 2008.
7. Weiss, G. Goodnough, L. Anemia of Chronic Disease N Engl J Med 2005;352:1011-23.
8. Atencia CJ, Quintero C. Primera serie de casos reportada en Colombia de la enfermedad por aglutininas frías primaria y secundaria. Experiencia de un centro de referencia. en Medellín entre 2010 y 2017. Iatreia. 2020 Abr-Jul;33(2):123-132.
9. Bain, B. Diagnosis from the Blood Smear N Engl J Med 2005;353:498-507.
10. Stabler, S. Vitamin B12 Deficiency N Engl J Med 2013;368:149-60.
11. Alcaíno, H. Pozo, J. Pavez, M. Toledo, H. (). Ancho de distribución eritrocitaria como potencial biomarcador clínico en enfermedades cardiovasculares. Revista médica de Chile 2016; 144(5), 634-642



Capítulo 17

Enfoque clínico del paciente adulto con dolor articular en consulta externa

Adriana Lucía Vanegas García

Médica, internista y reumatóloga de la Universidad de Antioquia
Reumatóloga en el Hospital Universitario San Vicente Fundación
Docente de reumatología de la Facultad de Medicina
Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Guía para el aprendizaje

¿Qué debe repasar antes de leer este capítulo?

- Anatomía y semiología del sistema osteomuscular.

Los objetivos de este capítulo serán:

- Dirigir el diagnóstico de un paciente que consulta por dolor articular.
- Reconocer algunas de las enfermedades que se presentan con dolor articular.

Viñeta clínica

Hombre de 40 años, hipertenso en tratamiento con hidroclorotiazida, que consultó por cuadro clínico de un día de evolución de dolor 10/10 de intensidad, incapacitante en el hallux derecho, no toleraba el roce de la sábana ni cedía con acetaminofén. Negaba otros síntomas o episodios previos. Antecedentes personales: consumo de alcohol semanal hasta la embriaguez. Al examen físico tenía artritis eritematosa de la primera articulación metatarsofalángica derecha con edema, calor y eritema en el dorso del antepié derecho.

Introducción

El dolor articular es una causa frecuente de consulta, debido a su amplio diagnóstico diferencial requiere de un interrogatorio detallado y un examen físico completo para identificar la presencia de una enfermedad sistémica o grave y definir los paraclínicos que se solicitarán de acuerdo con la sospecha clínica. Siempre debe preguntarse por antecedentes de trauma, artropatías previas, cirugías articulares, prótesis articulares, estado de inmunosupresión, comorbilidades y recurrencia de los síntomas.

Para el examen físico del sistema locomotor en el escenario del cuidado primario se ha recomendado la estrategia GALS (*Gait, Arms, Legs, Spine*), de manera que sea una forma abreviada, sistemática y práctica.

Consiste en hacerle tres preguntas al paciente:

1. ¿Ha tenido dolor o rigidez en sus músculos, articulaciones

o espalda?

2. ¿Se le dificulta vestirse solo completamente?

3. ¿Se le dificulta subir y bajar escaleras?

Una respuesta positiva requerirá mayor profundidad. Si las tres son negativas es poco probable una alteración musculoesquelética importante.

Con el paciente en ropa interior se debe evaluar luego:

La marcha (*Gait*): inspeccionar al paciente mientras camina, se voltea y regresa. Buscar limitaciones en el movimiento y equilibrio y describa el tipo de marcha.

La columna (*Spine*): inspeccionar al paciente de pies por delante, de lado y atrás.

- Por detrás para observar las características de la columna vertebral y extremidades inferiores. Palpar las vértebras y los músculos paraespinales en busca de dolor y contracturas musculares.
- De lado para observar los contornos normales de la columna vertebral. Pedirle al paciente que se incline hacia adelante sin doblar las rodillas y que trate de tocarse los dedos de los pies, evaluar puntos sensibles y puntos gatillo.
- De frente para evaluar la flexión lateral de la columna cervical al pedirle al paciente que trate de colocar la oreja sobre el hombro de cada lado sin levantar el hombro.

Los brazos (*Arms*): de frente se le pide al paciente que coloque las dos manos detrás de la cabeza con los codos hacia atrás, luego que coloque las dos manos hacia el frente con los codos extendidos y con las palmas hacia abajo y los dedos rectos, luego que gire ambas manos, luego que empuñe cada mano y luego que toque la punta de cada dedo con la punta del primer dedo. Evaluar la presencia de edema o deformidades. Luego se realiza compresión lateral de la segunda a la quinta articulación metacarpofalángica o squeeze test (**Figura 1**) para identificar inflamación articular no evidente (es positiva si hay dolor).



Figura 1. Prueba de compresión lateral (*squeeze test*).
Tomado de *servicio de reumatología Universidad de Antioquia/ Hospital Universitario San Vicente Fundación.*

Las piernas (*Legs*): con el paciente de pies inspeccionar alteraciones (cuando se evalúe la marcha igualmente) y con el paciente acostado hacer flexión de cadera y rodilla y luego rotación interna y externa de la cadera en flexión, para evaluar los arcos de movimiento y si hay crepitación de rodillas, buscar dolor patelofemoral o derrame al presionar hacia abajo las rótulas (signo del tímpano). Con la cadera flexionada en abducción y rotación externa hacer compresión hacia abajo para estresar la articulación sacroilíaca correspondiente (signo de Patrick o FABERE). Evaluar la presencia de edema o deformidades. Comprimir de la segunda a la quinta articulación metatarsofalángica similar a como se hizo en manos.

El enfoque del paciente con dolor articular puede hacerse respondiendo las siguientes preguntas:

1. ¿El dolor es articular o no articular?

- **Articular:** las estructuras afectadas pueden ser el hueso subcondral, cartilago articular, cavidad sinovial, cápsula articular y membrana sinovial. Usualmente el dolor es profundo, localizado, se presenta con movimientos activos y pasivos, puede acompañarse de crepitación, bloqueo, inestabilidad y deformidad.
- **No articular:** cuando están afectados los músculos, entesis, bursas, tendones, ligamentos. El dolor es difuso generalmente y se presenta con los movimientos activos.

Artritis con componente periarticular:

- Celulitis: artritis infecciosa, gota.
- Dactilitis: gota, artritis psoriásica, artritis tuberculosa, sarcoidosis.
- Tenosinovitis: artritis gonocócica, lupus, gota, artritis psoriásica.
- Entesitis: espondiloartritis.

2. ¿El dolor es mecánico o inflamatorio?

- **Dolor mecánico:** empeora en movimiento, mejora con el reposo, no hay rigidez asociada o si se presenta es de corta duración (gelamiento), puede haber edema, pero no hay calor ni eritema. El ejemplo más típico es la osteoartritis.
- **Dolor inflamatorio:** empeora en reposo, mejora con el movimiento, se acompaña de rigidez prolongada mayor a 30 minutos, calor y edema (con o sin eritema). El ejemplo más típico es la artritis reumatoide.

Cuando encontramos **artritis con eritema** se debe descartar: artritis infecciosa, artritis por cristales, artritis reactiva y reumatismo palindrómico.

3. ¿Cuál es el tiempo de evolución?

- Agudo: menos de 6 semanas (**ver Figura 2**)
- Crónico: mayor a 6 semanas de duración (**ver Figura 3**)

Enfoque clínico del paciente adulto con dolor articular en consulta externa

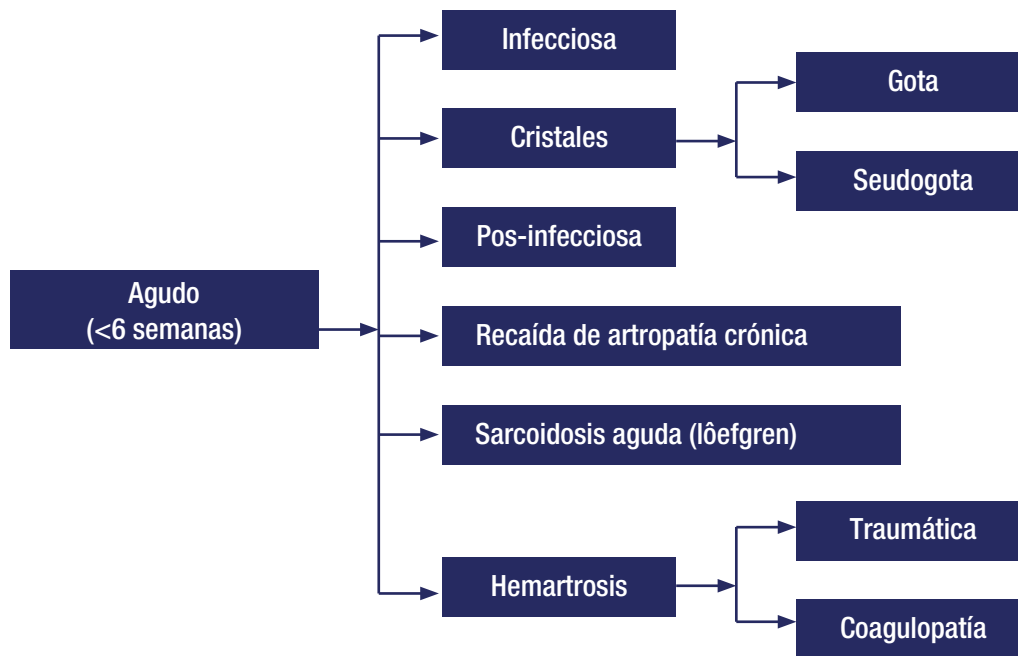


Figura 2. Etiología de la artritis aguda.

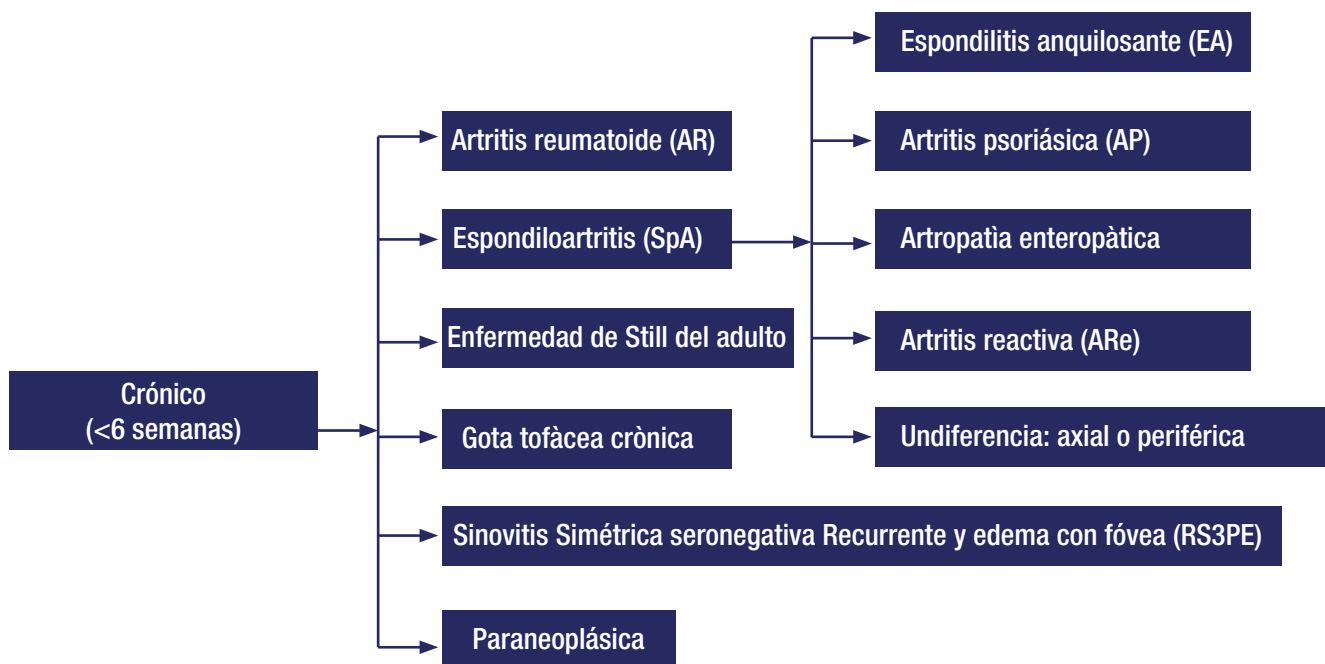


Figura 3. Etiología de la artritis crónica.

4. ¿Cuál es el patrón del dolor?

- **Sumatorio (aditivo):** la inflamación articular es persistente, se afectan varias articulaciones al mismo tiempo y se van añadiendo otros grupos articulares con la evolución. Ejemplos: artritis reumatoide (AR), lupus eritematoso sistémico (LES), espondiloartritis, osteoartritis.
- **Migratorio:** la inflamación articular aparece en una articulación o articulaciones, resuelve y reaparece en otras articulaciones diferentes. Ejemplos: artritis gonocócica, fiebre reumática, enfermedad de Lyme.
- **Intermitente:** la inflamación articular se presenta en episodios de corta duración usualmente, con completa resolución entre ellos y períodos asintomáticos. Ejemplos: artropatía por cristales, reumatismo palindrómico, artritis reactiva, enfermedad de Still del adulto, sinovitis simétrica seronegativa recurrente con edema y fóvea (RS3PE), hidrartrosis periódica intermitente.

El reumatismo palindrómico (Enfermedad de Hench Rosenberg) es una enfermedad de inflamación articular de instalación súbita, con una máxima intensidad en pocas horas, que aparece en cualquier momento del día y de forma impredecible en crisis que se limitan generalmente a una o dos articulaciones, con compromiso inflamatorio de tejidos blandos, acompañado de eritema periarticular, con una duración de 2-3 días, usualmente se autolimita o responde muy bien a los antiinflamatorios, con periodos asintomáticos.

5. ¿Cuántas articulaciones están afectadas?

- **Monoartritis:** una (1) articulación.
- **Oligoartritis:** dos (2) a cuatro (4) articulaciones.
- **Poliartritis:** cinco (5) articulaciones o más.

Monoartritis/oligoartritis aguda: artritis infecciosa, artritis por cristales, artritis reactiva, reumatismo palindrómico, sarcoidosis aguda.

Monoartritis/oligoartritis crónica: artritis tuberculosa, artritis por cristales, espondiloartritis, artropatía de Charcot, sinovitis villonodular.

Poliartritis aguda: virales, post-infecciosas, recaída de artropatía crónica.

Poliartritis crónica: AR, LES, artritis psoriásica, RS3PE, síndrome de Sjögren, artritis paraneoplásica, vasculitis (más artralgiás que artritis), síndrome antisintetasa.

6. ¿Cuáles articulaciones y de qué manera?

- **Simétrico:** grupo articular a lado y lado del cuerpo. Ejemplo: AR, osteoartritis (OA).
- **Asimétrico:** grupo articular a un solo lado. Ejemplo: espondiloartritis con compromiso periférico (artritis psoriásica, artritis reactiva, espondilitis anquilosante).
- **Axial:** compromiso de la columna vertebral y articulaciones sacroilíacas. Ejemplo: espondiloartritis con compromiso axial (espondilitis anquilosante, espondiloartritis psoriásica), espondiloartrosis.

En la AR se pueden comprometer de forma simétrica y aditiva las articulaciones: columna cervical, temporomandibular, hombros, codos, muñecas, metacarpofalángicas (MCF), interfalángicas proximales (IFP) de manos y pies, rodillas y metatarsofalángicas (MTF).

La artritis psoriásica puede afectar codos, los dedos de las manos en rayo o de los pies en rayo (MCF o MTF, IFP, IFD), tobillos, muñecas, sacroilíacas. Su forma de presentación puede ser de 5 tipos:

- Poliarticular y simétrica similar a la artritis reumatoide (es la más frecuente).
- Oligoarticular asimétrica.
- Compromiso axial.
- Articulaciones interfalángicas distales, usualmente con compromiso de las uñas (onicolisis, mancha de aceite, hoyuelos).
- Mutilante: grave y deformante de manos y pies dando como resultado telescopaje o dedos en catalejo por la redundancia del tejido blando y piel circundante.

Enfoque clínico del paciente adulto con dolor articular en consulta externa

La espondilitis anquilosante afecta principalmente las articulaciones sacroilíacas y puede afectar la columna dorsolumbar, caderas, rodillas y hombros de forma asimétrica.

El reumatismo palindrómico suele afectar en forma asimétrica las muñecas, las articulaciones MCF y IFP.

La artritis por cristales de urato monosódico (gota) generalmente afecta la primera articulación metatarsofalángica; sin embargo, puede afectar rodilla o tobillo. Ocasionalmente pueden presentarse crisis en mujeres posmenopáusicas que afectan las articulaciones interfalángicas distales de las manos sobre los nódulos de Heberden.

La artritis por cristales de pirofosfato de calcio puede comportarse según su forma de presentación como seudogota (afecta similares articulaciones que la gota), pseudo-artritis reumatoide (poliartritis de muñecas, MCF e IFP), pseudoartrosis (rodillas, caderas, hombros), seudoespondiloartritis (columna) o pseudocharcot (pérdida de la alineación y colapso de tobillos y retropié). La artritis por depósito de cristales de hidroxapatita genera el llamado *Hombro de Milwaukee* con destrucción articular de rápida progresión, a veces puede afectar las rodillas.

La osteoartritis primaria afecta columna cervical, hombros, columna lumbar, caderas, primera articulación carpometacarpiana (trapezio metacarpiana o rizartrosis), IFP, IFD, rodillas, primera metatarsofalángica. Usualmente respeta codos, muñecas, MCF y tobillos y si estos están afectados debe tratarse de osteoartritis secundaria y debe buscarse la causa.

La fibromialgia genera dolor articular de características mixtas pero que se asocia a quejas múltiples con síntomas dolorosos de los cuatro cuadrantes, con fatiga, alteraciones del sueño y el ánimo, cefalea, estreñimiento o diarrea, alteraciones cognitivas y cefalea crónica.

7. ¿Qué lo mejora y lo empeora?

Es importante conocer los tratamientos previos que ha usado el paciente y si estos lo han mejorado, en qué proporción y si ha tenido efectos adversos a los mismos. También saber si hay posturas o movimientos en los que aparezca el dolor o si se asocia a momentos de estrés o se desencadenó por eventos de impacto emocional.

8. ¿Se acompaña de manifestaciones extraarticulares?

- **Sistémicas:** fiebre (enfermedad de Still del adulto, rara vez la artritis infecciosa o la reactiva, LES), pérdida de peso (AR, LES, paraneoplásica).
- **Oculares:** epiescleritis, escleritis y queratitis ulcerativa periférica (AR, granulomatosis con poliangeitis), uveítis (espondiloartritis), ojo seco (Síndrome de Sjögren, AR).
- **Mucocutáneas:**
 - Exantema fotosensible, eritema malar, úlceras orales y nasales, alopecia, fenómeno de Raynaud, lesiones discoides (LES).
 - Exantema evanescente, fenómeno de Köebner, dermatografismo (Enfermedad de Still).
 - Balanitis circinada, queratodermia blenorragica (artritis reactiva).
 - Eritema nodoso (sarcoidosis).
 - Tofos (gota).
 - Nódulos reumatoides (AR).
 - Placas de psoriasis, cambios ungulares (artritis psoriásica).
 - Manos de mecánico, pies de escalador (síndrome antisintetasa).
- **Gastrointestinales, respiratorios, neurológicos, genitourinarios, etc.**

Paraclínicos en el enfoque inicial del paciente con dolor articular

Deben servir como métodos de apoyo para confirmar la sospecha clínica que se tiene gracias a un minucioso interrogatorio y examen físico para evitar caer en el concepto erróneo de “panel autoinmune o reumatológico”. Como estudios iniciales nos valemos del hemoleucograma, eritrosedimentación, proteína C reactiva (PCR) y uroanálisis. El conteo de glóbulos blancos generalmente es normal, puede haber leucocitosis con desviación a la derecha en caso de artritis infecciosa o por cristales, además de elevación de la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la PCR. Los niveles de ácido úrico pueden estar normales incluso en ataque agudo de gota debido a su precipitación en forma de cristales de urato monosódico. Solamente si la sospecha clínica lo apoya solicitamos factor reumatoide,

anticuerpos anti-citrulina, ANA, anti-ENA, anti-DNA, niveles de complemento o HLA B27.

En los casos de monoartritis aguda siempre se debe hacer artrocentesis diagnóstica buscando descartar especialmente

infección por medio del citoquímico (**Tabla 1**) y cultivo del líquido sinovial, también sirve para detectar los cristales fagocitados en los ataques agudos de gota (**Figura 4**) o pseudogota.

Clasificación	Leucocitos	Polimorfonucleares	Ejemplo
Normal	0-200/mm ³	<25 %	-
No inflamatorio	< 2000/mm ³	<25 %	Osteoartritis
Inflamatorio	2000-5000/mm ³	>75 %	Artritis reumatoide Artritis psoriásica Artritis por cristales
Séptico	> 50000/mm ³	>90 %	Artritis séptica Gota Artritis reactiva
Hemorrágico	-	-	Trauma, coagulopatía, sinovitis villonodular, artritis por cristales de hidroxapatita

Tabla 1. Citoquímico del líquido sinovial.



Figura 4. Directo de líquido sinovial con cristales de urato monosódico en forma de aguja fagocitados por células inflamatorias. Tomado de servicio de *reumatología Universidad de Antioquia/Hospital Universitario San Vicente Fundación*.

En cuanto a las imágenes diagnósticas, se escoge el examen según el tiempo de evolución, la articulación afectada y la sospecha diagnóstica. Las radiografías articulares siempre deben hacerse comparativas para evaluar si los hallazgos son variantes anatómicas o se presentan de forma simétrica. En artritis aguda de origen no traumático poco sirven las radiografías debido a que solamente se encontrará edema de tejidos blandos, sin embargo, la ecografía, especialmente de un hombro, codo, rodilla o tobillo puede confirmar el derrame articular y servir de guía para artrocentesis diagnósticas.

Artralgia sospechosa de progresión a artritis reumatoide

La fase de síntomas que precede los signos inflamatorios típicos de artritis es la primera posibilidad de reconocer clínicamente a aquellos pacientes que tienen mayor riesgo de progresión a AR, independientemente de los exámenes de laboratorio, esto con el fin de reconocerlos de forma temprana

Enfoque clínico del paciente adulto con dolor articular en consulta externa

y remitirlos oportunamente a reumatología para definir el inicio temprano de medicamentos modificadores de la enfermedad.

Consiste en un grupo de características clínicas que permiten identificar a los pacientes con dolor articular (artralgia sin artritis al examen físico), sin otra explicación para este síntoma:

1. Inicio reciente del dolor articular (menor a 1 año).
2. Dolor en articulaciones metacarpofalángicas.
3. Rigidez matutina mayor o igual a 60 minutos.
4. Síntomas más intensos temprano en la mañana.
5. Familiar en primer grado con AR.
6. Dificultad para empuñar.
7. Prueba de compresión lateral en MCF positiva (**Figura 1**).

La presencia de 3 o más de estas características clínicas tiene una sensibilidad del 90 % y una especificidad del 74 % para identificar a un paciente con artralgias sospechosas de progresión a AR.

Mensajes indispensables

Una anamnesis detallada y un examen físico minucioso son esenciales para el abordaje diagnóstico del paciente que consulta por dolor articular (**Figura 5**).

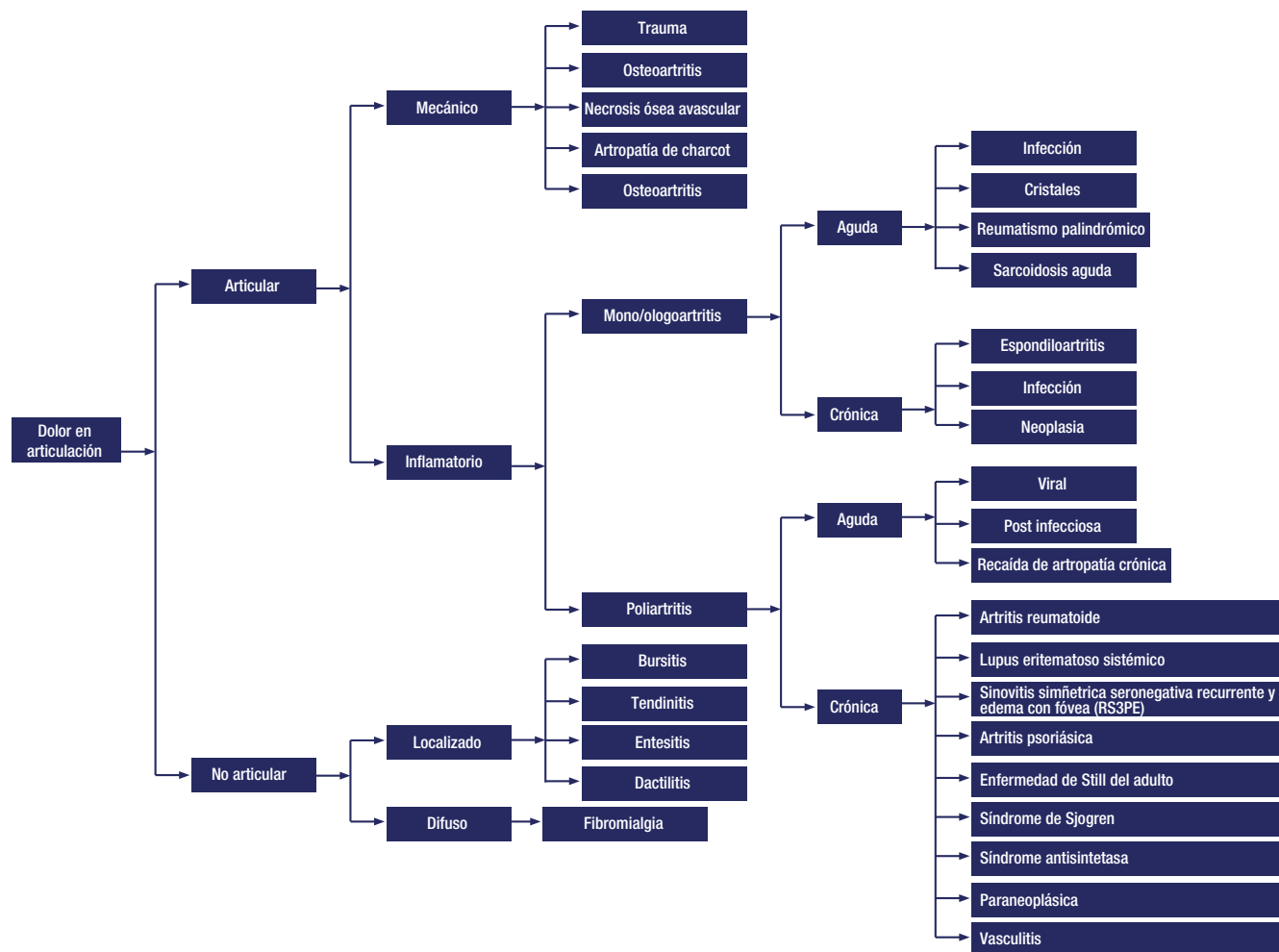


Figura 5. Algoritmo para el enfoque inicial del paciente con dolor articular.

Enfoque clínico del paciente adulto con dolor articular en consulta externa

Los exámenes de laboratorio y las imágenes deben servir como métodos de apoyo para confirmar la sospecha clínica

y su solicitud racional debe estar guiada por dicha sospecha (Figura 6).

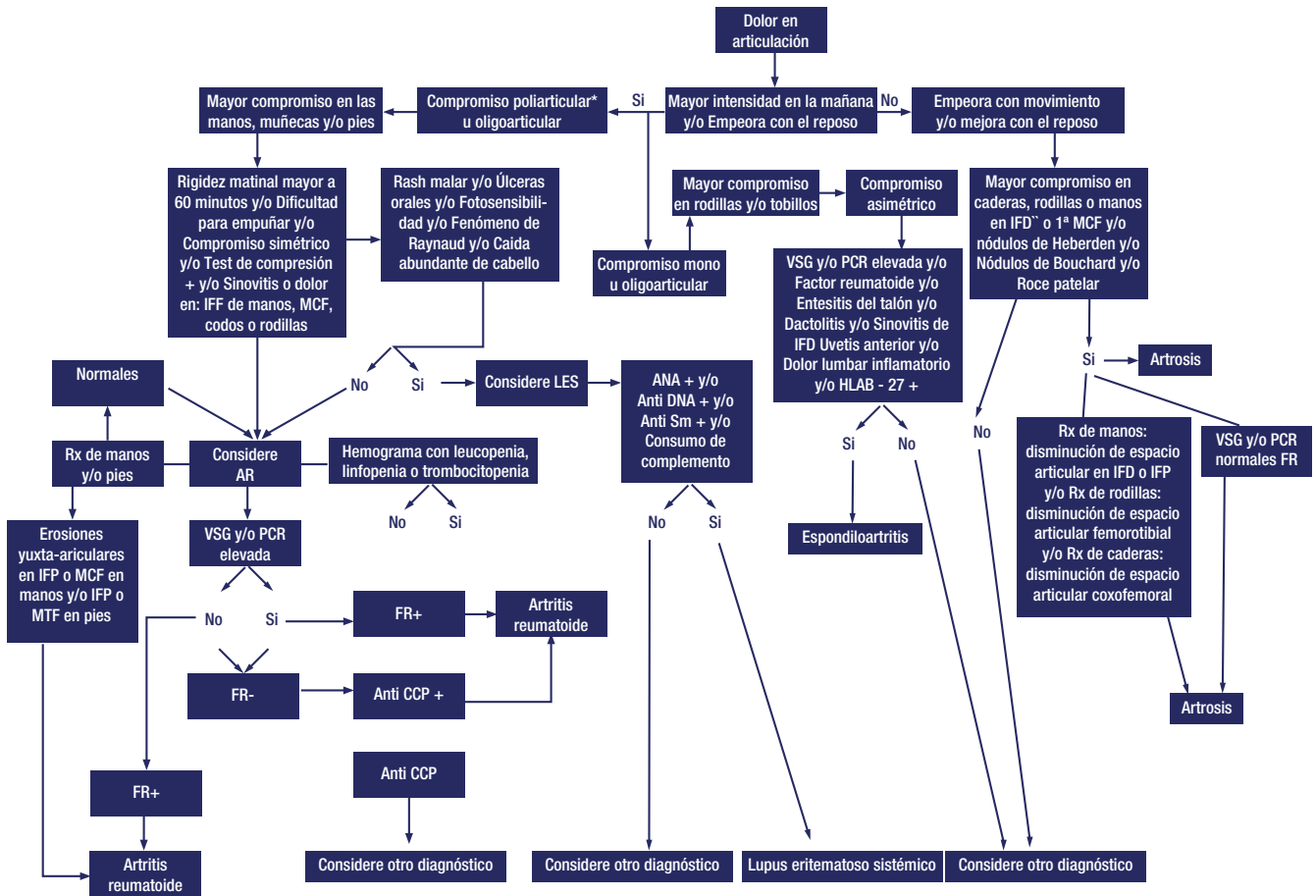


Figura 6. Algoritmo para la identificación en cuidado primario de cuatro enfermedades que tienen como síntoma en común el dolor articular. IFP (interfalángicas proximales), IFD (interfalángicas distales), MCF (metacarpofalángicas), MTF (metatarsofalángicas), AR (artritis reumatoide), VSG (velocidad de sedimentación globular), PCR (proteína C reactiva), antiCCP (anticuerpos anticitrulina), ANA (anticuerpos antinucleares), FR (factor reumatoide). Modificado y reproducido con permiso de los autores, referencia 1.

Toda monoartritis aguda es una urgencia y se sospecha infección hasta demostrar lo contrario y amerita artrocentesis diagnóstica. Toda monoartritis crónica en el contexto colombiano es de etiología tuberculosa hasta demostrar lo contrario y exige biopsia de sinovia para estudios microbiológicos apropiados, además de los histopatológicos.

Los pacientes sin artritis, pero con artralgiás de inicio reciente (menos de 1 año), afectación de MCF (dolor, prueba de compresión lateral positiva o dificultad para empuñar), rigidez matutina prolongada o síntomas más intensos en las mañanas o con antecedente de un familiar en primer grado con AR, tienen mayor riesgo de progresión a AR y deben ser remitidos de forma temprana al reumatólogo.

Viñeta clínica (desenlace)

Al paciente se le realizaron paraclínicos que demostraron leucocitosis con neutrofilia, elevación de la eritrosedimentación (80 mm/h) y la proteína C reactiva (5 mg/dl) y niveles de ácido úrico normales 5 mg/dl. Se diagnosticó artritis gotosa aguda y se le dio tratamiento con colchicina 1 mg y una hora después continuó con colchicina 0,5 mg cada 12 horas y naproxeno 500 mg cada 12 horas hasta que resolvió la crisis 72 horas después. Se ordenó seguimiento ambulatorio por medicina interna.

Bibliografía

1. Fernández-Ávila DG, Vanegas-García AL, et al. Design of an algorithm for the diagnostic approach of patients with joint pain. *Clin Rheumatol* 2021; 40: 1581-1591
2. Alpay-Kanitez N, Çelik S, Bes C. Polyarthritis and its differential diagnosis. *Eur J Rheumatol* 2019; 6: 167-73.
3. Kumar, A. How to investigate new-onset polyarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2014; 28: 844-859
4. van Steenberg HW, Aletaha D, Beart-van de Voorde LJJ, et al. EULAR definition of arthralgia suspicious for progression to rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 491-496.
5. Woolf AD, Akesson K. Primer: History and examination in the assessment of musculoskeletal problems. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008; 4: 26-33.
6. Cush JJ, Dao K. Acute polyarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006; 20: 653-657.



Capítulo 18

Enfoque diagnóstico del paciente con nódulo tiroideo

Carlos Alfonso Builes Barrera

Médico Internista- Endocrinólogo

Endocrinólogo Hospital de San Vicente Fundación Medellín

Docente sección de Endocrinología

Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

Definición

Se define un nódulo tiroideo como una lesión dentro de la glándula tiroides que es radiológicamente diferente del parénquima tiroideo circundante (1,2).

Los nódulos tiroideos pueden ser descubiertos de forma incidental durante un examen físico o por imágenes realizadas dentro del estudio de otros problemas médicos: Doppler carotídeo, tomografía, resonancia magnética o tomografía por emisión de positrones (PET).

¿Qué tan frecuentes son los nódulos tiroideos?

La prevalencia de los nódulos tiroideos varía según el método de identificación que se utilice. Por palpación, la prevalencia va del 4 al 7 % y por ecografía entre el 20 y 76 %. En cirugía y necropsias el porcentaje varía entre 50 y 65 %. La incidencia estimada anual es 0,1 % por año, lo que confiere un riesgo a lo largo de la vida de desarrollar un nódulo tiroideo del 10 % (1,2,3).

Son 4 veces más comunes en mujeres que en hombres y su frecuencia incrementa con la edad y el bajo consumo de yodo. La exposición a radiación ionizante tanto en la infancia como durante la vida adulta también incrementa el riesgo de desarrollar nódulos tiroideos: 2 % por año, y alcanza una incidencia pico en 15 a 25 años (1,2,4).

¿Cuál es la importancia clínica de un nódulo tiroideo?

El principal reto es definir si el nódulo tiroideo es benigno o maligno. La prevalencia de malignidad en los nódulos tiroideos es del 7 - 15 % aproximadamente (3) y es independiente del tamaño del nódulo. Los nódulos tiroideos descubiertos incidentalmente por PET tienen un riesgo de malignidad del 35 %, por lo tanto, siempre requieren evaluación histológica (1,2,3).

Los nódulos tiroideos también pueden coexistir con otras patologías tiroideas como tiroiditis subaguda, tiroiditis linfocítica crónica y enfermedad de Graves. Adicionalmente puede existir disfunción tiroidea (el caso de adenomas tóxicos, o bocio tóxico multinodular) y ocasionalmente el bocio nodular puede estar produciendo síntomas compresivos.

El papel del tamizaje del cáncer de tiroides en la población general es debatido (5) y la mayoría de las guías no lo recomiendan (2,3,4) excepto para personas de alto riesgo (**Tabla 1**) como aquellas que han tenido exposición a radiación en la infancia o adolescencia o tienen antecedentes de síndromes genéticos asociados con cáncer de tiroides. Por lo tanto, las imágenes solo deben realizarse en pacientes con nódulos tiroideos palpables o adenopatías cervicales (3).

La incidencia del cáncer de tiroides ha aumentado en los últimos años no solo por el sobre diagnóstico sino posiblemente por la exposición a factores de riesgo potencialmente modificables como obesidad, tabaquismo, influencias ambientales y exposición química (3).

En la **Tabla 1** se describen los factores de riesgo que incrementan la posibilidad de malignidad en los nódulos tiroideos.

Enfoque diagnóstico del paciente con nódulo tiroideo

Factores de riesgo que incrementan la posibilidad de malignidad en un nódulo tiroideo

Historia:

- Irradiación de cabeza y cuello en la infancia.
- Irradiación por trasplante de médula ósea.
- Exposición a radiación ionizante.
- Otras exposiciones a radiación: tratamiento del acné, ocupacionales.
- Historia familiar de cáncer de tiroides en familiares de primer grado.
- Síndromes relacionados con cáncer de tiroides: Síndrome de Cowden, complejo de Carney, neoplasia endocrina múltiple tipo 2, síndrome de Werner, poliposis familiar.
- Crecimiento de un nódulo existente o nódulo de rápido crecimiento.

Examen Físico:

- Adenopatías cervicales.
- Disfonía.
- Aumento de la consistencia a la palpación.
- Adhesión a tejidos circundantes.
- >4 cms.

Imagenológicos:

- Predominantemente sólido.
- Marcada hipoecogenicidad.
- Más alto que ancho.
- Microcalcificaciones (artefactos ecogénicos puntiformes).
- Márgenes irregulares.
- Adenopatías redondeadas (sospechosas).
- Incremento en la vascularización central.

En investigación:

- TSH sobre el límite de lo normal (7).
- Obesidad (6).
- Exposición ambiental: sílice (6).
- Tabaquismo (6).
- Autoinmunidad tiroidea (6).
- Aparición de nódulo tiroideo en PET.

Tabla 1. Factores de riesgo para malignidad en nódulo tiroideo. Adaptado de (3,6).

Historia clínica y examen físico

Un nódulo tiroideo puede tener diferentes etiologías que van desde benignas hasta malignas. (Tabla 2). El examen físico debe incluir de forma rutinaria la palpación de la tiroides y cadenas ganglionares en el cuello. Se deben evaluar las características de la glándula, si hay bocio definir cuál es su consistencia y si existen nódulos tiroideos describir la localización, tamaño consistencia y si se movilizan con la deglución.

Los nódulos malignos generalmente no son dolorosos y un crecimiento rápido puede indicar malignidad agresiva. Este escenario debe diferenciarse de la tiroiditis subaguda nodular, la cual se asocia con síntomas locales y sistémicos.

El crecimiento súbito, especialmente si se acompaña de dolor agudo puede sugerir hemorragia dentro del nódulo. La disfonía sugiere infiltración del nervio laríngeo recurrente por cáncer de tiroides. Disfagia, incomodidad o malestar en ciertas posiciones (estar acostado) y rara vez disnea, pueden sugerir efecto de masa. Se deben evaluar además síntomas de hipo o hipertiroidismo. La tiroiditis autoinmune puede presentarse como bocio firme con o sin nodularidad. Un bocio intratorácico puede ser difícil de detectar incluso si es grande, para ello debe hacerse la maniobra de Pemberton (desarrollo de plétora facial, ingurgitación yugular con la abducción de los brazos) que evalúa obstrucción torácica (3). En pacientes con nódulos tiroideos, la historia y el examen físico deben incluir la evaluación de los factores de riesgo mencionados en la Tabla 1 (3,6,7).

Benigno	Maligno	Malignidad de otro origen
Adenoma folicular.	Malignidad de las células foliculares o de las células C.	Linfoma tiroideo.
Adenoma de células de Hurthle.	Carcinoma papilar.	Metástasis a tiroides.
Quiste coloide.	Carcinoma folicular.	
Quiste simple.	Carcinoma de células de Hurthle.	
Quiste hemorrágico.	Carcinoma medular de tiroides.	
Tiroiditis linfocítica.	Carcinoma anaplásico.	
Tiroiditis granulomatosa.		
Infecciones.		

Tabla 2. Etiología de nódulo tiroideo. Adaptado de *Thyroid Nodules en Endocrinology Clinics of North America 2012*.

Pruebas de laboratorio

Todos los pacientes deben tener TSH. En la gran mayoría es normal; una TSH baja o suprimida sugiere nódulo autónomo o bocio tóxico multinodular (que puede ser confirmado a través de la hipercaptación en la gammagrafía de tiroides) y el tratamiento se hará de acuerdo con la etiología del hipertiroidismo primario.

La tiroiditis de Hashimoto puede presentarse con una fase

transitoria de hipertiroidismo, pero lo más usual es que la TSH esté alta al momento del diagnóstico. La elevación de la TSH sobre el rango de la normalidad se ha descrito como factor de riesgo para cáncer de tiroides (3,6,7).

En la versión resumida sería: nódulo tiroideo palpable con TSH suprimida va a gammagrafía de tiroides y con TSH normal o alta va a ecografía para definir según las características si amerita ACAF (aspirado con aguja fina).

Enfoque diagnóstico del paciente con nódulo tiroideo

La medición de los anticuerpos anti TPO no están indicados de rutina a menos que se sospeche una tiroiditis autoinmune. La medición de calcitonina no se recomienda excepto en pacientes con antecedentes familiares de neoplasia endocrina múltiple 2 (NEM) o carcinoma medular y en pacientes cuya citología no sea sugestiva de carcinoma papilar de tiroides (3). La tiroglobulina no es sensible ni específica para descartar malignidad en un paciente con nódulo tiroideo pues está más relacionada con la ingesta de yodo y el tamaño de la glándula. No se recomienda su medición de rutina en la evaluación de pacientes con nódulos tiroideos. (1,2,3,4,6).

Imágenes diagnósticas

Ecografía

Permite localizar nódulos con apariencia sospechosa y sirve de guía para la biopsia. No es invasiva y brinda información con respecto a las dimensiones del nódulo, estructura, cambios parenquimatosos y flujo Doppler. Con los transductores de alta frecuencia se pueden detectar lesiones tan pequeñas

como de 2 a 3 mm (1,2,3,4,6).

A todos los pacientes con nódulos palpables o sospecha de nódulo tiroideo se les debe hacer ecografía que permite documentar tamaño, localización, características del nódulo y adicionalmente permite el diagnóstico de otros nódulos no evidentes al examen físico.

Las características sospechosas de malignidad incluyen nódulo sólido o predominantemente sólido, más alto que ancho, marcada hipoeogenicidad, márgenes irregulares, microcalcificaciones, ausencia de halo e incremento de la vascularización central (8).

Si los nódulos son puramente quísticos o esponjiformes (el componente multiquístico ocupa >50 % del volumen del nódulo) la posibilidad de malignidad es muy baja. Basados en estas características, la Asociación Americana de Tiroides ATA (2) clasifica los nódulos en categorías de riesgo para definir qué nódulos deben ser evaluados con biopsia por aspiración. (Tabla 3).

Características	Bajo riesgo	Riesgo intermedio	Alto riesgo
Apariencia	Espongiforme/sólido	Sólido	Sólido
Quístico	Sí	No	No
Ecogenicidad	Iso/hiperecoico	Iso/hipoecoico	Hipoecoico
Márgenes	Definidas; calcificaciones periféricas en cáscara de huevo	Definidas	Irregulares, lobuladas
Vascularización	No	Periférica	Intranodular
Otros	Imagen en cola de cometa	Macrocalcificaciones	Microcalcificaciones, más alto que ancho, aparición de nódulo en PET
Riesgo de malignidad	5-10 %	10-20 %	70-90 %
Tamaño para ACAF	>1,5 cm	>1,0 cm	>1,0 cm

Tabla 3. Categorías de riesgo de los nódulos tiroideos y sugerencia de tamaño para guía ecográfica. PET: tomografía por emisión de positrones; ACAF: aspirado con aguja fina. Adaptado de (2,3).

Según la clasificación de radiólogos (TIRADS) se evalúan los aspectos del nódulo: composición, ecogenidad, forma, márgenes, focos ecogénicos y se dan puntos por cada una de ellas. El obtener 2 puntos clasifica como TIRADS 2; 3 puntos

TIRADS 3; de 4 a 6 puntos TIRADS 4; y 7 puntos TIRADS 5. El límite para definir la necesidad de ACAF para TIRADS 3 es mayor de 2,5 cm; en TIRADS 4: 1,5 cm; y en TIRADS 5: 1 cm (Tabla 4 y 5).

Categoría ATA	Descripción	Tamaño para ACAF	Vigilancia (eco) si el ACAF es negativo
Benigno	Quiste/ anecoico	No se recomienda	No se recomienda
Muy Bajo	Espongiforme	≥ 2 cm	2 años
Bajo	Mixto (sólido/ quístico). Hiper o isoecoico	≥1,5 cm	1 a 2 años
Intermedio	Sólido hipoecoico	≥1 cm	1 a 2 años
Alto	Muy hipoecoico con características sospechosas	≥1 cm	Nueva ecografía y ACAF en los siguientes 6 a 12 meses.

Tabla 4. Categoría de la Asociación Americana de Tiroides (ATA) 2015 y recomendación de evaluación. Adaptado de *Endocrinol Metab Clin N Am* 48 (61-84). 2019.

Categoría TIRADS	Descripción	Tamaño para ACAF	Vigilancia (eco) si el ACAF es negativo
0. Benigno	0 puntos	No se recomienda	—
2. No sospechoso	2 puntos	No se recomienda	—
3. Leve sospecha	3 puntos	≥2,5 cm	A 1, 3 y 5 años
4. Moderada sospecha	4 a 6 puntos	≥1,5 cm	A 1, 2, 3 y 5 años
5. Alta Sospecha	≥7 puntos	≥1 cm	Anual por 5 años

Tabla 5. Clasificación de radiólogos (TIRADS) y recomendación de evaluación.

Enfoque diagnóstico del paciente con nódulo tiroideo

Gammagrafía de tiroides

La ecografía permite la evaluación estructural de la glándula mientras que la gammagrafía permite la evaluación funcional de la misma. Esta última solo debe realizarse si la TSH está suprimida para el diagnóstico de nódulos "calientes" o hiperfuncionantes o bocio tóxico multinodular donde los nódulos pueden ser "calientes", "fríos" o "tibios". Los nódulos calientes usualmente no requieren ACAF pues su riesgo de malignidad es muy bajo. La gammagrafía no debe realizarse si la TSH es normal o alta.

Tomografía axial computarizada (TAC)

Cuando exista un bocio multinodular con síntomas compresivos se debe realizar una TAC simple y contrastada para evaluar el grado de extensión retroesternal, desviación de la tráquea y calibre del lumen.

Aspirado con aguja fina (ACAF)

En conjunto con la ecografía es la piedra angular de la evaluación del nódulo tiroideo. Se prefiere hacer ACAF guiado por ecografía que ha demostrado tener mayor sensibilidad que las biopsias guiadas por palpación para la sospecha de malignidad (9). Adicionalmente permite la localización precisa de nódulos no palpables o localizados de forma profunda y la definición del componente quístico de un nódulo (1,2,4).

Su propósito principal es tipificar la histología del nódulo tiroideo para determinar el riesgo de malignidad y reducir el riesgo de cirugías innecesarias. Las guías de la ATA (2) recomiendan ACAF para nódulos >2,0 cm si son espongiiformes; >1,5 cm si son de bajo riesgo o >1 si son de riesgo alto o intermedio. No hay evidencia que el estudio histológico de los nódulos <1,0 cm mejore los desenlaces clínicos (2,3,6).

Los pacientes de bajo y muy bajo riesgo pueden seguirse en el tiempo para evaluar el cambio en las características clínicas y ecográficas. También pueden ser manejados solo con seguimiento, pacientes con expectativa de vida limitada o alto riesgo quirúrgico (3).

Si el diagnóstico es bocio multinodular, cada nódulo debe ser evaluado según las características descritas en la **Tabla 3** y proceder a ACAF según el riesgo (2,3).

Las adenopatías sospechosas pueden requerir biopsia preferiblemente con medición de tiroglobulina (3). Un ganglio linfático normal no contiene tiroglobulina y una concentración medible en su contenido es sospechosa de cáncer de tiroides metastásico.

La citología tiroidea se reporta de acuerdo con el sistema de clasificación de Bethesda (**Tabla 6**).

Categoría diagnóstica	Riesgo de malignidad
Bethesda I: No diagnóstica o insatisfactoria	1 - 4 %
Bethesda II: Benigna (nódulos coloides, adenoma macrofolicular, tiroiditis linfocítica)	1 - 3 %
Bethesda III: Lesión folicular/atipia de significado indeterminado	5 - 15 %
Bethesda IV: Neoplasia folicular o neoplasia de células de Hurthle	15 - 30 %
Bethesda V: Sospecha de carcinoma papilar de tiroides	60 - 75 %
Bethesda VI: Maligna	97 - 99 %

Tabla 6. Sistema de clasificación de Bethesda para reporte de citopatología de tiroides. Adaptado de (2,3,5).

En el 70 % de los casos el resultado será benigno, el 10 – 15 % reportará lesión o atipia de significado indeterminado (FLUS/AUS, por sus siglas en inglés), neoplasia folicular o sospechoso de neoplasia folicular (FN/SFN, por sus siglas en inglés) y en 10-15 % el resultado será no diagnóstico o insatisfactorio.

Las citologías Bethesda III y IV (FLUS/AUS y FN/SFN) representan un reto. El carcinoma folicular se diagnostica por invasión de la cápsula del nódulo o invasión vascular y no por morfología celular (3), por lo tanto, es necesario tener muestras histológicas del nódulo que incluyen vasos y cápsula para poder hacer el diagnóstico lo cual generalmente se logra cuando se hace cirugía. Las lesiones foliculares y atipia celular no se correlacionan bien con el riesgo de carcinoma folicular, pero pueden tener un riesgo incrementado de carcinoma papilar de tiroides variante folicular. El riesgo de malignidad en las citologías indeterminadas es del 5-30 %. Las aproximaciones diagnósticas para estos casos dependen del contexto clínico e incluye seguimiento con ecografía y ACAF en 6-12 meses o hemitiroidectomía (2,3,6).

Marcadores moleculares

El análisis molecular del material obtenido en ACAF (técnica no disponible rutinariamente en Colombia) puede ayudar a seleccionar los nódulos que van para cirugía mediante la ausencia o presencia de mutaciones asociadas con cáncer de tiroides. El *Afirma Gene Expression Classifier (Veracyte, California)* permite el análisis de la expresión de RNAm en 167 genes con un valor predictivo alto (94 – 95 %) en nódulos con citología indeterminada, útil para descartar malignidad y de esta manera evitar la necesidad de cirugía en nódulos benignos. El *ThyGenX (Ingerspace Diagnostics, New Jersey)* utiliza secuenciación de próxima generación para identificar alteraciones en 8 genes asociados con cáncer de tiroides junto con marcadores con fusión de translocación de RNA con un valor predictivo negativo del 94 % y positivo del 74 %. *ThyroSeq v2 (CBLPath, Nueva York)* utiliza secuenciación de próxima generación para analizar una gran variedad de genes, mutaciones y proteínas de fusión de ARN y puede ofrecer mejores valores predictivos negativos y positivos (2,3,6).

Aunque se requieren estudios adicionales, los marcadores moleculares pueden ser útiles especialmente en nódulos tiroideos con citología indeterminada y pueden ayudar en la toma de decisiones al obviar la necesidad de cirugía en

los casos descritos (10). En Colombia no se encuentran disponibles y en países donde es posible su práctica, el costo del estudio es muy alto.

Manejo

La mayoría de los nódulos tiroideos benignos no requieren cirugía a menos que existan síntomas compresivos (disfagia, disnea, disfonía). No se recomienda el uso de levotiroxina como terapia para disminuir el tamaño del nódulo en pacientes que se encuentren en áreas suficientes de yodo (1,2,4,6).

En el caso de grandes quistes tiroideos, la aspiración es el tratamiento de elección, pero con tasas de recurrencias muy altas (60 - 90 %). Se recomienda cirugía en caso de medir más de 4 cm o que luego de extraer su contenido se vuelva a llenar. La inyección percutánea con etanol se ha estudiado con reportes de éxito entre 82 – 85 %, con un promedio de 2 sesiones y con una reducción de volumen de más del 85 %. La inyección de etanol es un procedimiento seguro, los efectos adversos más reportados son dolor local, disfonía, enrojecimiento facial y mareo. El daño del nervio laríngeo recurrente es un evento adverso raro (1, 2).

Un nódulo autónomo tóxico o bocio tóxico multinodular con hipertiroidismo asociado debe tratarse con yodo o cirugía. Es posible que el paciente requiera un curso previo de antitiroideos mientras espera el manejo definitivo (2,3).

La cirugía: hemitiroidectomía o tiroidectomía total está indicada para pacientes cuyos ACAF sean malignos o sospechosos de malignidad e incluso neoplasia folicular (hemitiroidectomía). También se puede considerar en pacientes con citología indeterminada, especialmente si los marcadores moleculares son positivos o las preferencias del paciente van orientadas en este sentido (3).

Hay debate alrededor del manejo de los pacientes con microcarcinoma (<1 cm) papilar de tiroides de bajo riesgo. La ATA recomienda hemitiroidectomía pero cada día hay más evidencia que soporta la observación en este tipo de pacientes (11). La decisión entre observación vs. cirugía debe ser concertada con el paciente, con suficiente explicación sobre la relación riesgo y beneficio de la decisión.

Los nódulos benignos requieren seguimiento, después de ACAF inicial se debe hacer seguimiento ecográfico entre los

Enfoque diagnóstico del paciente con nódulo tiroideo

6 a 18 meses siguientes para evaluar cambios en el tamaño y apariencia del nódulo. El ACAF se considerará repetir si hay aumento en un 50 % en el volumen del nódulo o incremento de más de 20 % en al menos dos dimensiones de un nódulo sólido o de la porción sólida de un nódulo mixto. El crecimiento no es patognomónico de malignidad. Si no se demuestra crecimiento en la ecografía de seguimiento, esta se puede repetir a los 3 a 5 años (1,2,4,6).

Conclusiones

El nódulo tiroideo es una condición frecuente en la población general, su estudio va encaminado a descartar malignidad. Existen diferentes criterios según las diferentes guías de manejo de las asociaciones científicas para realizar ACAF de un nódulo tiroideo, las sugeridas en este capítulo son las recomendaciones de la ATA. Siempre debe descartarse hipertiroidismo y en dichos casos no se recomienda estudio citológico independiente del tamaño del nódulo. Una vez descartado el aumento en la función tiroidea, en términos generales debe hacerse estudio citológico para nódulos hipoecogénicos mayores de 1 cm y a los de riesgo bajo mayores de 1,5 cm. La clasificación citológica debe hacerse de acuerdo con la clasificación de Bethesda, lo que a su vez orientará la conducta a tomar con el paciente.

Bibliografía

1. Popoveniuc G., Jonklaas J. Thyroid Nodules. *Med Clin N Am* 96 (2012) 329–349
2. Haugen, B. R., Alexander, E. K., Bible, K. C., Doherty, G. M., Mandel, S. J., Nikiforov, Y. E., Pacini, F., Randolph, G. W., Sawka, A. M., Schlumberger, M., Schuff, K. G., Sherman, S. I., Sosa, J. A., Steward, D. L., Tuttle, R. M., & Wartofsky, L. (2016). 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 26(1), 1–133. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>
3. Wong, R., Farrell, S. G., & Grossmann, M. Thyroid nodules: diagnosis and management. *The Medical Journal of Australia*, 2018, 209(2), 92–98. doi:10.5694/mja17.01204
4. Gharib H, Papini E, Valcavi R, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract* 2006;12(1):63–102.
5. Lim H, Devesa SS, Sosa JA, et al. Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the United States, 1974e2013. *JAMA* 2017; 317: 1338-1348
6. Ospina NS, Iñiguez-Ariza N., Castro R. Thyroid nodules: diagnostic evaluation based on thyroid cancer risk assesment. *BMJ* 2020; 368:16670 doi: 10.1136/bmj.l6670
7. Haymart MR, Repplinger DJ, Levenson GE, et al. Higher serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greater risks of differentiated thyroid cancer and advanced tumor stage. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 809-814.
8. Remonti LR, Kramer CK, Leitão CB, et al. Thyroid ultrasound features and risk of carcinoma: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Thyroid* 2015; 25: 538-550.
9. Ibrahim Taha, Hassan Al-Thani, Ayman El-Menyar, Mohammad Asim, Maryam Al-Sulaiti & Abdelhakem Tabeb (2020): Diagnostic accuracy of preoperative palpation-versus ultrasound-guided thyroid fine needle aspiration cytology: an observational study, *Postgraduate Medicine*, DOI: 10.1080/00325481.2020.1741298
10. Vora, A., Holt, S., Haque, W., & Lingvay, I. (2020). Long-Term Outcomes of Thyroid Nodule AFIRMA GEC Testing and Literature Review: An Institutional experience. *Otolaryngology–Head and Neck. Surgery*. <https://doi.org/10.1177/0194599820911718>
11. Ito Y, Miyauchi A, Oda H. Low-risk papillary microcarcinoma of the thyroid: a review of active surveillance trials. *Eur J Surg Oncol* 2018; 44: 307-315.



Capítulo 19

Manejo individualizado de la diabetes

Alejandro Román-González

Profesor de la sección Endocrinología y Diabetes
Departamento Medicina Interna
Facultad de Medicina Universidad de Antioquia
Internista Endocrinólogo Hospital Universitario San Vicente Fundación.

Guía para el aprendizaje

¿Qué debe repasar antes de leer este capítulo?

- Se sugiere leer las guías de la *American Diabetes Association* del año 2022. Existe un resumen corto en mi canal de YouTube el cual puede ser buscado así: “Alejandro Román Endocrinólogo”. Enlace de esta charla: <https://youtu.be/dtWa-OiK98c>

Los objetivos de este capítulo serán:

- Entender la utilidad del péptido C en el enfoque diagnóstico y diferenciación fenotípica de la diabetes mellitus.
- Definir estrategias terapéuticas basadas en pérdida de peso para el diabético tipo 2.

Introducción y problemática actual

La diabetes es una enfermedad frecuente, costosa y con complicaciones importantes que alteran la calidad de vida. Se estima que existen 500 millones de personas afectadas con diabetes y es una enfermedad con un claro componente social en el sentido de que el 80 % de los diabéticos viven en países de recursos bajos o medianos. Este fenómeno está mediado por la disponibilidad de calorías de bajo costo como harinas y bebidas azucaradas aunado a un ambiente obesogénico. Tan problemático es el ambiente obesogénico en estos pacientes, que en América latina se requiere una estrategia agresiva gubernamental de salud pública para atacar la obesidad y disminuir la diabetes. En este sentido, no se puede enfocar la obesidad como una enfermedad endocrina sino como una problemática social que involucra y debe ser prevenida y manejada esencialmente en el primer nivel de atención y por todos los médicos.

La disponibilidad de estrategias terapéuticas novedosas para el manejo de la diabetes ha permitido que el paradigma antiguo de metformina-glibenclamida-insulina tenga que ser reevaluado y ajustado a cada caso particular. Aún estamos lejos de hacer medicina con terapias diana en diabetes, dado que es una enfermedad con un componente ambiental importante y con la obesidad como un fenómeno fisiopatológico casi esencial. Sin embargo, sí deben diferenciarse perfiles individuales en el diabético tipo 2 como aquellos con índice de

masa corporal normal, con requerimientos rápidos de insulina donde predomina un perfil de falla de células beta o incluso pueden tener una diabetes autoinmune latente del adulto y aquellos pacientes con obesidad importante y un predominio en la resistencia a la insulina.

Este es el primer paso en el manejo individualizado de la diabetes. Hacer un diagnóstico etiológico preciso y para eso vamos a ilustrar varios casos clínicos:

1. Paciente de 60 años con un diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) hace 2 años. Debutó con cetoacidosis diabética (CAD). Manejo actual con metformina 1.000 mg cada 12 horas, linagliptina 5 mg al día, empagliflozina 25 mg/día e insulina basal 12 unidades al día y glulisina 4/4/4 con hipoglicemias frecuentes. Tiene miedo a comer. Asiste a la consulta con hemoglobina glicada (HbA1c) de 10,2 %. Tiene un peso de 52 kilos y una talla de 165 cm.

En este caso lo primero que me llamaba mi atención es un debut con cetoacidosis. Esto no es frecuente en DM2. Además, necesitó insulina tempranamente, antes de dos años del diagnóstico, y además es una mujer delgada. Con este cuadro clínico no parece ser una DM2 sino más bien una diabetes mellitus tipo 1 de inicio tardío, conocida también como LADA.

Se solicitó péptido C con un resultado indetectable en presencia de una glucemia de 186 mg/dL. Esto indica una falla completa de la célula beta. Esto puede pasar en diabetes tipo 2 pero cuando tienen una evolución de larga data.

Se procede a solicitar anticuerpos contra la descarboxilasa del ácido glutámico (AntiGAD65), examen disponible hoy en día en el plan básico de salud (PBS) colombiano. El resultado es positivo y se confirma una diabetes mellitus tipo 1.

Con esto se suspende metformina y linagliptina. Dejé el inhibidor del cotransportador sodio- glucosa tipo 2 (I-SGLT2) dado que está aprobado en Europa y USA en DM1, y se dedicó todo el esfuerzo a educar en insulino terapia y enseñar en conteo de carbohidratos (CHOS). Actualmente la paciente tiene HbA1c en 6,8 % sin hipoglicemias y recibe insulina glargina U300 12 unidades al día, glulisina según conteo de carbohidratos y dapagliflozina 10 mg. Hace 3 años no ha tenido CAD.

2. Paciente diabético tipo 2 de 68 años con 18 años de evolución. Es remitido para manejo de la diabetes. Tiene como complicaciones retinopatía diabética no proliferativa y además una enfermedad coronaria que requirió un stent. Manejo actual con metformina 850 mg al día, insulina glargina 68 unidades cada 24 horas y glulisina 25/25/25, ácido acetil salicílico (ASA) 100 mg día, losartán 50 mg cada 12 horas, rosuvastatina 20 mg/día. Peso 80 kilos, talla 160 cm. Asiste con una glicada en 9,8 %, glucometrías todas por fuera de metas con algunas hipoglucemias en la madrugada, creatinina 1,2 mg/dL, y colesterol LDL en 98 mg/dL.

Este paciente de entrada por su enfermedad cardiovascular requiere manejo con un iSLGT2 o un agonista del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP-1). Además, su LDL está fuera de metas a pesar de usar rosuvastatina 20 mg al día. Si se pasa a rosuvastatina 40 mg/día solo se mejora en un 6 % la disminución del LDL, por ende, se adicionó rosuvastatina con ezetimibe con miras a considerar según respuesta, adicionar un inhibidor de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (iPCSK9) dado que requiere LDL menor de 55 mg/dL.

Con respecto al diagnóstico de la diabetes, es un paciente de larga data con uso de insulina desde hace varios años. Esto sugiere que tiene falla de célula beta. Sin embargo, el paciente posiblemente está sobreinsulinizado dado que tiene hipoglucemia y recibe una dosis alta de insulina basal (0,85 unidades/kg/día). La mayoría de los pacientes requieren entre 0,5 a 0,6 unidades/kg/día para estar en metas. Otra posibilidad es que no está usando la dosis de insulina reportada en las fórmulas e incluso que no se la aplique en la mayoría de los días.

El paciente además es obeso y el enfoque debe ser bajar de peso. Es importante entonces entender que es posible suspender insulinas y considerar una remisión de la diabetes si se pierde peso en los pacientes diabéticos tipo 2, y optimizar su régimen de medicamentos en vez de intensificar la insulina. En este sentido es importante evaluar su función pancreática y el compromiso hepático. Se solicitó péptido C y eco de hígado que reportaron un valor elevado del primero con presencia de hígado graso.

La conducta con este paciente entonces fue, aparte de empagliflozina, adicionar semaglutide; y se enfocó en reducción de peso con educación en diabetes, manejo especializado por nutrición con suspensión de azúcar líquido

(gaseosas, jugos, aguapanela, míster tea®, pony Malta®, etc.), ejercicio dirigido diario y se adicionó orlistat. En el tiempo se incluyó bupropión para manejo de la depresión y ayudar con el control del peso. Actualmente el paciente usa: metformina 1.000 mg cada 12 horas, empagliflozina 25 mg/día, rosuvastatina 40 mg más ezetimibe al día, semaglutide 1,0 mg, ASA 100 mg día, losartán 50 mg cada 12 horas y bupropión 150 mg/día. Se logró suspender insulina y tiene un peso de 68 kilos con HbA1c de 6,2 %.

Este segundo caso enfatiza lo esencial que en el paciente diabético tipo 2 con obesidad, bien sea por índice de masa corporal o por perímetro abdominal, se establezca su manejo con restricción o disminución calórica, consejería médico nutricional semanal, reemplazos de comidas, actividad física más de 300 minutos a la semana y uso de medicamentos para perder peso. Tan esencial es el manejo de la obesidad en diabetes tipo 2 que una pérdida marcada de peso puede inducir remisión e incluso curación de la diabetes. Como ejemplo, el uso de orlistat 120 mg antes o durante las tres comidas principales puede disminuir la glicada 0,5 %.

Historia de la individualización en diabetes

El término individualización del manejo de la diabetes nació con los resultados no esperados del estudio ACCORD. Para entender esto debemos repasar el contexto histórico de los estudios más importantes en diabetes.

El estudio UKPDS fue realizado en Inglaterra con médicos de atención primaria y encontró que el manejo intensivo de la glucemia se asociaba a menos complicaciones microvasculares y a largo plazo con disminución del riesgo cardiovascular (*N Engl J Med* 2008;359:1577-89). En diabetes tipo 1, el estudio DCCT y su seguimiento a largo plazo, el EDIC, encontró lo mismo. Con estos estudios se estableció la meta de HbA1c de 7 %. Sin embargo, con una glicada menor a 7 % se encontraron menores complicaciones y los pacientes controlados tempranamente de forma agresiva tenían menos complicaciones en el futuro así perdieran el control en años posteriores en un fenómeno conocido como la memoria metabólica.

Esto hizo que se llevarán a cabo estudios para buscar un control más estricto (cercano o menor a 6,5 %) en pacientes diabéticos de larga data. Estos estudios fueron el ACCORD,

Manejo individualizado de la diabetes

el ADVANCE y el VADT. El estudio ACCORD fue suspendido tempranamente porque los pacientes asignados al grupo intensivo fallecían más. La causa aún se desconoce y es motivo de controversia, pero los pacientes en el grupo intensivo que fallecieron no tenían glicada más baja, por el contrario, más alta; y no se asoció la muerte con hipoglucemias, algunos proponen que es un efecto de suspender el estudio tempranamente o incluso del azar. Esto hizo que se hicieran los primeros llamados a individualizar el manejo, y fue la primera vez que se propuso que las metas en diabetes deberían depender de varios factores como la edad, el grado de educación del paciente, las complicaciones y el apoyo social. De manera que, si un paciente es joven, educado, tiene buen apoyo social, su meta de glicada debe ser más estricta (menor de 6,5 %) comparado con un paciente anciano con múltiples complicaciones con pésimo soporte social donde su meta de glicada será laxa (menor de 8 %).

Concomitantemente con estos estudios, se publicó un metaanálisis que sugiere que rosiglitazona aumenta la mortalidad cardiovascular en los pacientes diabéticos, lo cual marcó un cisma en los estudios en diabetes. Reafirmó la necesidad de terapias individualizadas y obligó a la industria a realizar estudios de desenlaces cardiovasculares en diabetes. Esto marcó una diferencia en los protocolos de manejo de la glucemia dado que el principal determinante hoy del uso de un antidiabético es la presencia de enfermedad cardiovascular o múltiples factores de riesgo cardiovascular.

En los estudios con iSGLT-2 se demostró un beneficio superior en desenlaces cardiovasculares contra la terapia médica estándar.

Posteriormente se demostró beneficio con los arGLP-1 aunque según del tipo de arGLP1. Los de corta acción en términos generales tienen un efecto neutro. Estos resultados sugieren que esta clase terapéutica es más heterogénea y los beneficios cardiovasculares puede que estén relacionados con la potencia o la adherencia a la terapia. Con respecto a exenatide debe tenerse en cuenta que la pérdida al principio del estudio fue marcada por el dispositivo de aplicación inicial, a pesar de esto los resultados fueron neutros. Con respecto a lixisenatide, debe entenderse que es una terapia menos efectiva comparada con liraglutide y una vida media más corta, es posible que estas diferencias expliquen los resultados neutros de lixisenatide.

Esto ha hecho que las guías mundiales giren sus protocolos y tengan en cuenta, por el diseño de los estudios mencionados, si el paciente tiene o no un evento cardiovascular previo para elegir la terapia anti-hipoglucemiante.

Puntos clave para definir terapias individualizadas

El principal punto hoy en día para definir el manejo de un paciente diabético es si presenta o no un evento cardiovascular mayor, dado que este era un criterio de inclusión general para los estudios de desenlaces cardiovasculares. Si el paciente cumple este criterio a la luz de la evidencia actual debe recibir una de dos terapias: iSGL2 o arGLP1 con beneficio demostrado.

¿Cuál de las terapias elegir?

El principal factor es la depuración renal, dado que los iSGLT-2 están contraindicados con depuraciones por debajo de 45 ml/minuto, pero algunos estudios sugieren beneficio hasta 30 ml/minuto. Si el paciente tiene una depuración menor a 30 ml/min la opción a usar es arGLP-1 que cuenta con estudios que avalan su uso. En pacientes con enfermedad renal crónica terminal (ERCT) las dosis deben ser menores y con titulación más lenta dado que sí parece existir algún grado de acumulación del medicamento.

Entre los dos iSGLT-2 disponibles en Colombia se puede usar cualquiera dado que parecen tener un efecto de clase. Entre los arGLP-1 mi preferencia es semaglutide dado que es semanal y es más potente que dulaglutide. Hay estudios de dosis más altas de ambos medicamentos y la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) aprobó recientemente semaglutide 2,0 mg en diabetes y la dosis de 2,4 mg está aprobada en obesidad. Mi práctica clínica actual es prescripción exclusiva de semaglutide con titulación hasta 1,0 mg.

Otros puntos claves en un mundo ideal son los siguientes:

- Intolerancia a metformina: los endocrinólogos iniciamos siempre titulación de metformina a dosis bajas y siempre informamos a los pacientes de los posibles efectos gastrointestinales con explicación de que disminuyen con el tiempo. Si definitivamente no hay mejoría existen opciones

en el mercado de metformina de liberación modificada o combinación con inhibidores de dipeptidil peptidasa-IV (iDPPIV) que permiten una mejor tolerancia gastrointestinal.

- Uso de combinaciones: los pacientes diabéticos usualmente tienen hipertensión, requieren medicamentos para dislipidemias y otras comorbilidades. El uso de terapias combinadas permite una mejor adherencia y en algunos casos el costo es similar.
- Tratamiento de la obesidad como base del manejo de la diabetes tipo 2: el uso de orlistat permite disminuir de peso y además disminuye la glicada. Liraglutide 3,0 mg para el manejo de la obesidad está aprobado en Colombia, metformina en algunos pacientes puede lograr pérdidas importantes de peso, y topiramato y bupropión pueden ayudar con el control del peso.
- Pacientes con múltiples complicaciones.

Terapias para manejo individualizados en diabetes tipo 2

Metformina

Es el medicamento de elección para el manejo de la diabetes tipo 2. Suprime la producción hepática de glucosa, mejora la sensibilidad a la insulina en el músculo, interfiere con el metabolismo de la glucosa y el lactato en el tracto gastrointestinal (TGI) y parece aumentar las concentraciones del GLP-1 endógeno. Es una buena terapia, de fácil acceso, con bajo riesgo de hipoglucemia y puede usarse en combinación con todos los otros antidiabéticos incluso con insulina. Lo único que obliga a suspender su uso continuo es la falla renal con depuración menor a 30 ml/min. Hay condiciones donde se recomienda no usarla como en la presencia de falla cardíaca descompensada, falla hepática aguda, falla renal aguda y condiciones asociadas a acidosis láctica, situaciones que se presentan frecuentemente en el paciente hospitalizado, de allí la recomendación estadounidense de no usarla en el ámbito nosocomial. El sistema de salud incluye todas las concentraciones y presentaciones de metformina.

Sin embargo, al tener en cuenta que hay pacientes que no toleran la metformina normal, existen otras presentaciones como tabletas de liberación prolongada o en polvo. Y como la adherencia en enfermedades crónicas es esencial,

existen terapias combinadas con otros medicamentos como sulfonilureas, iDPPIV e iSGLT-2. La combinación de metformina e iDPPIV es particularmente interesante dado que mejora los síntomas adversos gastrointestinales.

La práctica nuestra es iniciar 500 mg al día (o media tableta de 850 mg o de 1.000 mg) por una semana con el almuerzo o cena y aumentar progresivamente (semanalmente) la dosis hasta llegar a 2.000 mg al día. De esta forma se minimiza la intolerancia gastrointestinal. Aunque la dosis máxima es 2.550 mg (1 tableta de 850 mg cada 8 horas) es infrecuente que lleguemos a esta dosis, dado que la eficacia de esta dosis es muy similar a la de 2.000 mg y usualmente si el paciente no está en metas de HbA1c se debe adicionar otra terapia. Además, dosis mayores a 2.000 mg pueden causar mayor incidencia de efectos adversos gastrointestinales.

Análogos del GLP-1

Los arGLP-1 permiten lograr concentraciones farmacológicas de esta incretina en sangre con lo que se genera un control glucémico aceptable. Una ventaja importante de estos medicamentos es su efecto en el peso, de manera dosis dependiente, con una mayor efectividad que el orlistat. En particular liraglutide en dosis de 3,0 mg (Saxenda) ha sido aprobado para el manejo de la obesidad en Colombia. En otros países está aprobado semaglutide 2,4 mg para la disminución del peso con resultados sorprendentes.

Las desventajas actuales son que su aplicación es inyectada, su alto costo respecto a otros medicamentos hipoglucemiantes y la presencia de náuseas y vómito (usualmente en la primera semana). Sin embargo, son los medicamentos más potentes y completos para el tratamiento de la diabetes. El problema de este medicamento es su alto costo.

Inhibidores del SGLT-2

Los SGLT son simportadores de sodio y glucosa localizados en el intestino y en el riñón, donde permiten su paso del lumen hacia la célula. El SGLT-2 está localizado en el riñón y es responsable de absorber la mayoría de la glucosa filtrada (cerca de un 90 %), el otro 10 % es realizado por el SGLT-1. En estados de hiperglucemia sostenida, especialmente con valores mayores de 180 mg/dl, se pierde el límite renal de absorción de la glucosa y se produce glucosuria. En los pacientes diabéticos, este fenómeno está alterado, dado que

Manejo individualizado de la diabetes

la reabsorción de glucosa está elevada por un aumento en la actividad o la expresión del SGLT-2, lo cual contribuye a la hiperglucemia. Ahora bien, si se inhibe este transportador, se puede eliminar glucosa por la orina y mejorar el control glucémico. Aunque lo normal sería pensar que la glucosuria puede tener efectos deletéreos teóricos, en el modelo natural de la inhibición de SGLT-2, la glucosuria familiar aislada, a pesar de tener valores elevados de glucosuria, la función renal es normal y no existe hiper o hipoglucemia. Esta condición es producida por mutaciones en el gen de este cotransportador, es heredada de forma autosómica recesiva y se encuentran valores de glucosuria hasta de 100 gramos/día.

Este modelo ha establecido las bases teóricas para que se desarrollaran medicamentos iSGLT-2, hoy en día conocidos como glifozinas, de los cuales tenemos en Colombia: dapaglifozina y empaglifozina. Estos medicamentos permiten eliminar la glucosa en un valor de 60-90 gramos por día. Se estima que pueden disminuir la HbA1c en un 0,54 % y controlan la glucemia en ayunas y postprandial. No aumentan el peso y por el contrario pueden disminuirlo en un promedio de 2 a 3 kilogramos. Puede usarse combinado con metformina, sulfonilureas o insulina o como terapia de inicio.

Otros beneficios descritos son la disminución en la presión arterial sistólica de unos 3-5 mmHg, un discreto descenso en los triglicéridos, el colesterol LDL y un aumento del colesterol HDL. Como efectos adversos se ha descrito un aumento en infecciones vaginales y urinarias, sin aumentar el riesgo de pielonefritis. Dos efectos adversos temidos pero infrecuentes son la posibilidad de cetoacidosis diabética normoglucémica y amputaciones con canaglifozina.

Esta terapia puede usarse de forma crónica, independiente de si hay o no insulinopenia. Sin embargo, se requiere tener función renal normal (depuración mayor de 45 ml/min). Tanto que están aprobados en otros países para el manejo de la DM1.

Sulfonilureas

Estos medicamentos se unen a su receptor (SUR1) en la célula beta pancreática, despolarizándola y creando un influxo de calcio que resulta en secreción de insulina. Como ventajas tenemos la potencia y rapidez en el control glucémico y los años de experiencia con esta terapia. Como efecto adverso importante tenemos la pérdida en el control glucémico a los

2 años de uso (por agotamiento de la célula beta), el mayor riesgo de hipoglucemias y el aumento en el peso corporal. Debe recordarse que, ante la presencia de una hipoglucemia grave asociada a sulfonilureas, el paciente requiere hospitalización por 72 horas para vigilancia por lo prolongado de su vida media y evaluación de la función renal, pues está contraindicada en pacientes con depuración menor de 50 ml/min.

La pregunta hoy en día es en quién no usarla y esto sería en pacientes mayores de 65 años, falla renal, antecedente de hipoglucemia, sin control de glicada luego de uso prolongado (2 años) y enfermedad cardiovascular previa donde sería menester usar iSGLT2 o arGLP-1.

En Colombia se tienen otras sulfonilureas disponibles diferentes a glibenclamida como glimepirida en tabletas de 2 y 4 mg, y la glicazida de liberación prolongada en tabletas de 30 mg.

Inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV

El efecto incretina es aquel en el cual una carga oral de glucosa produce una mayor elevación en los valores de insulina que una carga intravenosa. Este efecto se explica por la secreción de hormonas gastrointestinales conocidas como GLP-1 y polipéptido inhibitorio gástrico o péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP). Estas hormonas actúan mediante receptores acoplados a proteínas G en la superficie de la célula beta pancreática, y estimulan la secreción de insulina (son responsables de la primera fase de la secreción de insulina). Además, actúan en el sistema nervioso central (SNC) al generar saciedad y disminuir el vaciamiento gástrico. Por ende, contribuyen con la sensación de plenitud postprandial.

Los iDPPIV son fármacos orales que actúan impidiendo la degradación del GLP-1 mediante la inhibición de la enzima DPPIV, lo que genera un aumento modesto en los niveles de la incretina GLP-1, cuya vida media normalmente es de pocos segundos. Tienen la ventaja de no producir hipoglucemia (a no ser que se asocien con sulfonilureas o insulina), que son orales y tienen un efecto neutro sobre el peso. Los estudios recientes han demostrado seguridad cardiovascular con el uso hasta por 2-3 años. Sin embargo, existe controversia con respecto al aumento en las hospitalizaciones por falla cardíaca, en particular con saxagliptina.

La disminución en los valores de HbA1c es en promedio de un 0,7 %, en contexto de que será mayor la reducción entre más alto sea el valor inicial de la HbA1c. La ventaja importante de este medicamento es el uso oral, los pocos efectos adversos y la posibilidad de uso en falla renal. En el mercado colombiano tenemos disponible sitagliptina, linagliptina, saxagliptina y vildagliptina, todos como presentación única o combinados con metformina.

Estos medicamentos se usarían en tercera línea dado que en un arGLP-1 o un iSGLT-2 es más potente. O como segunda línea si la HbA1c está cercana a las metas. Además, por la baja tasa de eventos adversos y el uso autorizado en falla renal serían más útiles en pacientes ancianos, sin enfermedad cardiovascular, falla renal y que estén cercanos a metas.

Insulinas

Los avances en tecnologías recombinantes han permitido pasar de insulinas bovinas o porcinas, con sus problemas inherentes de inmunogenicidad, a insulinas humanas y de allí en los últimos 15 años a insulinas análogas. Las insulinas análogas han permitido una mayor facilidad en el manejo de la diabetes y de la insulino terapia, mayor flexibilidad para los pacientes (especialmente aquellos que saben hacer conteo de carbohidratos) y una disminución en la tasa de hipoglucemias, especialmente las nocturnas y sintomáticas.

Actualmente tenemos disponibles múltiples tipos de insulina que pueden clasificarse según su farmacocinética en insulinas ultralentas (Glargina, Detemir, Glargina 300 y Degludec), lenta (NPH), rápidas (cristalina o regular) o ultrarrápidas (Lispro, Aspart y Glulisina); o bien clasificarlas desde el punto de vista clínico en terapias basales (Glargina, Detemir, NPH, degludec, Glargina U300) y en terapias prandiales (Cristalina, Lispro, Aspart y Glulisina). De uso infrecuente en nuestro medio tenemos las insulinas premezcladas con dosis fijas (una insulina basal con una insulina prandial) para uso de dos o tres aplicaciones al día. También se dispone de terapia combinada de insulina degludec con liraglutide e insulina glargina U100 con lixisenatide. Esta combinación permite tener dos medicamentos inyectables en el mismo lapicero, con excelente control de la glucemia basal y prandial, neutralización del aumento de peso inducido por insulina, mitigación de efectos adversos gastrointestinales del GLP1 por una titulación lenta y bajo riesgo de hipoglucemia. Los estudios que avalan estos medicamentos son los estudios

DUAL y LIXILAN. Sin embargo, estas dos mezclas no son tan usadas en la práctica clínica, dado que no permiten tener el beneficio pleno del arGLP-1. Personalmente no tengo pacientes con estos dos lapiceros.

Las ventajas de la insulina hoy en día yacen no solamente en su eficacia sino en los avances técnicos que han permitido tener nuevas presentaciones como lapiceros con cartucho recargable o lapiceros prellenados biodegradables, lo cual permite una administración mucho más fácil y exacta, especialmente para pacientes con limitaciones osteomusculares como aquellos con osteoartritis y artritis reumatoide o para personas con limitaciones visuales, dado que los lapiceros tienen clic audible al cuantificar la dosis. A su vez estos lapiceros requieren agujas, las cuales han avanzado en su miniaturización hasta llegar a 0,23 mm por 4 mm a 6 mm de longitud con lo que se disminuye así el dolor y la posibilidad de quedar por fuera del espacio subcutáneo al administrarse.

Las indicaciones para el uso de insulina son complicaciones agudas de la diabetes (como la cetoacidosis diabética y el estado hiperosmolar hiperglicémico), glucemia al azar mayor de 350 o 300 mg/dL en ayunas y el pobre control glucémico a pesar de tratamiento oral (HbA1c elevada pese al uso de 2 grupos de hipoglucemiantes a dosis alta) y/o inyectable en pacientes con diabetes tipo 2.

En pacientes con diabetes tipo 2 que requieran inicio de insulina se puede iniciar como terapia basal en una dosis de 0,2 unidades/kg/día (generalmente se inicia con 10 unidades subcutáneas por día) o también podemos iniciarla como insulina prandial. Ambos esquemas están estudiados y validados en la literatura, pero en la práctica clínica diaria, una mejor satisfacción, menos hipoglucemias y las recomendaciones de la Asociación Americana de la Diabetes (ADA) y de la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE) favorecen el inicio de un esquema basal.

En mi práctica clínica no uso NPH ni cristalina y hoy en día solo uso U300 o degludec y cualquiera de las insulinas rápidas. Esto dado que están incluidas en el PBS y pueden presentar diferencias importantes en el uso de la insulina en los pacientes diabéticos como un menor riesgo de hipoglucemias.

Aunque hay muchas personas que critican que los beneficios

Manejo individualizado de la diabetes

en hipoglucemias son mínimos basado en un metaanálisis, lo único que denota es que no ven las complejidades del día a día de los pacientes diabéticos y que cualquier mejoría mínima en términos porcentuales puede ser muy importante para el paciente diabético. Sobre todo, si agregamos educación intensiva. Como dice mi abuelo, no solamente es la flecha sino el indio.

Terapias futuras

En los próximos años tendremos disponibles las twincretinas, análogos combinados de GLP-1 y GIP que son mucho más potentes que los GLP-1 (ejemplo tirzepatide). Además, está aprobado semaglutide 2,4 mg para el control del peso, y el próximo año debe llegar semaglutide oral. Un GLP-1 futuro muy interesante basado en exendina es efglenatide.

Manejo de la dislipidemia en diabetes

Los pacientes diabéticos tienen alto riesgo cardiovascular. Parte esencial del manejo de este riesgo son las estatinas. Sin embargo, es sorprendente el porcentaje elevado de pacientes que están sin estatinas en la práctica clínica o que no están con las dosis adecuadas de este medicamento.

Se recomienda estatina entonces en:

1. Pacientes con enfermedad cardiovascular establecida: En este grupo se incluyen los pacientes con síndrome coronario agudo, historia de enfermedad coronaria, angina estable o inestable, revascularización arterial, enfermedad cerebrovascular isquémica, isquemia cerebral transitoria y enfermedad arterial oclusiva crónica. Estos pacientes deben recibir dosis altas de estatinas, es decir atorvastatina 80 mg/día o rosuvastatina 40 mg/día. En esta población se busca un colesterol LDL menor de 70 mg/dL y en grupos de riesgo extremo un LDL menor de 55 mg/dL (16). Al grupo de riesgo extremo pertenecen los pacientes con enfermedad cardiovascular (ECVA) progresiva a pesar de LDL <70 mg/dL, ECVA con DM, ERC o hipercolesterolemia familiar y los pacientes con ECVA prematura (hombres menores de 65 años y mujeres menores de 55 años).

2. Pacientes diabéticos entre 40 a 75 años. Deben recibir mínimo terapia de moderada intensidad.

Las guías recientes del AACE sugieren lo siguiente:

1. Clasificar al paciente según su riesgo cardiovascular así:

a. Alto riesgo: diabetes sin otros factores de riesgo mayores o menor de 40 años. Su meta de LDL debe ser inferior a 100 mg/dL y de colesterol no HDL menor a 130 mg/dL.

b. Muy alto riesgo: diabetes con factores de riesgo mayores (hipertensión, historia familiar, HDL bajo, tabaquismo, falla renal estadio 3 o 4). Su meta de LDL debe ser inferior a 70 mg/dL y de colesterol no HDL menor a 100 mg/dL.

c. Riesgo extremo: diabético con enfermedad cardiovascular establecida con una meta LDL menor a 55 mg/dL.

2. Para llegar a estas metas se usan cambios terapéuticos en el estilo de vida, estatina, ezetimibe, iPCSK9, y la forma purificada de etil-icosapentano.

Mensajes indispensables

1. Debe siempre aclararse el tipo de diabetes. Se debe usar cada vez más péptido C. En algunos casos, sospechar causas genéticas de diabetes.

2. Debemos enfocarnos en la pérdida de peso. Esto mejora el control glucémico y puede hacer que los pacientes entren en remisión. Para esto debe manejarse de manera agresiva el componente nutricional, la actividad física y los medicamentos.

Bibliografía

1. Ildiko Lingway et al. Obesity management as a primary treatment goal for type 2 diabetes: time to reframe the conversation. *Lancet* 2022; 399(10322):394-405.

2. David Leslie et al. Adult-Onset Type 1 Diabetes: Current Understanding and Challenge. *Diabetes Care* 2021;44(11):2449-2456.



Capítulo 20

Osteoporosis: Evidencia y práctica

Carlos E. Builes-Montaña

Hospital Pablo Tobón Uribe

Departamento de especialidades médicas

Departamento de Medicina Interna

Sección de endocrinología clínica y metabolismo

Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

Guía para el aprendizaje

¿Qué debe repasar antes de leer este capítulo?

- Nociones básicas del metabolismo mineral óseo.
- La farmacología de los medicamentos utilizados para el tratamiento de la osteoporosis.
- Cómo interpretar una densitometría ósea.

Los objetivos de este capítulo serán:

- Afrontar la evaluación clínica y paraclínica para establecer el riesgo de osteoporosis de una mujer en la postmenopausia.
- Definir cuándo se necesita una densitometría ósea.
- Interpretar una densitometría para hacer el diagnóstico de osteoporosis.
- Proponer un plan de tratamiento para una mujer postmenopáusica con osteoporosis.

Viñeta clínica

Una mujer de 54 años viene a su consulta por síntomas vasomotores que comenzaron hace aproximadamente 12 meses, han sido gravativos e interfieren especialmente con el sueño. Su última menstruación fue a los 52 años. Es exfumadora de medio paquete al día desde los 20 hasta los 30 años y tiene una hipertensión arterial que está siendo tratada con losartán 50 mg cada 12 horas. Como antecedentes familiares de importancia su padre tuvo una enfermedad coronaria y su madre una osteoporosis con una fractura vertebral.

Al examen físico usted no encuentra nada llamativo, su talla es de 164 cm, y su peso 61 Kg.

El ginecólogo de la paciente le ha solicitado una densitometría ósea y a parte de la revisión del resultado la paciente tiene varias preguntas:

1. ¿Era necesario practicarme la densitometría ósea?

2. ¿Cómo interpreto mi densitometría ósea?

3. ¿Debo tomar suplementos de calcio o vitamina D?

4. ¿Necesito un tratamiento específico para la osteoporosis?

Osteoporosis: Evidencia y práctica

En este escrito nos limitaremos a sintetizar de forma didáctica parte de la evidencia disponible acerca de la osteoporosis en las mujeres postmenopáusicas. La osteoporosis en los hombres y en poblaciones especiales como los jóvenes, los ancianos o aquellos que reciben tratamientos específicos se encuentran por fuera del objetivo de este capítulo. Para facilitar el aprendizaje, este capítulo se ha dividido en secciones que tratan de responder las preguntas que la paciente de la viñeta clínica ha hecho en su consulta.

La osteoporosis es el trastorno esquelético más común en los seres humanos y afecta de forma generalizada el esqueleto al disminuir su resistencia y poner en riesgo de fracturas a las personas que la padecen. Las fracturas por fragilidad más comunes comprometen la cadera y la columna, y pueden ser incidentes que amenazan la vida o que afectan seriamente su calidad.

El hueso está compuesto mayoritariamente por la matriz ósea, la cual tiene un componente inorgánico formado principalmente por cristales de hidroxapatita, y uno orgánico compuesto mayoritariamente por fibras de colágeno y en una menor proporción por sustancia fundamental. La forma, el tamaño, la composición y su arquitectura son las características que determinan la fortaleza de cada hueso.

El hueso es un tejido dinámico que está en constante recambio. Los osteoclastos son las células encargadas del proceso de resorción o remoción del hueso, esto permite el recambio de hueso "viejo" por hueso "nuevo" pero además permite movilizar las reservas de calcio y fósforo que se encuentran almacenadas en la matriz ósea. Los osteoblastos son los encargados de la formación del hueso nuevo y están en permanente comunicación con los osteoclastos. Estos dos fenómenos, la resorción y formación se encuentran usualmente en equilibrio, con lo que se permite el recambio regulado del hueso, sin embargo, en ciertos momentos de la vida, como la pubertad o la vejez, la ausencia o presencia de ciertas hormonas o medicamentos y otros estímulos

pueden hacer que predomine un fenómeno sobre el otro. Los osteocitos son los encargados de orquestar la función de osteoblastos y osteoclastos mediante una red que se extiende a través de toda la matriz. Las cargas mecánicas, los daños óseos y ciertas hormonas como la paratohormona (PTH) estimulan la producción de sustancias como el ligando del receptor del activador del factor nuclear Kappa-β (RANK) o la esclerostina.

En las mujeres durante la perimenopausia, la menor disponibilidad de estrógenos estimula la producción de RANK ligando lo que lleva a la activación y diferenciación de los osteoclastos, esto produce aceleración en la resorción que no alcanza a ser contrarrestada por la formación, y como resultado el balance neto es la pérdida de matriz ósea.

Densidad mineral ósea y el diagnóstico de la osteoporosis

Una de las características que da al hueso su fortaleza: la composición, ha sido ampliamente utilizada tanto para el diagnóstico como para estimar el riesgo de fractura en las mujeres postmenopáusicas. La densidad mineral depende de

dos factores, el pico de masa ósea, que se logra alrededor de los 30 años y la pérdida de masa ósea que ocurre después de este momento. En general antes de la menopausia la densidad mineral del hueso es relativamente estable. Durante la menopausia el promedio de pérdida de densidad mineral ósea es de alrededor del 10 % (1). Con el envejecimiento la actividad de los osteoblastos va disminuyendo, para el momento que una mujer cumpla 80 años habrá perdido alrededor del 30 % de la densidad mineral (2).

La primera pregunta que nuestra paciente nos hace es si era necesario practicarse una densitometría ósea a su edad. Empecemos entendiendo primero en qué consiste la técnica y cuándo debemos solicitarla.

La estimación de la densidad de área ósea mediante absorciometría dual de rayos X (DXA) es la técnica actualmente recomendada para diagnosticar y hacer seguimiento al tratamiento de la osteoporosis. En ella se utilizan fotones de rayos X de diferente energía (el kilovoltaje dependerá del equipo utilizado) para estimar la composición de los tejidos, posteriormente el equipo utiliza una fórmula matemática para estimar la densidad de área del hueso (Figura 1).

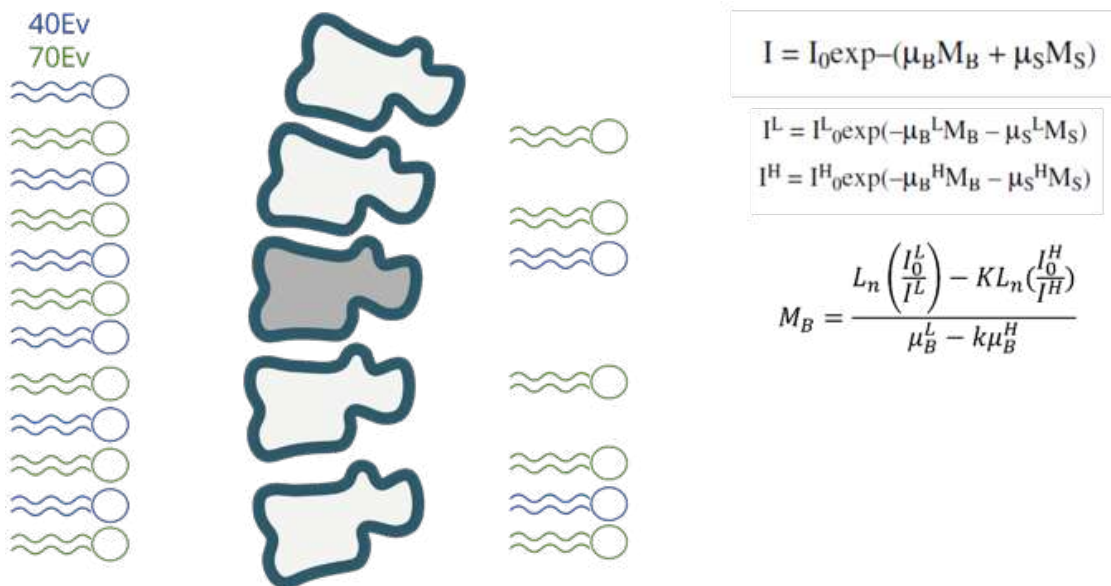


Figura 1. Ilustración de la técnica para obtener la densidad mineral ósea mediante absorciometría dual de rayos X. En la imagen se representan fotones de alta energía (color verde) y baja energía (color azul) que atraviesan un tejido (representación de la columna). Adicionalmente se muestra parte de las fórmulas matemáticas utilizadas para estimar la densidad mineral. Ev: Electronvoltio, MB: Densidad mineral de área.

Osteoporosis: Evidencia y práctica

La DXA tiene ciertas ventajas sobre otras técnicas para la estimación de la densidad mineral. Los equipos modernos permiten una muy baja exposición a radiación, inferior a los 10 microsievert (μSv), similar a la exposición ambiental diaria que tiene un ser humano. Los equipos se encuentran ampliamente disponibles y el costo es relativamente bajo. En Colombia se estima que existen alrededor de 4 equipos por millón de habitantes y el costo promedio es de unos \$30 USD. Adicionalmente los equipos modernos son muy precisos y

existe un amplio consenso alrededor de su interpretación. A toda mujer mayor de 65 años debería practicársele una DXA. El propósito de la DXA es diagnosticar aquel grupo de mujeres postmenopáusicas que obtendrán el mayor beneficio con el tratamiento, lo que conlleva una reducción sustancial del riesgo de una fractura por fragilidad. En la **Tabla 1** se muestran las indicaciones para solicitar una DXA a una mujer menor de 65 años.

Condición	Definición
Bajo peso	Índice de masa corporal $\leq 19 \text{ kg/m}^2$.
Fractura por fragilidad	Aquella fractura que ocurre con un trauma que usualmente no provocaría una fractura. Traumas que sean equivalentes a una caída desde la propia altura.
Medicamentos	Medicamentos que puedan alterar el metabolismo óseo, los más importantes: glucocorticoides, heparina, fenitoína, carbamazepina.
Enfermedades asociadas a una pérdida ósea acelerada	Hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, hipogonadismo, hipercortisolismo (Síndrome o enfermedad de Cushing), diabetes mellitus tipo 1, infección por VIH, insuficiencia hepática o renal crónicas.
Tabaquismo	Tabaquismo activo
Historia familiar	Fractura de cadera en alguno de los padres
Monitoreo del tratamiento	Cualquier persona en tratamiento con el fin de reducir el riesgo de una fractura por fragilidad.

Tabla 1. Indicaciones para solicitar una densitometría por absorciometría dual de rayos X (DXA) a una mujer menor de 65 años.

Se recomienda que para hacer adecuadamente el diagnóstico, la densidad mineral de área debería evaluarse en la columna lumbar y la cadera, en esta última debe evaluarse el cuello femoral o la cadera total. El radio puede evaluarse en algunas situaciones especiales como el hiperparatiroidismo o cuando la columna o cadera no pueden ser evaluadas. Una explicación detallada de la evaluación de una DXA está por fuera del objetivo de este capítulo, pero se invita al lector a revisar esta referencia que amplía este tema (3).

Con el resultado de la DXA la paciente está interesada en

cómo debe interpretarse. La interpretación de la DXA se hace por comparación. Se compara el valor de densidad de área del paciente con el promedio de una población. Cuando estamos comparando a nuestras pacientes con una población de mujeres de entre 20 y 29 años estimamos el puntaje T (T-score) y cuando la comparamos con una población de su misma edad y etnia estimamos el puntaje Z (Z-score). Un valor de puntaje T inferior a -2,5 hace el diagnóstico de osteoporosis. Puntajes entre -2,5 y -1,0 se denominan una baja masa ósea para la edad; el término osteopenia no debe ser utilizado ya que es de poca utilidad clínica, una mujer

joven puede tener un puntaje T bajo y un bajo riesgo de fractura, y una mujer anciana con el mismo puntaje puede tener un riesgo significativo de fracturarse. El diagnóstico de

osteoporosis puede hacerse de otras formas, en la **Tabla 2** se exponen algunos criterios para esto.

Puntaje T menor a -2,5 en el cuello femoral, la cadera total o la columna lumbar.

Historia de una fractura vertebral o de cadera independientemente del puntaje T.

Baja masa ósea para la edad y uno de los siguientes:

- Baja masa ósea e historia de fractura del fémur proximal, antebrazo distal o pelvis.
- Historia de múltiples (2 o más) fracturas en otros huesos, con exclusión de la cara, las manos o los pies.

Riesgo aumentado de fractura evaluado por el FRAX® específico para el país.

Tabla 2. Criterios para diagnosticar una osteoporosis. Adaptado de *Management of osteoporosis in postmenopausal women: the 2021 position statement of The North American Menopause Society*

Toda paciente con diagnóstico de osteoporosis debe ser evaluada para factores de riesgo de osteoporosis secundaria. En la **Tabla 3** se muestra una propuesta de paraclínicos que deberían incluirse en la evaluación inicial de una mujer postmenopáusica con osteoporosis.

Paraclínico	Racional
Hemoleucograma	Detección de neoplasias hematológicas o aumentar la sospecha de un síndrome de malabsorción.
Creatinina	Detectar una enfermedad renal crónica, planear el tratamiento.
Calcio	Evaluación de potenciales enfermedades que alteran el metabolismo óseo como el hiperparatiroidismo. Nunca debe usarse para estimar la ingesta de calcio.
25OH vitamina D3	Ayudar en la evaluación de un hiperparatiroidismo. La concentración sérica no se ha asociado a eventos adversos ni la eficacia de la terapia en osteoporosis.
Fosfatasa alcalina	Orientar en el diagnóstico en algunas enfermedades metabólicas óseas.
Rx de columna dorso lumbar	Detectar fracturas prevalentes.
TSH	Detectar hipertiroidismo.

Tabla 3. Paraclínicos recomendados en la evaluación de una mujer postmenopáusica con osteoporosis.

Suplementación con calcio y vitamina D

Una pregunta frecuente que se hacen los pacientes es la suplementación con calcio y vitamina D. El ser humano requiere una ingesta suficiente de calcio y vitamina D para un adecuado crecimiento óseo a una edad temprana. Su papel después de la adolescencia es menos claro. La ingesta diaria recomendada de calcio se ha estimado entre 1.000 y 1.200 mg basado en evidencia de baja calidad. Suplementaciones mayores a 2.000 mg de calcio al día se han asociado con un riesgo aumentado de urolitiasis (4).

La suplementación con vitamina D no ha demostrado reducir el riesgo de fracturas por fragilidad en las mujeres postmenopáusicas con osteoporosis. Tampoco ha demostrado mejorar la efectividad de las terapias para la osteoporosis. No existe un sustento para recomendar la suplementación con vitamina D más allá de los requerimientos diarios, pero tampoco es muy claro cuáles son estos requerimientos (5, 6). Posiblemente dosis por encima a las 1.000 unidades día

de vitamina D y a los 1.000 mg de calcio no sean necesarios en la mayoría de las pacientes postmenopáusicas y la fuente primordial debería ser la alimentación.

Tratamiento farmacológico de la osteoporosis

Finalmente, nuestra paciente tiene dudas sobre cómo se hará el tratamiento farmacológico de la osteoporosis. Todos los medicamentos que han demostrado prevenir la pérdida de masa ósea y disminuir el riesgo de fractura actúan modulando el metabolismo esquelético. Algunos medicamentos disminuyen la resorción, a menudo llamados antirresortivos. Otros medicamentos promueven la formación de hueso nuevo y son conocidos como osteoanabólicos. Un resumen detallado del mecanismo de acción y las características farmacológicas de cada uno de estos medicamentos está por fuera del objetivo de este capítulo, a continuación, ofrecemos herramientas para facilitar la elaboración de un plan de tratamiento para las mujeres postmenopáusicas con osteoporosis.

Un concepto reciente que ha tomado fuerza en el tratamiento de la osteoporosis es el tratamiento guiado por metas, en el cual no solo la densidad mineral de área sino factores como la edad y el riesgo de fractura se toman en cuenta y una misma paciente puede recibir diferentes tratamientos en diferentes momentos de su vida. En esta propuesta el plan se traza con un objetivo o meta de reducción de riesgo de fractura o el de alcanzar un subrogado adecuado y la decisión inicial se basa en la posibilidad que tienen los diferentes medicamentos de alcanzar esta meta.

La densidad mineral de área (DMA) se correlaciona fuertemente con el riesgo de fracturas y la DMA durante el tratamiento se ha correlacionado con el riesgo de fractura, con un valor en el Puntaje T entre -2,0 y -1,5 como potencial subrogado válido para guiar el tratamiento (7). La **Figura 2** se ha construido con base en las recomendaciones del Consenso Colombiano para el Tratamiento de la Osteoporosis, y otras fuentes para proveer una ruta en la planeación del tratamiento.

El seguimiento de la osteoporosis también debe hacerse basado en el riesgo y debe entenderse como un proceso dinámico, para la mayoría de las pacientes este puede hacerse después de uno o dos años de iniciada la terapia, pero para algunos medicamentos como los bisfosfonatos esta puede ser incluso más espaciada. En la **Figura 2** se encuentra una propuesta de seguimiento basado en la respuesta.

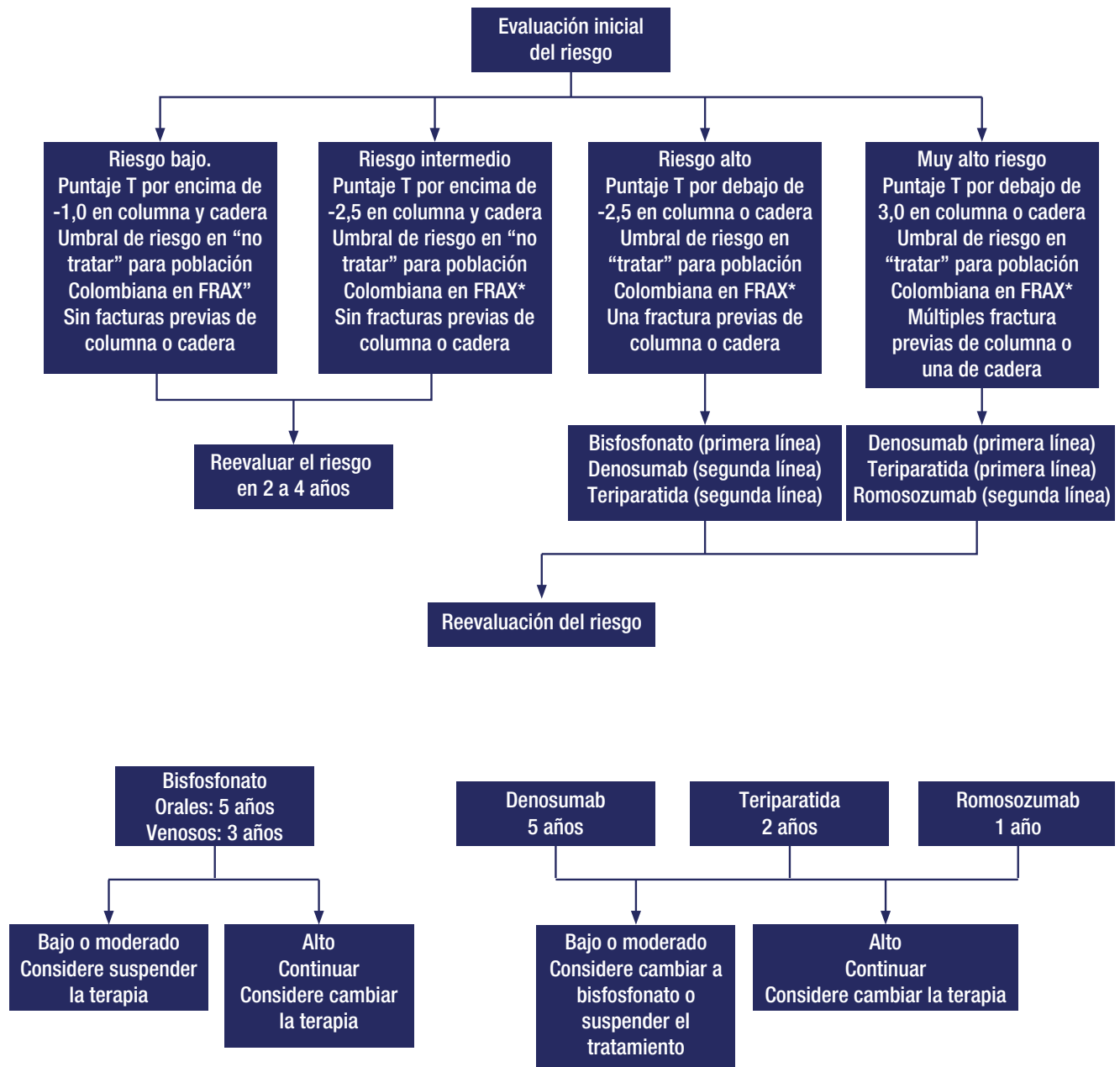


Figura 2. Recomendación de medicamentos para inicio de tratamiento para la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas. El umbral de riesgo se basa en las recomendaciones hechas en (8).

Mensajes indispensables

- Toda mujer postmenopáusica debe tener una evaluación clínica donde se evalúen los factores de riesgo para osteoporosis.
- En aquellas mujeres mayores de 65 años está indicada una DXA, o antes si se cumplen otros requisitos.
- Para el diagnóstico de osteoporosis, salvo casos especiales, la evaluación con DXA debe incluir la columna lumbar y la cadera (total o cuello femoral).
- La mayoría de las mujeres postmenopáusicas no requieren suplementación con dosis elevadas de calcio o vitamina D.
- La elección del tratamiento de la osteoporosis debe basarse en el riesgo.
- La evaluación de la respuesta al tratamiento es dinámica y una mujer puede requerir diferentes tratamientos en distintos momentos de su vida.

Viñeta clínica (desenlace)

Nuestra paciente tenía cuatro preguntas cuando asistió a nuestra consulta, ahora trataremos de resolverlas.

Basados en la información que tenemos de nuestra paciente clínicamente no pareciera estar justificada una densitometría ósea.

Ya entendemos cómo interpretar una densitometría, en el caso de nuestra paciente el diagnóstico por DXA fue el de una baja masa ósea para la edad.

La evaluación de riesgo de nuestra paciente la catalogó como una mujer de riesgo intermedio y en conjunto con la paciente se decidió no iniciar tratamiento farmacológico, se evaluó su ingesta diaria de calcio y tampoco fue necesario suplementarlo.

Dos años después la paciente regresa con nuevo riesgo alto por lo que se decidió iniciar tratamiento con un bifosfonatos venoso basado en las preferencias de la paciente.

Bibliografía

1. Finkelstein JS, Brockwell SE, Mehta V, et al. Bone mineral density changes during the menopause transition in a multiethnic cohort of women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008;93(3):861-8. doi: 10.1210/jc.2007-1876
2. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al. Erratum to: Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2015;26(7):2045-7. doi: 10.1007/s00198-015-3037-x
3. Choplin RH, Lenchik L, Wuertzer S. A Practical Approach to Interpretation of Dual-Energy X-ray Absorptiometry (DXA) for Assessment of Bone Density. *Current Radiology Reports*. 2014;2(6):48. doi: 10.1007/s40134-014-0048-x
4. Wallace RB, Wactawski-Wende J, O'Sullivan MJ, et al. Urinary tract stone occurrence in the Women's Health Initiative (WHI) randomized clinical trial of calcium and vitamin D supplements. *The American journal of clinical nutrition*. 2011;94(1):270-7. doi: 10.3945/ajcn.110.003350
5. Avenell A, Mak JC, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014;2014(4):Cd000227. doi: 10.1002/14651858.CD000227.pub4
6. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC. Issues of trial selection and subgroup considerations in the recent meta-analysis of Zhao and colleagues on fracture reduction by calcium and vitamin D supplementation in community-dwelling older adults. *Osteoporos Int*. 2018;29(9):2151-2. doi: 10.1007/s00198-018-4587-5
7. Black DM, Bauer DC, Vittinghoff E, et al. Treatment-related changes in bone mineral density as a surrogate biomarker for fracture risk reduction: meta-regression analyses of individual patient data from multiple randomised controlled trials. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2020;8(8):672-82. doi: 10.1016/s2213-8587(20)30159-5

Osteoporosis: Evidencia y práctica

8. Medina Orjuela A, Rosero Olarte Ó, Nel Rueda Plata P, et al. II Consenso Colombiano para el Manejo de la Osteoporosis Posmenopáusica. Revista Colombiana de Reumatología. 2018;25(3):184-210. doi: 10.1016/j.rcreu.2018.02.006



EDUCACIÓN *continua* 2022

Somos los primeros oferentes de educación continua de calidad en Colombia



**UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA**

Facultad de Medicina

