



UNIVERSIDAD  
DE ANTIOQUIA

Facultad de Medicina

# XXI Actualización en MEDICINA INTERNA



150 años

• de una Facultad que hace historia •





**UNIVERSIDAD  
DE ANTIOQUIA**

Facultad de Medicina

# XXI Actualización en MEDICINA INTERNA

**150** años

• de una Facultad que hace historia •

© **Universidad de Antioquia**

Edición N° 21: Abril 2021 / Medellín

Periodicidad anual

Departamento de Medicina Interna

Facultad de Medicina

Universidad de Antioquia

PBX: 219 24 20

Correo electrónico: [medicinainterna@udea.edu.co](mailto:medicinainterna@udea.edu.co)

Centro de Extensión

Facultad de Medicina

Universidad de Antioquia

PBX: 219 6940

Correo electrónico: [cemedicina@udea.edu.co](mailto:cemedicina@udea.edu.co)

Edición

Diego Espíndola Fernández

Diagramación y terminación

Larry Morales Núñez

**Comité Organizador**

**XXI Curso de Actualización en Medicina Interna**

Julián Humberto Ramírez Urrea - Jefe de Departamento Medicina Interna

José Carlos Álvarez Payares - Residente Departamento Medicina Interna

Carlos José Atencia Florez - Docente Departamento Medicina Interna

Juliana Murillo Pérez - Jefe de Residentes Departamento Medicina Interna

Marcel Enrique Ribero Vargas - Residente Departamento Medicina Interna

Jean Paul Gómez Gil - Residente Departamento Medicina Interna

Julián Felipe Ramírez Osorio - Residente Departamento Medicina Interna

Mateo Orozco Marín - Residente Departamento Medicina Interna

Miguel Bernardo Giraldo - Residente Departamento Medicina Interna

Mauricio Múnera García - Docente Departamento de Medicina Interna

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

Con capacidad RESILIENTE, profesores y residentes relatamos las memorias que surgieron sobre temas de medicina interna. Se busca describirlas de manera que, a través de ellas, se siga consolidando la medicina interna como un campo de la práctica médica que no solo aporta conocimiento con un nuevo enfoque en investigaciones clínicas, sino que se constituya en una sinergia entre capacidad cognitiva y relacional, asertividad y trabajo en equipo.

El Curso de Actualización en Medicina interna busca consolidar al profesional en medicina como eje fundamental en las instituciones de salud y en el ámbito educativo. Así mismo, se quiere concentrar toda esta información, almacenarla, propender por el crecimiento de la especialidad y demostrar cada día la capacidad que tiene el internista para establecer el diagnóstico y manejo de pacientes con enfermedades complejas.

Residentes de Medicina Interna  
Facultad de Medicina  
Universidad de Antioquia

*“La resiliencia es el arte de navegar en los torrentes, el arte de metamorfosear el dolor para darle sentido;  
la capacidad de ser feliz incluso cuando tienes heridas en el alma”*

***Boris Cyrulnik***

Es imposible no abstraerse de la realidad inmediata de la pandemia, en uno de los picos más cruentos que hemos vivido con la COVID19. Sin embargo, como diría el cantautor Víctor Heredia: «todavía cantamos, todavía reímos, todavía soñamos, todavía esperamos». Todos seguimos aquí empeñados en disfrutar la ciencia y el arte de la medicina.

Y acaso en eso consiste la resiliencia: en seguir juntos aprendiendo cómo servir mejor a nuestros pacientes, a sabiendas de que hay realidades desbordantes. Qué mejor forma de hacerlo que de la mano de las enseñanzas y lecciones desinteresadas de los miembros de nuestra comunidad académica, profesores y residentes de nuestro departamento.

Resiliencia también es seguir empeñados en aprender para dar lo mejor de nosotros, y al mismo tiempo ser conscientes de que el conocimiento muchas veces es esquivo y aún así, persistimos en su conquista.

Agradecemos el esfuerzo y voluntad de nuestro grupo de residentes y a todas las personas que han hecho posible esta nueva versión del curso de actualización en medicina interna. Llevar a cabo esta actividad en medio de la situación que vivimos es también un acto de resiliencia.

**Julián Humberto Ramírez Urrea**  
MD, MSc, FACP. Internista  
Jefe del Departamento de Medicina Interna  
Universidad de Antioquia

# Tabla de Contenido

Capítulo 1. Síndrome coronario agudo sin elevación persistente del segmento ST.....	8
Capítulo 2. Reanimación en sepsis: una visión crítica.....	18
Capítulo 3. Reacciones transfusionales .....	28
Capítulo 4. Neumonía Adquirida en la Comunidad Grave .....	37
Capítulo 5. Enfoque del paciente con Palpitaciones .....	45
Capítulo 6. Enfoque de la primera crisis comicial: visión del internista .....	57
Capítulo 7. Enfoque de la hepatitis aguda .....	69
Capítulo 8. Diagnóstico actual de la tuberculosis pulmonar .....	77
Capítulo 9. ¿Cómo manejar al paciente con EPOC en el consultorio?.....	86
Capítulo 10. Enfoque del paciente con VIH de Novo.....	94
Capítulo 11. Infección urinaria complicada.....	102
Capítulo 12. Hipertensión arterial secundaria.....	113
Capítulo 13. Hígado graso: Enfoque para el médico general.....	118
Capítulo 14. Enfoque de las enfermedades intersticiales pulmonares .....	125
Capítulo 15. Crisis hiperglucémicas: De lo básico a lo práctico.....	133
Capítulo 16. Dolor torácico potencialmente letal .....	140
Capítulo 17. Bioquímica hepática - seis pasos para la interpretación en la práctica clínica .....	152
Capítulo 18. Acidosis metabólica anión GAP normal .....	159
Capítulo 19. Emergencias en lupus ¿Cuándo actuar con rapidez? .....	164
Capítulo 20. Complejos prematuros. Enfoque e implicaciones clínicas.....	174
Capítulo 21. Enfoque del paciente con pancitopenia .....	181
Capítulo 22. Tratamiento de la Diabetes Mellitus con insulina en personas con enfermedad renal crónica terminal .....	190
Capítulo 23. Manejo actual de la hiperuricemia, ¿Todo es gota? .....	198
Capítulo 24. Anemia en enfermedades crónicas: manejo y metas.....	205
Capítulo 25. Errores comunes en la interpretación de pruebas endocrinológicas .....	213
Capítulo 26. Tratamiento médico del paciente con Diabetes Mellitus 2 .....	229
Capítulo 27. Manejo actual de falla cardiaca crónica .....	239
Capítulo 28. Fibrilación auricular: cómo, cuándo y con qué anticoagular .....	249
Capítulo 29. Espirometría: interpretación y aplicación clínica .....	257

# Capítulo 1

---

**Jonathan Cardona Vélez**

Residente de Medicina Interna  
Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

**Laura Ceballos Naranjo**

Médica interna, Facultad de Medicina  
Universidad Pontificia Bolivariana



## Introducción

La enfermedad cardiovascular continúa siendo la primera causa de muerte en todo el mundo, y representa hasta un 31 % de los decesos. Ocurre lo mismo en Colombia, donde se estima que anualmente ocurren 60.000 muertes por esta causa y diariamente se infartan alrededor de 878 personas, de las cuales el 20 % experimentará otro infarto en menos de un año.

Clínicamente la cardiopatía isquémica puede manifestarse como síndrome coronario crónico o síndrome coronario agudo (SCA); a su vez, este último puede subdividirse en infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMST), infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMNST) o angina inestable (AI). El IAMNST y la AI se describen en conjunto, pues son indistinguibles durante la evaluación inicial. Los pacientes sin elevación persistente (>20 min) del segmento ST en 2 o más derivadas del electrocardiograma contiguas, pero con alteración de los biomarcadores de necrosis miocárdica se clasifican como IAMNST, mientras que aquellos que no presentan elevación en los biomarcadores de necrosis se diagnostican como AI.

## Fisiopatología

En la fisiopatología del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST intervienen 4 procesos que no son excluyentes entre sí, y pueden suceder de manera simultánea en cualquier combinación:

- 1) **Rotura de la placa ateromatosa inestable:** la rotura o erosión de la placa conduce a la formación de un trombo sub-oclusivo que deteriora la perfusión miocárdica y que, de ser persistente, produce necrosis del cardiomiocito. La inflamación de la pared arterial y la acción de las metaloproteinasas producidas por las células inflamatorias en la degradación de la pared fibrosa de la placa contribuyen a su inestabilidad.
- 2) **Vasoconstricción arterial coronaria:** la vasoconstricción genera obstrucción dinámica del flujo arterial coronario, y se produce por la liberación de vasoconstrictores por parte de las plaquetas, disfunción endotelial y/o estímulos adrenérgicos.

3) **Desequilibrio entre el aporte y demanda de oxígeno miocárdico:** en los pacientes con anemia grave o hipotensión, el suministro de oxígeno puede ser insuficiente; por tanto, un aumento de la demanda de oxígeno miocárdico en un paciente con estenosis fija de una arteria coronaria epicárdica puede producir un IAMNST secundario.

4) **Estrechamiento intraluminal gradual de una arteria epicárdica por aterosclerosis progresiva.**

## Diagnóstico

### Manifestaciones clínicas:

El SCA causado por aterosclerosis es relativamente poco frecuente en hombres menores de 40 años y en mujeres menores de 50 años; el síntoma cardinal se describe generalmente como un *discomfort* torácico agudo o dolor de características opresivas a nivel retroesternal, difuso, de larga duración (>20 min) y con posible irradiación a uno o ambos brazos, hombro, cuello o mandíbula. Dicho dolor puede estar asociado a disnea, náuseas, dolor abdominal, diaforesis, síncope e inclusive paro cardíaco.

Las características que más aumentan la probabilidad de que el dolor torácico sea de origen isquémico son: la irradiación a ambos brazos (Likelihood ratio + [LR]: 2,6), el dolor similar a un evento isquémico previo (LR+: 2,2) y el cambio en el patrón durante las 24 horas previas (LR+: 2). El examen físico suele ser normal pero la presencia de estos hallazgos clínicos también incrementa dicha posibilidad: hipotensión (presión arterial sistólica [PAS] <100 mmHg, LR+: 3,9), estertores pulmonares (LR+: 2) y taquipnea (LR+: 1,9).

Las siguientes condiciones también elevan la posibilidad de que un dolor sea de origen coronario: edad avanzada, sexo masculino, antecedente familiar de enfermedad coronaria, enfermedad arterial periférica, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, infarto de miocardio previo y revascularización coronaria previa. El dolor torácico de características pleuríticas (LR-: 1,2), el dolor localizado con la punta de un dedo o aquel que se reproduce con el movimiento o palpación de la pared torácica (LR-: 1,2) tienen, por lo general, un origen extra-cardíaco. Sin embargo, un estudio multicéntrico de dolor torácico diagnosticó isquemia aguda en el 22 % de los pacientes con dolor punzante y en el 13 % de los pacientes con dolor pleurítico, por lo cual su presencia no descarta

un síndrome coronario agudo. De la misma manera se ha descrito que hasta un 7 % de los pacientes con SCA podría tener un dolor reproducible a la palpación.

Las manifestaciones atípicas como la disnea sin dolor torácico, la epigastralgia o la indigestión son equivalentes anginosos que se presentan con mayor frecuencia en mujeres, ancianos, diabéticos, pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) o con demencia.

De acuerdo con lo anterior, se considera que el paciente está cursando con una angina inestable cuando tiene una de las siguientes presentaciones:

- **Angina en reposo:** angina que ocurre en reposo y es prolongada (usualmente mayor de 20 minutos). Representa el 80 % de los casos.
- **Angina de nueva aparición (*de novo*):** angina que inició recientemente (menos de 3 meses) y es al menos clase II o III en severidad según la Sociedad Canadiense de Cardiología (Tabla 1).
- **Angina en aumento (*increscendo*):** angina previamente diagnosticada que se hace más frecuente, tiene mayor duración y/o aparece a un menor umbral de ejercicio (aumento en una clase o más, al menos clase III según la Sociedad Canadiense de Cardiología).
- **Angina postinfarto.**

Clase	Descripción
I	La actividad física ordinaria no causa angina. La angina ocurre con ejercicio intenso, rápido o prolongado durante el trabajo o la recreación.
II	Limitación leve de la actividad ordinaria. La angina ocurre al caminar más de 2 cuadras o subiendo más de un piso a velocidad normal y bajo condiciones normales.
III	Limitación marcada de la actividad ordinaria. La angina ocurre al caminar 1 o 2 cuadras al mismo nivel o al subir un piso de escaleras a velocidad normal y bajo condiciones normales.
IV	Incapacidad para hacer cualquier actividad sin molestias. Los síntomas de angina pueden estar presentes en reposo.

**Tabla 1.** Clasificación funcional de la angina de pecho según la Sociedad Canadiense de Cardiología.

## Electrocardiograma

Se debe realizar e interpretar un electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones en los primeros 10 minutos de la llegada del paciente al servicio de urgencias o del primer contacto médico en el ámbito prehospitalario. Las anomalías más frecuentemente encontradas en el ECG son el descenso del segmento ST y la inversión de la onda T, estos cambios se encuentran con mayor frecuencia mientras el paciente está sintomático. Descensos tan pequeños como 0,05 mV son un marcador sensible (pero no específico) de SCANST; adicionalmente, la elevación transitoria del segmento ST durante menos de 20 minutos está presente hasta en el 10 % de los pacientes y debe establecer la sospecha de vasoespasma coronario o infarto interrumpido. Por otro lado, las inversiones pronunciadas de la onda T ( $\geq 0,2$  mV) en dos derivaciones anatómicamente contiguas y/o una relación R/S  $>1$  son indicativas, pero no necesariamente diagnósticas de SCANST.

En más del 30 % de los pacientes el ECG inicial es normal o no diagnóstico; por tanto, este debe repetirse cada 20-30 minutos hasta la desaparición de los síntomas; incluso, en aquellos pacientes con anamnesis indicativa de SCA y ECG no diagnóstico puede estar indicada la realización de derivaciones posteriores (V7-V9), pues el ECG convencional de 12 derivaciones no representa adecuadamente el territorio ínfero-basal. De la misma manera, un SCA causado por afectación aislada de una rama marginal de la arteria coronaria derecha no suele ser aparente en el ECG convencional, pero puede ser evidente en derivadas V3R y V4R.

En presencia de **síntomas inequívocos de isquemia** y bloqueo de rama izquierda del Haz de His (BRIHH) las guías del 2020 continúan recomendando la aplicación de los criterios de Sgarbossa para facilitar el diagnóstico de IAM; lamentablemente la sensibilidad de estos criterios es deficiente, por lo cual los autores del presente manuscrito recomiendan, siempre que sea posible, la aplicación de las reglas de Smith, cuyo rendimiento diagnóstico es mayor. Por su parte en el caso del bloqueo de rama derecha del Haz de His (BRDHH), la elevación del segmento ST es indicativa de IAMST, mientras que la depresión de dicho segmento en DI, aVL y V5-V6 es indicativa de IAMNST o AI.

Causas alternativas de cambios en el segmento ST y la onda T incluyen aneurisma del ventrículo izquierdo (VI), pericarditis, miocarditis, bloqueo de rama, hipertrofia del VI, hiperkalemia,

## Síndrome coronario agudo sin elevación persistente del segmento ST

angina de Prinzmetal, síndrome de repolarización precoz, cardiomiopatía de Takotsubo y conducción de Wolf-Parkinson-White. La terapia con antidepresivos tricíclicos y fenotiazinas puede causar una inversión profunda de la onda T.

### Marcadores de necrosis miocárdica:

Los biomarcadores son un complemento a la valoración inicial y el ECG para el diagnóstico, la estratificación del riesgo y el tratamiento de los pacientes con sospecha de SCANST. En la última década, las troponinas cardíacas (TnI y TnT) se han convertido en los biomarcadores más apropiados para identificar la necrosis miocárdica y diferenciar el IAMNST de la AI.

Varios mecanismos fisiopatológicos pueden conducir a la liberación de concentraciones detectables de troponina en sangre; por tanto, según los lineamientos de la *cuarta definición universal del infarto de miocardio* para diagnosticar un IAMNST, es necesario presentar una elevación o caída de los valores de TnT con al menos uno de ellos por encima del percentil 99 del límite superior de referencia y un **escenario clínico de isquemia**: síntomas, cambios isquémicos nuevos en el ECG, aparición de ondas Q patológicas, pruebas de imagen con pérdida de miocardio viable o nuevas anomalías regionales de la motilidad de la pared con patrón compatible con isquemia y/o identificación de trombo coronario por angiografía o autopsia.

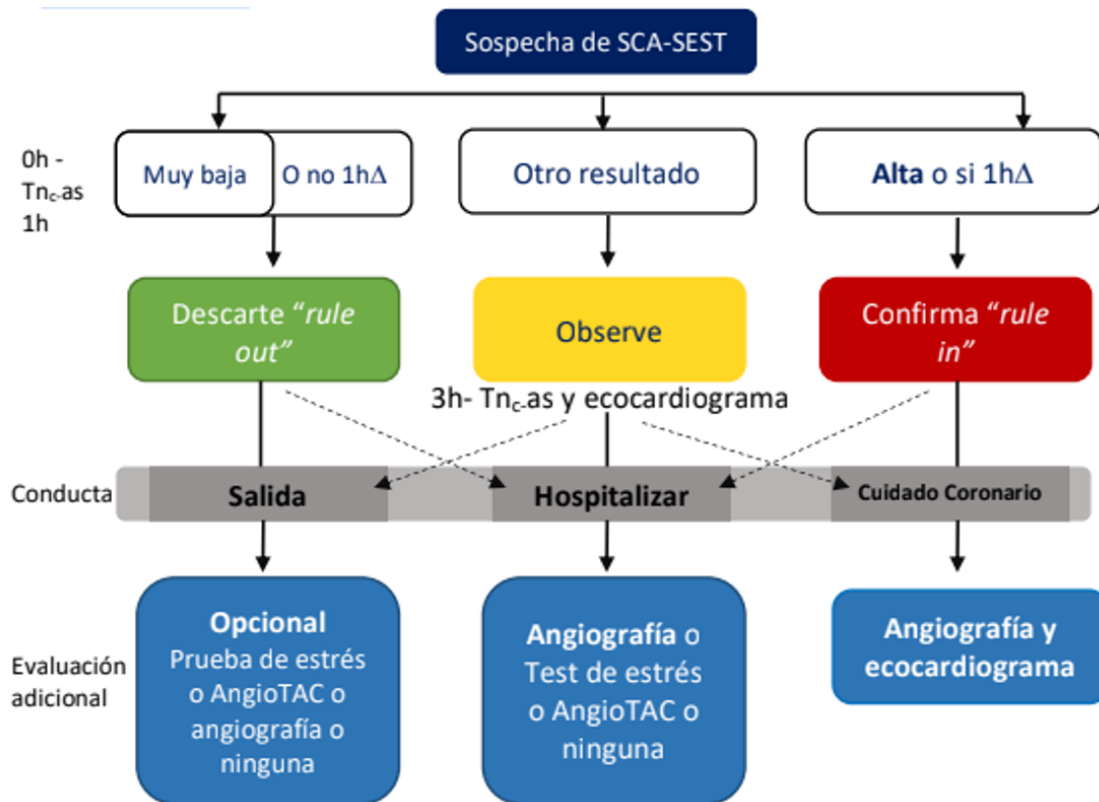
En caso de que el paciente no presente los marcadores de necrosis miocárdica positivos, se clasificará como una AI. Con la introducción de troponinas de alta sensibilidad, la proporción de pacientes con diagnóstico de IAMNST ha aumentado significativamente con respecto a los pacientes con diagnóstico de AI, con repercusiones importantes en términos de pronóstico y estratificación. Las guías más recientes de síndrome coronario agudo sin elevación persistente del segmento ST de la Sociedad Europea de Cardiología (SEC) 2020 recomiendan el uso del algoritmo rápido de 0/1 hora o 0/2 horas con troponinas de alta sensibilidad, como estrategia para descartar (*rule-out*) o confirmar (*rule-in*) la presencia de infarto (**Gráfica 1**).

Se debe determinar una primera medición en el momento 0 (llegada del paciente al servicio de urgencias) y luego a la 1 hora o a las 2 horas de la primera medición (independientemente de que haya salido su resultado o no). Si el valor de *troponina* es *muy bajo* nos permite descartar infarto y si el valor es alto, lo confirma. Por otra parte, cuando el valor de *troponina* es *bajo*, debemos determinar el delta entre las dos mediciones; si no hay delta lo descarta y si lo hay, lo confirma. Cuando el paciente no cumple criterios para ninguna de las categorías anteriores, la propuesta consiste en observar y realizar una tercera medición de troponina a las 3 horas y un ecocardiograma que ayude en la toma de decisiones.

Los puntos de corte para cada categoría dependen de la marca de la troponina empleada en cada institución. El delta no se establece a partir de un porcentaje de cambio sino con valores absolutos. A continuación, se muestran los puntos de corte de las marcas más comercializadas en nuestro medio, **Tabla 2**.

Algoritmo 0/1 hora	Muy Bajo	Bajo	No 1hΔ	Alto	1hΔ
hs-TnT (Elecsys; Roche)	<5	<12	<3	≥52	≥5
hs-cTnI (Architect; Abbott)	<4	<5	<2	≥64	≥6
hs-cTnI (Centaur; Siemens)	<3	<6	<3	≥120	≥12
hs-cTnI (Vitros; Clinical Diagnostics)	<1	<2	<1	≥40	≥4
Algoritmo 0/2 horas	Muy Bajo	Bajo	No 1hΔ	Alto	1hΔ
hs-TnT (Elecsys; Roche)	<5	<14	<4	≥52	≥10
hs-cTnI (Architect; Abbott)	<4	<6	<2	≥64	≥15
hs-cTnI (Centaur; Siemens)	<3	<8	<7	≥120	≥20
hs-cTnI (Vitros; Clinical Diagnostics)	<1	-	-	≥40	-

**Tabla 2.** Puntos de corte de troponina ultrasensible (ng/L) para los algoritmos 0/1 hora y 0/2 horas.



**Gráfica 1.** Algoritmo rápido de 0/1 hora o 0/2 horas con troponinas de alta sensibilidad para descartar o confirmar la presencia de infarto agudo de miocardio. Tomado de Mendoza F, Gómez C, Pérez OA. Puesta al día en cardiología: boletín 152. Octubre 2020.

Aunque la elevación de las troponinas refleja por lo general necrosis miocárdica, no siempre es indicativo de infarto de miocardio. Se han evidenciado elevaciones anormales en múltiples trastornos, incluidas la falla cardíaca, tromboembolia pulmonar, miocarditis, pericarditis, rechazo de trasplante, quimioterapia y trauma cardíaco directo o indirecto; adicionalmente los pacientes con ERC en estadios avanzados o con cardiopatía estructural pueden presentar una elevación crónica de las mismas, por lo que su interpretación debe ser cautelosa.

### Evaluación del riesgo:

A parte de algunos marcadores clínicos de riesgo considerados universales como la edad avanzada, la diabetes mellitus y la

enfermedad renal crónica, la manifestación clínica inicial es altamente predictora del pronóstico a corto plazo. Por ejemplo, el dolor torácico en reposo conlleva a un pronóstico menos favorable que los síntomas que aparecen durante el esfuerzo físico; adicionalmente, en pacientes con síntomas intermitentes, el aumento del número de episodios antes del episodio principal también afecta negativamente el pronóstico.

Con respecto a los hallazgos electrocardiográficos, los pacientes con depresión del segmento ST tienen peor pronóstico que los pacientes con ECG normal; el número de derivaciones que muestran depresión del segmento ST y la magnitud de esta indica la extensión y la gravedad de la isquemia y se correlacionan con el pronóstico y con el beneficio del tratamiento invasivo. La depresión del



segmento ST combinada con la elevación transitoria del mismo identifica a un subgrupo de pacientes de alto riesgo. La guía de SCANST de la Sociedad Europea de Cardiología 2020 clasifica los cambios electrocardiográficos en patrones de alto y muy alto riesgo de la siguiente manera:

- **Patrones de alto riesgo:** inversión aislada de la onda T, depresión del segmento ST, elevación transitoria del segmento ST, patrón de De Winter, patrón de Wellens, inversión de la onda U en reposo, y bajo voltaje del QRS.
- **Patrón de muy alto riesgo:** depresión del segmento ST >1 mm. en  $\geq 6$  derivaciones con elevación del ST en aVR y/o V1.

Los biomarcadores además de tener una utilidad diagnóstica aportan información pronóstica adicional a las variables clínicas y electrocardiográficas en términos de mortalidad a corto y largo plazo; mientras que la troponina T y la troponina I de alta sensibilidad tienen una precisión diagnóstica comparable, la troponina T de alta sensibilidad tiene mayor precisión pronóstica, por tanto, cuanto mayor es la cifra de troponina, mayor es el riesgo de mortalidad. Los péptidos natriuréticos están ampliamente validados y proporcionan información pronóstica adicional a la de la troponina cardiaca sobre el riesgo de muerte, falla cardiaca y desarrollo de fibrilación auricular (FA).

### Escalas de puntuación:

Con la intención de establecer una estratificación del riesgo isquémico se han creado varias escalas de puntuación. Previamente se usaba la escala de riesgo TIMI, un sistema de puntuación aditivo de 7 variables que se correlaciona con mortalidad por todas las causas, IAM nuevo o recurrente e isquemia recurrente severa a los 14 días. Este método es fácil de usar, pero su capacidad discriminatoria es inferior a la escala de riesgo GRACE, por lo que las guías actuales no la incluyen dentro de sus recomendaciones.

El GRACE por su parte, es un registro global de pacientes con SCA de 94 hospitales en 14 países que desarrolló dos modelos para estimar el riesgo de hospitalización, mortalidad intrahospitalaria y mortalidad a 6 meses. El modelo GRACE se basó en los datos de 11.389 pacientes con IAMST y SCANST; posteriormente fue validado con los datos de 3.972 pacientes adicionales y 12.142 pacientes del ensayo clínico GUSTO IIb. Las variables empleadas por el GRACE para la estimación del riesgo son: edad, presión arterial sistólica, frecuencia

cardiaca, creatinina sérica, clase Killip en la presentación, paro cardiaco al ingreso, elevación de biomarcadores cardiacos y desviación del segmento ST. Si la concentración de creatinina sérica o la clase Killip no se conocen se puede calcular definiendo la presencia de falla renal y el uso de diuréticos respectivamente.

Aunque está diseñado para evaluar el riesgo de mortalidad hospitalaria, este modelo también predice la mortalidad y el riesgo de infarto de miocardio recurrente a los seis meses y al año. Posteriormente, los investigadores del GRACE desarrollaron el puntaje de riesgo GRACE 2.0. Este puntaje se desarrolló en más de 30.000 pacientes con SCA y se validó en un registro de casi 3.000 pacientes, donde encontraron asociaciones no lineales significativas para la edad, la presión arterial sistólica, el pulso y la creatinina. El GRACE 2.0 proporciona pronóstico a los seis meses, al año y a los tres años. Las guías actuales continúan recomendando su uso rutinario, pero el nivel de recomendación ha caído de clase I a clase IIa debido a estudios como el AGRIS (*Australian GRACE Risk score Intervention Study*) que han demostrado que su implementación versus la terapia de cuidado estándar tiene la misma puntuación de rendimiento al alta hospitalaria sin impacto sobre la realización de coronariografía, uso de medicamentos de referencia y derivación a rehabilitación cardiaca.

### Estratificación del riesgo:

En la elección de una estrategia invasiva se debe sopesar los riesgos del diagnóstico invasivo y los beneficios en cuanto a la precisión diagnóstica, la estratificación del riesgo y la evaluación de los riesgos relacionados con la revascularización. La coronariografía sigue siendo la herramienta diagnóstica principal en los pacientes con SCANST, puesto que permite confirmar el diagnóstico de SCA relacionado con enfermedad arterial coronaria epicárdica obstructiva y consecuentemente guiar el tratamiento antitrombótico; adicionalmente permite identificar la lesión o lesiones culpables, establecer la indicación de revascularización coronaria y estratificar el riesgo del paciente a corto y largo plazo. En la **Tabla 3** se mencionan los criterios de riesgo que indican la necesidad de una estrategia invasiva en SCANST según las guías de la sociedad Europea de Cardiología del 2020. En comparación con la guía del 2015 se han eliminado los criterios de riesgo intermedio, lo que promueve una estratificación temprana en la mayoría de los casos.

<b>Criterios de muy alto riesgo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inestabilidad hemodinámica o shock cardiogénico.</li> <li>- Dolor torácico recurrente o persistente refractario a tratamiento médico.</li> <li>- Arritmias potencialmente fatales.</li> <li>- Complicaciones mecánicas del infarto de miocardio.</li> <li>- Falla cardíaca aguda claramente relacionada con el SCANST.</li> <li>- Depresión del segmento ST &gt;1 mm. en <math>\geq 6</math> derivaciones con elevación del ST en aVR y/o V1.</li> </ul>
<b>Criterios de alto riesgo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diagnóstico establecido de IAMNST.</li> <li>- Cambios dinámicos nuevos o presumiblemente nuevos del segmento ST o la onda T (sintomáticas o silentes).</li> <li>- Paro cardíaco resucitado sin elevación del segmento ST, shock cardiogénico.</li> <li>- Puntuación de GRACE &gt;140.</li> </ul>
<b>Criterios de bajo riesgo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ausencia de características de muy alto o alto riesgo.</li> </ul>

**Tabla 3.** Estratificación coronaria de acuerdo con criterios de riesgo.

Planificación de la estrategia invasiva:

- **Estrategia invasiva inmediata:** se recomienda seguir una estrategia invasiva inmediata (<2 horas desde la llegada al hospital) con la intención de revascularización en todos los pacientes con al menos uno de los factores de muy alto riesgo independientemente de los resultados de los biomarcadores (Recomendación IC).
- **Estrategia invasiva temprana:** hace referencia a la coronariografía que se realiza en las primeras 24 horas del ingreso al hospital y está indicada en los pacientes que cumplan criterios de alto riesgo (Recomendación IA).
- **Estrategia invasiva selectiva:** a los pacientes sin ninguno de los criterios de riesgo se les considera con riesgo bajo de complicaciones isquémicas; para este grupo de pacientes se recomienda la estratificación no invasiva con una prueba de estrés idealmente con imagen o en pacientes con baja probabilidad de enfermedad coronaria con una prueba anatómica no invasiva (angioTAC coronario) antes de tomar una decisión sobre la estrategia invasiva (Recomendación IA).

## Tratamiento

Las medidas iniciales consisten en la monitorización no invasiva continua con vigilancia electrocardiográfica mínimo por 24 horas, oxigenoterapia solo si la saturación es <90 % al aire ambiente, control de la ansiedad y del dolor,

especialmente con el uso de nitratos (ya que el uso de morfina se ha asociado con aumento en la mortalidad intrahospitalaria, desenlaces MACE (Muerte, Accidente Cerebrovascular y Re-Infarto), incremento en la reactividad plaquetaria y disminución en el efecto de los inhibidores de la P2Y12 [iP2Y12], así que debe usarse con precaución). Los nitratos son esencialmente útiles en el contexto de hipertensión arterial ya sea de manera sublingual o intravenosa; por lo tanto, su uso está contraindicado en pacientes con hipotensión o uso reciente de inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5: sildenafil (<24 horas), tadalafil (<48 horas).

Los betabloqueadores al igual que los nitratos hacen parte de la **terapia anti-isquémica**, ya que disminuyen el consumo de oxígeno miocárdico y evitan la progresión del área isquémica. Se recomienda su uso en las primeras 24 horas excepto en el paciente con vasoespasmos inducidos por cocaína o en aquel que cumpla con dos de los siguientes predictores de shock cardiogénico: edad >70 años, frecuencia cardíaca >110 lpm o PAS <120 mmHg.

La **terapia antitrombótica** tiene como objetivo evitar la progresión del trombo por medio de la anticoagulación y la antiagregación, así que es mandatorio su uso independientemente si el paciente se lleva a manejo invasivo o no. Respecto a la anticoagulación, las guías actuales dan protagonismo a la heparina no fraccionada (HNF) como el estándar de manejo (Recomendación IA), seguida por el Fondaparinux (Recomendación IB), las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) Recomendación IIaB) y la Bivalirudina en

casos seleccionados (Recomendación IIbA). Dicha terapia debe discontinuarse luego de la intervención coronaria percutánea (PCI), excepto en pacientes con aneurisma del ventrículo y formación de trombo intracavitario, FA u otras condiciones que ameriten continuarla. En sitios sin los requerimientos técnicos ni logísticos para el inicio de la infusión de HNF y sin disponibilidad del Fondaparinux, como es usual en nuestro medio, se debería dar prioridad al uso de las HBPM.

La antiagregación se inicia con el uso de ASA con una dosis de carga de 150-300 mg o de 100 mg en los que ya la venían recibiendo para continuar con una dosis de mantenimiento de 75-100 mg al día (Recomendación IA). Previamente se recomendaba el uso de iP2Y12 antes de la coronariografía (Clopidogrel y Ticagrelor); sin embargo, uno de los cambios más importantes de la nueva guía es el abandono del pretratamiento con iP2Y12 como terapia estándar en pacientes en quienes no se conoce la anatomía coronaria y se prevé una estrategia de manejo invasiva temprana (Recomendación IIIA).

Solo en quienes no sea posible una coronariografía temprana y no tengan alto riesgo de sangrado podría considerarse el pretratamiento con iP2Y12, pero el grado de recomendación es muy pobre (Recomendación IIbC). Posterior a la angiografía coronaria, si se identifican lesiones potencialmente revascularizables desde el punto de vista percutáneo, se debe ofrecer la carga con iP2Y12 previo a la PCI y se continúa con la terapia antiplaquetaria dual (DAPT).

Por tanto, el mensaje más grande para los médicos de atención primaria es que **el pretratamiento con iP2Y12 es una terapia que no debe ofrecerse de manera rutinaria**. Pues, aunque el pretratamiento teóricamente reduce las complicaciones trombóticas peri-procedimiento, a la fecha los estudios han demostrado que no hay diferencias significativas con respecto a no pretratar. Por el contrario, el uso del pretratamiento aumenta el riesgo de sangrado, extiende el uso de DAPT en pacientes sin SCA (por ejemplo, en casos de disección aórtica), retrasa la realización de una cirugía de baipás coronario (CABG) y aumenta el riesgo de sangrado de esta en casos urgentes.

A continuación, se muestran las dosis de carga y mantenimiento de los iP2Y12 más usados, **Tabla 4**:

<b>Prasugrel</b>	Carga de 60 mg, mantenimiento de 10 mg al día o 5 mg en $\geq 75$ años o $< 60$ Kg
<b>Clopidogrel</b>	Carga de 300-600 mg, mantenimiento de 75 mg al día
<b>Ticagrelor</b>	Carga de 180 mg, mantenimiento de 90 mg cada 12 horas

**Tabla 4.** Dosis de carga y mantenimiento de los iP2Y12 más usados en síndrome coronario.

## ¿Cuál iP2Y12 usar?

Las guías de práctica clínica recomiendan dentro de la familia de los iP2Y12 al Prasugrel como la terapia de elección, basados en el estudio ISAR-REACT 5 (*Intracoronary Stenting and Anti-thrombotic Regimen 5*) en el cual se comparó el uso de Prasugrel versus Ticagrelor en 4.018 pacientes con SCA en todo su espectro de presentación, quienes iban a ser llevados a PCI, donde encontraron una diferencia estadísticamente significativa a favor del Prasugrel en el desenlace compuesto de eficacia de muerte, IAM o ataque cerebrovascular al año (Hazard ratio [HR]: 1,36; intervalo de confianza [IC]: 95 % 1,09-1,70;  $p=0,006$ ), sin diferencias significativas en las tasas de sangrado mayor, aunque hubo una tendencia a ser menor con el uso del Prasugrel (Recomendación IIa). El Clopidogrel queda relegado cuando el Prasugrel o el Ticagrelor no estén disponibles, no sean tolerados o estén contraindicados.

La duración de la terapia antiplaquetaria dual debe ofrecerse idealmente por 12 meses independientemente del tipo de stent (Recomendación IA). Sin embargo, según el riesgo trombótico y el riesgo de sangrado, esta terapia podría ofrecerse por  $> 12$  meses o hasta 1-3 meses, respectivamente. A continuación, se muestran las categorías de riesgo:

- Muy alto riesgo de sangrado: pacientes con sangrado en el último mes o requerimiento de alguna cirugía sensible al tiempo (usualmente oncológica). Se recomienda DAPT por 1 mes con ASA+Clopidogrel y posteriormente continuar tratamiento de manera indefinida con Clopidogrel.
- Alto riesgo de sangrado: pacientes con un puntaje de PRECISE-DAPT  $\geq 25$  y/o un alto riesgo de sangrado según los criterios del Academic Research Consortium for High Bleeding Risk (ARC-HBR). Se recomienda DAPT por 3 meses con ASA+Clopidogrel y posteriormente continuar de manera indefinida con ASA (Recomendación IIaB).

- Bajo riesgo: el resto de los pacientes, donde se recomienda DAPT por al menos 12 meses con ASA + cualquiera de los iP2Y12. Otra estrategia consiste en emplear ASA+Ticagrelor por 3 meses y posteriormente continuar con Ticagrelor, como se demostró en los estudios TWILIGHT (*Ticagrelor with or without Aspirin in High-Risk Patients after PCI*) y TICO (*Effect of Ticagrelor Monotherapy vs Ticagrelor With Aspirin on Major Bleeding and Cardiovascular Events in Patients With Acute Coronary Syndrome*).

La terapia extendida por >12 meses podría considerarse en pacientes con bajo riesgo de sangrado y riesgo trombótico alto o moderado según la complejidad de la enfermedad coronaria y la presencia de otros factores clínicos y técnicos, por ejemplo: diabetes mellitus en manejo farmacológico, enfermedad coronaria multivaso, enfermedad inflamatoria concomitante, tasa de filtración glomerular 15-59 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, al menos 3 stent implantados, longitud total del stent >60 mm., antecedente de trombosis del stent, entre otros.

La escala DAPT es otra herramienta disponible muy útil a la hora de definir a aquellos pacientes que se benefician de terapia >12 meses. Un puntaje  $\geq 2$  está a favor de la terapia extendida (30 meses). Dicha terapia se puede hacer con varias alternativas: ASA+Rivaroxabán 2,5 mg cada 12 horas (estudio COMPASS [*Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies*]), ASA+Ticagrelor 60 mg cada 12 horas (estudio PEGASUS-TIMI 54 [*Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction 54*]), ASA+Prasugrel 10/5 mg/día (estudio DAPT) o ASA+Clopidogrel 75 mg/día (estudio DAPT [*Dual Antiplatelet Therapy*]).

En aquellos pacientes con FA sin estenosis mitral moderada-severa o válvula mecánica y SCA concomitante que son llevados a PCI, la evidencia reciente de los estudios PIONEER AF-PCI (*Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI*), RE-DUAL PCI (*Randomized Evaluation of Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran versus Triple Therapy with Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention*) y AUGUSTUS (*Antithrombotic Therapy After Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation*) ha venido dejando atrás la triple terapia para dar paso a la doble terapia. La recomendación actual consiste en brindar solo una semana de terapia antitrombótica triple (anticoagulante de acción

directa [DOAC], ASA e iP2Y12) y posteriormente continuar con DOAC y un antiplaquetario (preferiblemente clopidogrel) hasta completar un año de tratamiento para luego seguir en monoterapia con el DOAC.

En pacientes con alto riesgo de sangrado se recomienda el uso de triple terapia por una semana, terapia dual por 6 meses y luego continuar en monoterapia con el DOAC; y en aquellos con alto riesgo isquémico (múltiples stent, enfermedad del tronco coronario, historia de trombosis del stent, entre otras) podría considerarse dejar a la terapia triple por un mes, luego terapia dual hasta completar un año y posteriormente continuar en monoterapia con DOAC.

Por último y no menos importante, estos pacientes se benefician de hábitos de vida saludable, terapia de rehabilitación cardíaca, uso de estatinas de alta intensidad con metas de LDL <55 mg/dL, gastroprotección, iECA o ARAII (los cuales han demostrado disminución de la mortalidad en SCA con o sin disfunción ventricular) y uso de antagonistas del receptor de aldosterona en pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo  $\leq 40\%$  con síntomas de falla cardíaca o diabetes mellitus, gracias a su impacto en morbilidad y mortalidad (estudio EPHEsus [*Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study*]), con eplerenona).

## Bibliografía

1. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2020;ehaa575. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575.
2. Prejean SP, Din M, Reyes E, Hage FG. Guidelines in review: Comparison of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes and the 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *J Nucl Cardiol*. 2018;25(3):769-776.
3. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE Jr, Ganiats TG, Holmes DR Jr, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(24):e139-e228.
4. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. Guía ESC 2015 sobre el tratamiento de los síndromes coronarios agudos en pacientes sin elevación persistente del segmento ST. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:1061-710.1016/j.recesp.2015.11.001.
5. Braunwald. Tratado de Cardiología texto de medicina cardiovascular. Décima edición. Elsevier España 2016.
6. Lee TH, Cook EF, Weisberg M, et al. (1985) Acute chest pain in the emergency room. Identification and examination of low-risk patients. *Arch Intern Med* 145:65-6.
7. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(18):2231-64.
8. Ceballos-Naranjo L, Cardona-Vélez J. Bloqueo de rama izquierda como equivalente ST, ¿cuándo sí, cuándo no?. *Arch Cardiol Mex*. 2019;89(1):25-30.

# Capítulo 2

---

**Simón Villa Pérez**

Residente de Medicina Interna,  
Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

**Javier Eduardo Caicedo Espinosa**

Residente de Medicina Interna,  
Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

**Fabián A. Jaimes**

MD, MSc, PhD, FACP, Profesor del Departamento de Medicina Interna,  
Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia





### Introducción

La historia reciente de la sepsis nace formalmente en la conferencia de consenso del *American College of Chest Physicians/Society of Critical care medicine* en 1992, cuando se acordaron las primeras definiciones operativas y se describió la sepsis como un síndrome clínico caracterizado por la presencia de infección y respuesta inflamatoria sistémica. Dicha respuesta se definió utilizando los clásicos criterios (2 o más) del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS, por sus siglas en inglés): fiebre o hipotermia, frecuencia cardíaca >90 latidos por minuto (lpm), frecuencia respiratoria >20 respiraciones por minuto (rpm), leucocitosis o leucopenia (1).

En 2001, Emanuel Rivers (2) publica su clásico estudio con un nuevo protocolo de atención guiado por metas a 6 horas (Early goal directed therapy o EGDT), que proponía medir parámetros como saturación venosa central de O<sub>2</sub> (SvcO<sub>2</sub>), presión venosa central (PVC), presión arterial media (PAM) y gasto urinario (GU), simultáneamente con la realización de intervenciones dirigidas a mejorar la perfusión tisular y la entrega de oxígeno, como líquidos endovenosos (LEVs), vasopresores y vasodilatadores, inotrópicos y transfusiones. La demostración de una reducción absoluta del 16,1 % en la mortalidad, una cifra nunca vista en el manejo de la sepsis, dividió en un antes y después la historia de la atención urgente de los pacientes con esta condición. Debido a su gran difusión e imponentes resultados, fue el soporte para la generalización del manejo protocolizado por metas en los pacientes con sepsis y fue un impulso para la iniciativa de la campaña internacional *Surviving Sepsis* (SSC) (3).

En busca de la validación de los anteriores resultados, entre el 2014 y 2015 se publican de forma independiente los estudios ProCESS (4), ARISE (5) y ProMISe (6), todos ensayos clínicos, aleatorizados, multicéntricos y con muestras mayores a 1.000 pacientes, donde se comparan protocolos estándar o Adaptados de EGDT y manejo usual en varios países. De forma consistente, los tres estudios reportaron ausencia de diferencia en la mortalidad entre los grupos, de manera que las metas estáticas de valores de PVC, ScvO<sub>2</sub> y hematocrito, en la atención de pacientes en servicios de urgencias, se han eliminado de las guías recientes de manejo de la sepsis.

Las definiciones que usamos en la actualidad fueron propuestas en el consenso SEPSIS-3, publicado en 2016 (7);

y las recomendaciones de manejo más recientes se extraen de la guía de *Surviving Sepsis* de 2016 (8) y su actualización de 2018 (9):

- Sepsis se define como una falla orgánica que amenaza la vida, producida por una respuesta desregulada del huésped a una infección. Lo anterior implica que toda sepsis tiene daño de órgano y es grave.
- Daño de órgano se puede identificar con un cambio agudo de 2 o más en el puntaje SOFA.
- Se proponen el qSOFA (al menos dos de: alteración del estado mental, presión arterial sistólica (PAS) <100 mmHg y frecuencia respiratoria mayor a 22 rpm), como una herramienta para identificar a pacientes adultos con sospecha de infección que tienen mayor riesgo de muerte o necesidad de atención en unidad de cuidados intensivos (UCI).
- El shock séptico es un subtipo de sepsis más grave, asociada con alteraciones metabólicas, celulares y hemodinámicas profundas, y mayor mortalidad. Sus criterios incluyen la necesidad de uso de vasopresores para mantener una PAM >65 mmHg y un valor de lactato en sangre >2 mmol/L.
- En términos prácticos, ni el qSOFA ni el SOFA son el estándar de referencia (*Gold Estándar*) para el diagnóstico de la sepsis; y su ausencia no debe retrasar el estudio o tratamiento de un paciente en quien clínicamente se sospeche esta condición (7).

El elemento de valor que ha permanecido en el tiempo con respecto al manejo de la sepsis no son los parámetros y las metas individualizadas, si no el desarrollo de una conciencia colectiva sobre el riesgo de muerte en los pacientes con infecciones agudas, la identificación oportuna de la condición y el cumplimiento de intervenciones específicas.

### Recomendaciones actuales de reanimación inicial

Paquete de manejo en la primera hora desde el *triage* (SSC Update 2018):

- Medir los niveles de lactato sérico. Repetir la medición si se encuentran niveles mayores a 2 mmol/L y cada 2 a 4 horas hasta normalizarlos.
- Obtener hemocultivos antes de administrar antibióticos.

- Administrar antibióticos de amplio espectro.
- Iniciar la administración rápida de 30 ml/kg de cristaloides en caso de hipotensión o lactato >4 mmol/L.
- Administrar un vasopresor si hay hipotensión durante o después de los líquidos, para mantener una presión arterial media >65 mmHg.

A continuación, se analizan los puntos anteriores según la evidencia disponible para recomendar una aproximación.

## Lactato

El lactato se ha considerado un marcador subrogado de hipoperfusión y se asocia con un peor pronóstico (10); sin embargo, su valor no necesariamente es directamente proporcional al grado de hipoperfusión, ya que otras situaciones como la estimulación beta adrenérgica o la disminución en su depuración lo pueden elevar (11).

Aunque la guía aún propone mediciones repetidas de lactato, no define un valor específico de meta a depurar. Se han descrito diferentes cifras, como reducción de 10 % en 6 horas (12) o 20 % por cada 2 horas en las primeras 8 horas, en el intento de definir una reanimación exitosa. Sin embargo, otros estudios no han logrado encontrar beneficio con un valor de depuración específico, por lo que se propone la hiperlactatemia persistente a las 6 horas de reanimación como un elemento pronóstico de mucho más valor (13).

Recientemente, en el ensayo ANDROMEDA (14) se aleatorizaron 424 pacientes con shock séptico a una estrategia de reanimación enfocada en llevar el tiempo de llenado capilar a <3 segundos versus otra dirigida a la depuración del lactato. Los pacientes del grupo de llenado capilar tuvieron una mortalidad de 34,9 % comparada con 43,4 % del grupo guiado por lactato, (Riesgo relativo [RR] = 0,75; intervalo de confianza [IC] 95 % = 0,55 - 1,02), que, si bien no fue una reducción estadísticamente significativa, es clínicamente importante para una medida de bajo costo y no invasiva, lo cual soporta su uso en la práctica.

En conclusión, si bien la evidencia actual es clara en que la hiperlactatemia es un marcador de mal pronóstico y se debe medir inicialmente en todos los pacientes con sospecha de sepsis, su seguimiento en el tiempo es una medida de dudosa utilidad y con resultados de investigación inconsistentes. La mejor opción es guiar la reanimación inicial en urgencias basados en parámetros clínicos como llenado

capilar, PAS, frecuencia cardíaca, estado mental, gasto urinario y auscultación cardiaca para vigilar sobrecarga, con una medición posterior optativa del lactato a las 6 a 8 horas del inicio de la reanimación.

## Toma de cultivos

La toma de cultivos, principalmente hemocultivos en pacientes con choque séptico, antes del inicio de la terapia antibiótica ha demostrado una disminución en la mortalidad (15). Si bien este hallazgo puede asociarse directamente con el inicio temprano de la antibioticoterapia, estudios observacionales sugieren que la disminución gradual de los antibióticos guiada por los resultados de los cultivos podría mejorar la supervivencia, incluso en pacientes con terapia empírica apropiada (16).

La administración de antibióticos previa a la toma de los cultivos disminuye su rendimiento a la mitad (17), ya que la esterilización del cultivo puede ocurrir rápidamente entre minutos a horas desde la primera dosis de antibiótico. Sin embargo, la toma de las muestras para cultivos no debe retrasar el inicio de la antibioticoterapia, en aquellos pacientes en los que la urgencia de su condición lo amerite (18). Idealmente, los cultivos se deben tomar de los posibles focos de infección del paciente y acompañarse de dos hemocultivos, uno para aerobios y otro para anaerobios. Se recomienda también tomar cultivos de catéteres intravasculares transitorios o permanentes, si se sospecha una infección asociada a catéter (8).

## Tratamiento antibiótico

Se ha sugerido, a partir de estudios observacionales, que el retraso en el inicio de los antibióticos en los pacientes con sepsis se asocia con el desenlace de mortalidad, con un aumento en el riesgo de muerte hospitalaria de 4 % por cada hora de retraso (19). No obstante, la evidencia no es uniforme y otros estudios retrospectivos (20,21) y metaanálisis no han logrado demostrar de forma consistente aumentos en la mortalidad con el retraso en el inicio del tratamiento antibiótico, principalmente en pacientes sin shock séptico (22).

Por otra parte, la actualización de la campaña *Surviving Sepsis* en 2018 recomendó el inicio de la antibioticoterapia en la primera hora desde la presentación del paciente al servicio de urgencias (9). Dicha recomendación ha sido debatida por diversas razones, entre las cuales se destaca la falta de



evidencia rigurosa y las dificultades para la identificación y atención apropiada de estos pacientes en servicios de urgencias congestionados (23). Así mismo, otras sociedades científicas como la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) y el *American College of Emergency Physicians* (ACEP) han expresado oficialmente que no avalan esta recomendación (24,25). Además de la dificultad en identificar un tiempo exacto para la prescripción correcta, argumentan que la iniciativa podría generar un uso indiscriminado de antibióticos, con lo que se empeorarían los niveles de resistencia de los microorganismos. Sobre todo si tenemos en cuenta que el diagnóstico inicial del paciente séptico suele ser un reto (26).

De todas maneras, se reconoce que el inicio temprano de la terapia antibiótica es necesario e impacta favorablemente los desenlaces del paciente con sepsis, con un beneficio más claro en los pacientes con shock séptico que requieren vasopresores (27).

### Eligiendo la terapia empírica apropiada

La elección del tratamiento antibiótico empírico debe tener en cuenta la presentación clínica del paciente, el foco probable, los antecedentes y los patrones de resistencia locales. En los casos más graves y especialmente en el shock séptico se puede considerar el uso de antibióticos de amplio espectro, ya que hay una clara asociación entre una terapia empírica deficiente y la mortalidad de los pacientes, la cual puede aumentar hasta cinco veces en estos casos (28).

Entre las causas más comunes de sepsis tenemos las infecciones respiratorias, gastrointestinales, genitourinarias y de piel y tejidos blandos. De estas, la neumonía es la más común de todas (29). Los patógenos más comunes, en general, son bacterias Gram negativas, Gram positivas e infecciones polimicrobianas, pero el microorganismo puede no detectarse hasta en el 50 % de los pacientes tratados por sepsis (29).

En caso de que existan factores de riesgo específicos o sospecha clínica de infección por microorganismos multirresistentes (Tabla 1), se puede considerar un esquema antibiótico que cubra bacterias Gram negativas como *Pseudomonas* y *Acinetobacter*, al igual que *Staphylococcus* metilino resistente.

## Líquidos endovenosos

La guía de SSC propone una recomendación fuerte, basada en evidencia de baja calidad, para la administración de cristaloides I.V. a un volumen de 30 ml/kg en la primera hora en pacientes con hipotensión o lactato  $\geq 4$  mmol/L. Hay varios puntos claves a considerar en esta recomendación.

### Tipo de fluido

#### Cristaloides

Entre los cristaloides a considerar están la solución salina normal (SS 0,9 %) y las soluciones balanceadas (Hartmann, PlasmaLyte, solución multielectrolitos), llamadas así por su menor contenido de sodio y cloro. La solución salina tiene un pH de 5,6 y una concentración de cloro de 154 mEq por litro. El aumento en la cloremia con el uso de grandes cantidades de SS 0,9 % produce aumento en aniones plasmáticos que lleva a internalización celular y excreción de bicarbonato, lo que produce acidemia, aunque de significado clínico incierto. Las soluciones balanceadas, por otra parte, tienen menos cloro y más aniones alternativos como el lactato, que es metabolizado a bicarbonato en el hígado y evita el desarrollo de acidemia (30). En 2018 se publicaron dos ensayos clínicos, SALT-ED (31) y SMART (32) que compararon el uso de SS 0,9 % versus soluciones balanceadas (Hartmann o PlasmaLyte) en pacientes no críticos y críticos, respectivamente, y demostraron beneficio en desenlaces renales compuestos (diálisis o creatinina final  $>200$  % de la basal) a favor de las soluciones balanceadas. Los pacientes que más se beneficiaron de soluciones balanceadas en desenlaces renales del SALT-ED (no críticos) tenían creatinina mayor a 1,5 mg/dL o hipercloremia ( $>110$  mmol/L) desde el servicio de urgencias. En el SMART (pacientes críticos), la mayor diferencia reportada fue en el subgrupo de pacientes sépticos (33,8 % vs. 38,9 %, Odds ratio [OR] = 0,80, IC 95 % = 0,67-0,94).

En resumen, la evidencia apunta a una ventaja de las soluciones balanceadas, en comparación con la SS 0,9 %, al menos en los desenlaces renales y principalmente en pacientes con creatinina  $>1,5$  mg/dL, hipercloremia y sepsis.

#### Coloides

El uso de Hidroxietil Almidón, Gelatinas y Dextranos se ha asociado con aumento en falla renal, mortalidad y anafilaxia en pacientes con sepsis en múltiples estudios, por lo cual su uso no se recomienda (8).

Por otra parte, la albúmina es la proteína circulante más abundante del cuerpo y es el principal determinante de la presión oncótica, con una vida media de aproximadamente 16 a 18 horas y una tasa de paso al intersticio de 5 % por hora (33). Estudios de importancia en la atención de pacientes críticos como el SAFE (34) y el ALBIOS (35) no han logrado demostrar un efecto de la albúmina en la mortalidad general, aunque en el primero el análisis por subgrupos mostró una diferencia significativa en pacientes con shock séptico (34). Múltiples metaanálisis han sugerido una tendencia a la reducción de la mortalidad con el uso de albúmina, pero la carencia de resultados concluyentes y el costo de la intervención no justifican su uso de primera línea (36,37). Se podría considerar el uso de Albúmina en pacientes con shock séptico que han requerido grandes volúmenes de cristaloides o en aquellos en riesgo de síndrome de dificultad respiratoria aguda del adulto (ARDS), al tener en cuenta que estudios retrospectivos sugieren un aumento en la mortalidad a partir de un requerimiento mayor de 5 litros de líquidos en el primer día de estancia en UCI (38).

## Volumen para infundir

La cifra de 30 ml/kg no está sustentada con un ensayo clínico que demuestre su superioridad. Las guías citan los estudios ProCESS (4) y ARISE (5), en los cuales el promedio de volumen administrado previo a la aleatorización fue de 30 ml/kg; y el estudio ProMISe (6), en el cual el protocolo indicaba 2 litros para todos los pacientes, previamente al reclutamiento. Adicionalmente, no hay estudios concluyentes que aseguren que es necesario completar un volumen de LEVs en un tiempo determinado. Un estudio observacional con casi 50.000 pacientes hospitalizados por sepsis, publicado en 2017, no encontró aumento en la mortalidad asociado con el retraso para completar el bolo inicial de fluidos intravenosos (27).

El exceso de fluidos puede conducir a un aumento en la permeabilidad endotelial y vascular, toxicidad sobre el glucocálix y, potencialmente, a shock refractario (39). Ensayos clínicos como el FEAST realizado en niños africanos con sepsis (40) y el SSSP2 realizado en Zambia en adultos en su mayoría con VIH y desnutrición (41), evidenciaron que protocolos de manejo con bolos de líquidos intravenosos de alto volumen se asocian con aumento significativo en la mortalidad. En términos prácticos, en un paciente frágil, anciano y con comorbilidades cardiovasculares o renales, como puede ser una gran cantidad de pacientes sépticos,

el volumen recomendado para la reanimación inicial tiene un riesgo importante de generar complicaciones asociadas con sobrecarga hídrica.

Por lo anterior, puede ser más recomendable utilizar parámetros cuantitativos para evaluar y predecir la respuesta inicial a los fluidos (42), especialmente índices dinámicos que hacen referencia a mediciones múltiples para observar el cambio hemodinámico en respuesta a un estímulo específico, que pueden ser bolos de líquidos, volúmenes ventilatorios o levantamiento pasivo de las piernas (43). La herramienta de mejor desempeño parece ser el levantamiento pasivo de los miembros inferiores (44). La maniobra redistribuye aproximadamente 300 ml de sangre de la circulación venosa de miembros inferiores hacia el tórax, simulando un bolo, pero sin el riesgo de sobrecarga, ya que es reversible. Su ventaja es que se puede realizar tanto en pacientes en ventilación espontánea como mecánica; pero requiere, al igual que las otras propuestas, de un método de medición del gasto cardíaco rápido como índices ecocardiográficos, análisis de contorno de onda de pulso, variabilidad de presión de pulso o biorreactancia (42).

Pocos estudios han evaluado si el uso de estrategias para determinar la respuesta a fluidos impacta en desenlaces clínicos de importancia. El reciente estudio FRESH (45) evaluó la respuesta a fluidos en pacientes con sepsis e hipotensión, con un protocolo basado en la variabilidad del volumen de eyección medido con un monitor no invasivo. El desenlace primario de balance de fluidos a las 72 horas o egreso de UCI fue significativamente menor en el grupo de intervención, al igual que otros desenlaces secundarios como necesidad de terapia de reemplazo renal y ventilación mecánica. Este estudio, si bien no es concluyente, amplía la evidencia de la utilidad del manejo de fluidos guiado por parámetros dinámicos.

Se ha descrito el índice de moteado en sepsis, *Mottling score*, que evalúa la extensión de la *livedo reticularis* desde la rodilla con un valor de 0 hasta 5 y se considera predictor de hiperlactatemia >2 mmol/L y mortalidad a 14 días (46,47). Otros signos de importancia para identificar la hipoperfusión, más no la respuesta a fluidos, son la alteración del estado mental, la taquicardia, la hipotensión, el retardo en el llenado capilar, la diferencia de temperatura central/periférica, la sudoración y en general la piel fría, pegajosa o moteada (47).

Si no se cuenta con equipos para medición de gasto cardíaco o presión intraarterial es posible utilizar parámetros clínicos de perfusión para guiar la reanimación, principalmente el llenado capilar. La técnica es muy sencilla, solo oprime por 10 segundos el pulpejo del dedo índice derecho y se cronometra el tiempo de retorno, que en caso de ser mayor a 3 segundos indica la administración de un bolo de 500 cc. de cristaloides para luego reevaluar el llenado cada 30 minutos, con metas a normalizarlo en las primeras 8 horas de manejo, de acuerdo con el protocolo del estudio ANDROMEDA (14).

### Vasopresores

Se recomienda el uso de los vasopresores para lograr una PAM >65 mmHg, con evidencia moderada. El umbral de 65 mmHg es soportado principalmente por el estudio SEPSISPAM (48), donde se comparó una meta de PAM de 80-85 mmHg contra 65-70 mmHg, sin encontrar diferencias en el desenlace primario de mortalidad. Los pacientes con meta de PAM 80-85 mmHg desarrollaron más fibrilación atrial como evento adverso, aunque el subgrupo de pacientes con antecedente de hipertensión arterial crónica desarrolló menos injuria renal con la meta más alta de presión. Adicionalmente, se ha sugerido el uso de metas menores entre 60-65 mmHg en pacientes mayores de 65 años con choque distributivo (49,50).

El vasopresor recomendado como primera línea es la norepinefrina, que logra aumentar la PAM principalmente mediante efectos vasoconstrictores, en menor medida inotrópicos y con mínimo aumento de la frecuencia cardíaca (51). La dopamina no se recomienda de primera línea, ya que por su potencial estimulación de receptores  $\beta_2$  lleva a taquicardia y arritmogénesis y las comparaciones directas entre estos dos vasopresores han reportado mayor frecuencia de arritmias y probablemente mayor mortalidad con la dopamina (52,53).

Ya se mencionó cómo la administración excesiva de cristaloides aumenta la mortalidad. Además de esto, algunos ensayos clínicos sugieren una mejor respuesta al manejo del shock séptico con el uso temprano de vasopresores. El estudio REFRESH (54) evidenció cómo el inicio de norepinefrina tras la administración de 1.000 cc. de cristaloides disminuyó la cantidad de LEVs totales necesarios para mejorar el shock séptico respecto al manejo usual. En el estudio CENSER (55) se encontró que el inicio simultáneo de los vasopresores y

cristaloides aumentó la tasa de respuesta al manejo inicial del shock séptico en las primeras 6 horas, además de disminuir la incidencia de edema pulmonar y arritmias respecto al manejo usual. No hubo diferencias en la mortalidad entre los grupos de intervención y control en ninguno de los estudios, lo que insinúa que esta intervención es segura.

De acuerdo con lo anterior, la aproximación más razonable a la reanimación en choque séptico sería vigilar de cerca la respuesta con los bolos iniciales de fluidos y, de no obtener una respuesta con aproximadamente 1.000 a 1.500 ml, iniciar el vasopresor y continuar la reanimación con las dos medidas en paralelo.

### Conclusión

En resumen, los pilares fundamentales de la reanimación en sepsis son:

- El lactato es una herramienta útil para determinar la gravedad y el pronóstico de los pacientes con sepsis, pero su uso como guía para la reanimación no ofrece claras ventajas frente a otras medidas como el llenado capilar.
- Se deben tomar muestras para cultivos del foco sospechoso y hemocultivos en todo paciente séptico, idealmente antes de iniciar los antibióticos. Su toma no debe retrasar el inicio de la terapia, principalmente en los pacientes con shock séptico.
- La terapia antibiótica debe ser ajustada al contexto del paciente y en aquellos de mayor gravedad, con shock séptico, puede considerarse la utilización de antibióticos de amplio espectro.
- Los LEVs preferibles son los cristaloides balanceados, para nuestro entorno (Colombia) específicamente la solución Hartmann, principalmente por la potencial ventaja en desenlaces renales.
- El volumen de 30 ml/kg no es adecuado en todos los pacientes. Idealmente siempre se debe hacer la reanimación con bolos de 250-500 ml. y evaluar regularmente la respuesta con algún parámetro cuantificable e idealmente no invasivo.
- El inicio del vasopresor, idealmente norepinefrina, puede iniciarse tempranamente si no se observa mejoría clínica rápida y PAM >65 mmHg con aproximadamente 1.000 a 1.500 ml. de LEVs.

### Factores de riesgo para infección por *P. aeruginosa* (56).

- Neutropenia u otra inmunodeficiencia (malignidad hematológica, trasplante de órgano sólido o médula ósea, VIH).
- Edad avanzada.
- Enfermedad del tracto pancreatobiliar.
- Quemaduras graves.
- Catéteres venosos centrales o sondas urinarias permanentes.
- Uso de antibióticos en los últimos 3 meses.
- Heridas traumáticas contaminadas con aguas residuales.
- Hospitalización reciente.

### Factores de riesgo para infección por *S. aureus* resistente a metilina (57).

- Catéteres venosos centrales o sondas urinarias permanentes.
- Hospitalizaciones prolongadas.
- Admisión a UCI.
- Residir en ancianos.
- Cirugía reciente.
- Antibioticoterapia reciente (principalmente cefalosporinas y fluoroquinolonas).
- Heridas cutáneas crónicas.
- Colonización asintomática por MRSA.

### Factores de riesgo para candidiasis invasiva (58).

- Admisión a UCI.
- Inmunosupresión (neutropenia, quimioterapia, trasplante, diabetes mellitus, hepatopatía crónica, enfermedad renal crónica).
- Uso de catéteres venosos centrales.
- Exposición prolongada a antibióticos de amplio espectro.
- Antecedente de cirugía abdominal.
- Perforación del tracto gastrointestinal, filtración anastomótica.
- Exposición previa a fluconazol.
- Colonización por *Candida* en múltiples sitios.

Tabla 1. Factores de riesgo para infecciones específicas.

## Bibliografía

1. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest*. 1992;101(6):1644–55.
2. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med*. 2001 Nov 8;345(19):1368–77.
3. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, Gea-Banacloche J, Keh D, Marshall JC, Parker MM, Ramsay G, Zimmerman JL, Vincent JL, Levy MM; Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2004 Mar;32(3):858–73.
4. ProCESS Investigators, Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, Pike F, Terndrup T, Wang HE, Hou PC, Lovecchio F, Filbin MR, Shapiro NI, Angus DC. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med*. 2014 May 1;370(18):1683–93.
5. Peake SL, Delaney A, Bailey M, Bellomo R, Cameron PA, Cooper DJ, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med*. 2014;371(16):1496–506.
6. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, et al. Trial of Early, Goal-Directed Resuscitation for Septic Shock. *N Engl J Med*. 2015 Mar;372(14):1301–11.
7. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA - J Am Med Assoc*. 2016;315(8):801–10.
8. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, Rochweg B, Rubenfeld GD, Angus DC, Annane D, Beale RJ, Bellingham GJ, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith C, De Backer DP, French CJ, Fujishima S, Gerlach H, Hidalgo JL, Hollenberg SM, Jones AE, Karnad DR, Kleinpell RM, Koh Y, Lisboa TC, Machado FR, Marini JJ, Marshall JC, Mazuski JE, McIntyre LA, McLean AS, Mehta S, Moreno RP, Myburgh J, Navalesi P, Nishida O, Osborn TM, Perner A, Plunkett CM, Ranieri M, Schorr CA, Seckel MA, Seymour CW, Shieh L, Shukri KA, Simpson SQ, Singer M, Thompson BT, Townsend SR, Van der Poll T, Vincent JL, Wiersinga WJ, Zimmerman JL, Dellinger RP. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med*. 2017 Mar;45(3):486–552.
9. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update. *Crit Care Med*. 2018;46(6):997–1000.
10. Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med*. 2013 Oct 31;369(18):1726–34.
11. Russell JA, Rush B, Boyd J. Pathophysiology of Septic Shock. *Crit Care Clin*. 2018 Jan;34(1):43–61.
12. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock\*. *Crit Care Med*. 2004 Aug 1;32(8):1637–42.
13. Ryoo SM, Lee J, Lee Y-S, Lee JH, Lim KS, Huh JW, et al. Lactate Level Versus Lactate Clearance for Predicting Mortality in Patients With Septic Shock Defined by Sepsis-3. *Crit Care Med*. 2018;46(6):e489–95.
14. Hernández G, Ospina-Tascón GA, Damiani LP, Estenssoro E, Dubin A, Hurtado J, et al. Effect of a Resuscitation Strategy Targeting Peripheral Perfusion Status vs Serum Lactate Levels on 28-Day Mortality Among Patients With Septic Shock: The ANDROMEDA-SHOCK Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Feb 19;321(7):654–664.
15. Cardoso T, Carneiro AH, Ribeiro O, Teixeira-Pinto A, Costa-Pereira A. Reducing mortality in severe sepsis with the implementation of a core 6-hour bundle: Results from the Portuguese community-acquired sepsis study (SACiUCI study). *Crit Care*. 2010;14(3).
16. Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarraya A, Escobresca-Ortega A, Corcia-Palomo Y, Fernández-Delgado E, Herrera-Melero I, et al. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*. 2014;40(1):32–40.
17. Scheer CS, Fuchs C, Gründling M, Vollmer M, Bast J, Bohnert JA, et al. Impact of antibiotic administration on blood culture positivity at the beginning of sepsis: a prospective clinical cohort study. *Clin Microbiol Infect [Internet]*. 2019;25(3):326–31.



18. Zadroga R, Williams DN, Gottschall R, Hanson K, Nordberg V, Deike M, et al. Comparison of 2 blood culture media shows significant differences in bacterial recovery for patients on antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis*. 2013;56(6):790–7.
19. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, Osborn TM, Townsend S, Dellinger RP, et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: Results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med [Internet]*. 2014;42(8):1749–55.
20. 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
21. Castaño P, Plaza M, Molina F, Hincapié C, Maya W, Cataño J, González J, León A, Jaimes F. Antimicrobial agent prescription: a prospective cohort study in patients with sepsis and septic shock. *Trop Med Int Health*. 2019 Feb;24(2):175-184
22. Sterling SA, Miller WR, Pryor J, Puskarich MA, Jones AE. The Impact of Timing of Antibiotics on Outcomes in Severe Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med [Internet]*. 2015 Sep;43(9):1907–15.
23. Talan DA, Yealy DM. Challenging the One-Hour Bundle Goal for Sepsis Antibiotics. *Ann Emerg Med*. 2019 Apr;73(4):359-362.
24. IDSA Sepsis Task Force. Infectious Diseases Society of America (IDSA) POSITION STATEMENT: Why IDSA Did Not Endorse the Surviving Sepsis Campaign Guidelines. *Clin Infect Dis*. 2018 May 2;66(10):1631-1635.
25. ACEP. ACEP Statement on SSC Hour-1 Bundle [Internet]. 2019 [cited 2021 Jan 25]. Available from: <https://www.acep.org/by-medical-focus/sepsis/>
26. Rhee C, Kadri SS, Danner RL, Suffredini AF, Massaro AF, Kitch BT, et al. Diagnosing sepsis is subjective and highly variable: A survey of intensivists using case vignettes. *Crit Care [Internet]*. 2016;20(1):1–8.
27. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, Friedrich ME, Iwashyna TJ, Phillips GS, et al. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *N Engl J Med*. 2017;376(23):2235–44.
28. Kumar A, Ellis P, Arabi Y, Roberts D, Light B, Parrillo JE, et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest [Internet]*. 2009;136(5):1237–48.
29. Gauer R, Forbes D, Boyer N. Sepsis: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2020 Apr 1;101(7):409-418.
30. Gordon D, Spiegel R. Fluid Resuscitation: History, Physiology, and Modern Fluid Resuscitation Strategies. *Emerg Med Clin North Am*. 2020 Nov;38(4):783-793.
31. Self WH, Semler MW, Wanderer JP, Wang L, Byrne DW, Collins SP, et al. Balanced Crystalloids versus Saline in Noncritically Ill Adults. *N Engl J Med [Internet]*. 2018 Mar 27 ;378(9):819–28.
32. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Wang L, Byrne DW, et al. Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults. *N Engl J Med [Internet]*. 2018;378(9):829–39.
33. Caraceni P, Tufoni M, Bonavita ME. Clinical use of albumin. *Blood Transfus*. 2013 Sep;11 Suppl 4(Suppl 4):s18-25
34. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Ch B, et al. A Comparison of Albumin and Saline for Fluid Resuscitation in the Intensive Care Unit. *N Engl J Med [Internet]*. 2004;350(22):2247–56.
35. Caironi P, Tognoni G, Masson S, Fumagalli R, Pesenti A, Romero M, et al. Albumin Replacement in Patients with Severe Sepsis or Septic Shock. *N Engl J Med [Internet]*. 2014;370(15):1412–21.
36. Patel A, Laffan MA, Waheed U, Brett SJ. Randomised trials of human albumin for adults with sepsis: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of all-cause mortality. *BMJ*. 2014 Jul 22;349:g4561.
37. Xu JY, Chen QH, Xie JF, Pan C, Liu SQ, Huang LW, et al. Comparison of the effects of albumin and crystalloid on mortality in adult patients with severe sepsis and septic shock: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Crit Care*. 2014;18(6).
38. Marik PE, Linde-Zwirble WT, Bittner EA, Sahatjian J, Hansell D. Fluid administration in severe sepsis and septic shock, patterns and outcomes: an analysis of a large national database. *Intensive Care Med*. 2017;43(5):625–32.

39. Marik PE, Byrne L, van Haren F. Fluid resuscitation in sepsis: The great 30 mL per kg hoax [Internet]. Vol. 2, Journal of Thoracic Disease. AME Publishing Company; 2020. p. S37–47.
40. Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, Engoru C, Olupot-Olupot P, Akech SO, et al. Mortality after Fluid Bolus in African Children with Severe Infection. *N Engl J Med*. 2011;364(26):2483–95.
41. Andrews B, Muchemwa L, Kelly P, Lakhi S, Heimbürger DC, Bernard GR. Simplified severe sepsis protocol: A randomized controlled trial of modified early goal-directed therapy in Zambia. *Crit Care Med*. 2014;42(11):2315–24.
42. Monnet X, Marik PE, Teboul JL. Prediction of fluid responsiveness: an update. *Ann Intensive Care*. 2016 Dec;6(1):111
43. Guerin L, Monnet X, Teboul JL. Monitoring volume and fluid responsiveness: From static to dynamic indicators. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2013;27(2):177–85.
44. Bentzer P, Griesdale DE, Boyd J, MacLean K, Sirounis D, Ayas NT. Will this hemodynamically unstable patient respond to a bolus of intravenous fluids? [Internet]. Vol. 316, JAMA - Journal of the American Medical Association. American Medical Association; 2016. p. 1298–309.
45. Douglas IS, Alapat PM, Corl KA, Exline MC, Forni LG, Holder AL, et al. Fluid Response Evaluation in Sepsis Hypotension and Shock: A Randomized Clinical Trial. *Chest* [Internet]. 2020;158(4):1431–45.
46. Ait-Oufella H, Lemoinne S, Boelle PY, Galbois A, Baudel JL, Lemant J, et al. Mottling score predicts survival in septic shock. *Intensive Care Med*. 2011;37(5):801–7.
47. Dumas G, Lavillegrand JR, Joffre J, Bigé N, De-Moura EB, Baudel JL, et al. Mottling score is a strong predictor of 14-day mortality in septic patients whatever vasopressor doses and other tissue perfusion parameters. *Crit Care* [Internet]. 2019 Jun 10;23(1):211.
48. Asfar P, Meziani F, Hamel J-F, Grelon F, Megarbane B, Anguel N, et al. High versus Low Blood-Pressure Target in Patients with Septic Shock. *n engl j med*. 2014;17(17):1583–93.
49. Lamontagne F, Meade MO, Hébert PC, Asfar P, Lauzier F, Seely AJE, et al. Higher versus lower blood pressure targets for vasopressor therapy in shock: A multicentre pilot randomized controlled trial. *Intensive Care Med* [Internet]. 2016;42(4):542–50.
50. Lamontagne F, Richards-Belle A, Thomas K, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, et al. Effect of Reduced Exposure to Vasopressors on 90-Day Mortality in Older Critically Ill Patients with Vasodilatory Hypotension: A Randomized Clinical Trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(10):938–49.
51. Stratton L, Berlin DA, Arbo JE. Vasopressors and Inotropes in Sepsis. *Emerg Med Clin North Am* [Internet]. 2017;35(1):75–91.
52. Avni T, Lador A, Lev S, Leibovici L, Paul M, Grossman A. Vasopressors for the treatment of septic shock: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015 Aug 3;10(8).
53. Magda S, Margulescu AD. Comparison of Dopamine and Norepinephrine in the treatment of shock. *Maedica (Buchar)* [Internet]. 2010;5(1):69–70.
54. Macdonald SPJ, Keijzers G, Taylor DMD, Kinnear F, Arendts G, Fatovich DM, et al. Restricted fluid resuscitation in suspected sepsis associated hypotension (REFRESH): a pilot randomised controlled trial. *Intensive Care Med* [Internet]. 2018;44(12):2070–8.
55. Permpikul C, Tongyoo S, Viarasilpa T, Trainarongsakul T, Chakorn T, Udompanturak S. Early use of norepinephrine in septic shock resuscitation (CENSER) a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(9):1097–105.
56. Schechner V, Nobre V, Kaye KS, Leshno M, Giladi M, Rohner P, et al. Gram-negative bacteremia upon hospital admission: When should *Pseudomonas aeruginosa* be suspected? *Clin Infect Dis* [Internet]. 2009 Mar 1 [cited 2021 Jan 2];48(5):580–6.
57. Lee AS, De Lencastre H, Garau J, Kluytmans J, Malhotra-Kumar S, Peschel A, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Nat Rev Dis Prim*. 2018;4(May):1–23.
58. Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive Candidiasis. *Campion EW*, editor. *N Engl J Med*. 2015;373(15):1445–56.

# Capítulo 3

---

**José Carlos Álvarez-Payares**

Residente de Medicina Interna,  
Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

**Camilo Bautista**

Médico general,  
Universidad de Antioquia

**Edwin De La Peña Arrieta**

Médico general,  
Universidad de Antioquia

**Cristian Álvarez Payares**

Estudiante de medicina,  
Universidad de Sucre

**Fernando López Urbano**

Médico internista,  
Hospital Universitario San Vicente Fundación





## Introducción

La transfusión de hemoderivados es un procedimiento médico común, con más de 16 millones de unidades transfundidas anualmente en Estados Unidos (1). El término “reacciones transfusionales” abarca aquellos eventos adversos desencadenados por la infusión de un producto de terapia sanguínea o celular (1). La presentación clínica puede comprender desde el paciente con reacciones leves hasta aquellas amenazantes para la vida. Adicionalmente cabe resaltar que el tiempo en el que ocurre la reacción adversa desde la transfusión también es variable, razón por la que se clasifican en agudas (durante el proceso de transfusión) y tardías (días a semanas posteriores) (2). La amplia variedad en la presentación clínica con síntomas poco específicos y que se sobreponen incluso entre sí, ubican a estas patologías como un gran reto para el clínico que las enfrenta. Se debe considerar que los síntomas se pueden resolver por sí mismos o requerir manejos más intensos; entre los síntomas y signos más comunes encontramos manifestaciones en piel (urticaria y prurito), escalofríos y fiebre (2). Es trascendental la atención del clínico a aquellos síntomas que podrían indicar una reacción potencialmente grave, como son la disnea, fiebre (aumento  $\geq 1$  grado de temperatura basal previa a la transfusión), hipotensión y hemoglobinuria (2). En este capítulo se desarrollan las principales reacciones adversas asociadas a las transfusiones, incluida la sospecha clínica, el diagnóstico y el tratamiento.

## Clasificación

Existen varias clasificaciones para las reacciones transfusionales, en función del tiempo se clasifican en aguda y tardía, según el tipo de reacción (hemolítica, febril, alérgica, hipovolémica, séptica y lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión [TRALI, por sus siglas en inglés]), su etiología y, en función de la gravedad; como el objetivo principal de esta revisión es ofrecer información pragmática que facilite la práctica clínica, se ilustrará con respecto al tiempo de evolución y su etiología inmune (3).

En la **tabla 1** se encuentra la incidencia para cada tipo de reacción transfusional.

Reacción	Incidencia
<b>Reacciones transfusionales más comunes</b>	
Reacción alérgica moderada	1:33 a 1:100
Reacción febril no hemolítica	1:100 a 1:1.000 con leucorreducción.
TACO	menor a 1:100
<b>Reacciones más graves</b>	
Reacción hemolítica aguda	1:38.000 a 1:70.000
Reacción anafiláctica	1:20.000 a 1:50.000
TRALI	1:1.200 a 1:19.000
Contaminación bacteriana	1:1.000.000
Infección por VHB	1:500.000
Infección por VIH y VHC	1:1 millón
<b>Comparados con otros riesgos aleatorios cotidianos</b>	
Muerte por accidente de tránsito	1:10.000
Muerte por accidente aéreo	1:1 millón a 1:10 millones

**Tabla 1.** Frecuencia de reacciones adversas en transfusión de glóbulos rojos, comparado con riesgos aleatorios cotidianos.

**Nota:** Transfusión asociada a sobrecarga circulatoria (TACO), Lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión (TRALI). Adaptado de: Nester T. Blood Component Therapy and transfusion Reactions. 1st ed. Conn’s Current Therapy 2019. Elsevier Ltd.; 2019. 386-392 p. y Approach to the patient with a suspected acute transfusion reaction, uptodate.

## Reacciones agudas

### De origen inmunológico

#### Reacción Febril No Hemolítica (RTFNH)

Generalmente se presenta 2 a 4 horas después de la transfusión. Su espectro clínico se define como incremento  $\geq 1^\circ$  con una temperatura  $\geq 38^\circ\text{C}$  respecto a la temperatura basal. La clínica se manifiesta con escalofríos, malestar general, cefalea, emesis, hipoxemia, hipertensión y taquipnea (3-6). En los paraclínicos no habrá hallazgos de hemólisis, por lo tanto, es un diagnóstico de exclusión (4-6). El mecanismo fisiopatológico se debe a la presencia de citocinas en el producto transfundido, liberadas por los leucocitos o las plaquetas, principalmente durante el periodo de almacenamiento. También podría deberse a la presencia de anticuerpos antileucocitarios en el plasma del receptor. Si se tiene la sospecha, se debe parar o disminuir la velocidad de infusión de la transfusión. Los pacientes con reacciones febriles leves pueden ser tratados con acetaminofén oral (500-1.000 mg) o antiinflamatorios no esteroideos. Se sugiere continuar la transfusión, siempre que el paciente reciba el tratamiento adecuado y se realice monitorización directa de su evolución, en el caso de reacciones febriles leves (fiebre  $>38^\circ\text{C}$  y aumento de la temperatura entre 1 y 2  $^\circ\text{C}$ ) y/o prurito o erupción, pero sin otros signos clínicos asociados. Se recomienda, en el caso de que los síntomas febriles sean de gravedad moderada, que las unidades sean devueltas al laboratorio para realizar análisis adicionales, cultivar y repetir las pruebas de compatibilidad. Asimismo, se debe contactar inmediatamente con la unidad de transfusión para evaluar la retirada de los componentes procedentes de la misma donación. Se sugiere administrar premedicación con acetaminofén oral una hora antes del inicio de la transfusión, si las reacciones febriles son recurrentes. Si a pesar de estas medidas persisten las reacciones febriles se debe realizar una prueba con componentes sanguíneos lavados.

#### Reacción Hemolítica Aguda de Transfusión (RTHA)

Es el efecto adverso más grave asociado a la transfusión. La clínica comprende una serie de manifestaciones tales como dolor torácico o lumbar, taquicardia, disnea, escalofríos, fiebre, sangrado, coagulación intravascular diseminada (CID) e incluso shock. Las alteraciones analíticas incluyen hemoglobinuria, aumento de la bilirrubina sérica, prueba de antiglobulina directa (o test de Coombs directo) positiva

y alteración de las pruebas de coagulación. Esta reacción inmunomediada se produce por incompatibilidad ABO generalmente, luego de una activación del complemento por anticuerpos IgM contra antígenos positivos en los glóbulos rojos (A, B, O, AB, Duffy, Kell, etc.) (8,9).

La RHTA ocurre como resultado de un aloanticuerpo en un paciente aloimmunizado previamente no identificado antes de la transfusión (Incompatibilidad ABO) o por errores de identificación en cualquiera de las fases de la cadena transfusional debido a identificación incorrecta del paciente en la solicitud, identificación errónea de la muestra pre-transfusional, equivocación en la toma de la muestra pre-transfusional, error técnico en el servicio de transfusión, entre otras.

El manejo se fundamenta en la interrupción inmediata de la transfusión, reanimación hídrica con cristaloides y meta de gasto urinario de 1 ml/kg/h; para revertir la hemólisis se requiere disponibilidad y transfusión de componentes. El monitoreo de estos pacientes debe ser exhaustivo por lo que se recomienda traslado a UCI. Para evitar estas reacciones se deben identificar los antígenos y realizar una adecuada hemoclasificación del donante, corroborar siempre las etiquetas y chequear los componentes, previo a la transfusión del paciente (3).

#### Reacción Alérgica

Son poco frecuentes, se presentan en plasma (hasta 3 %), plaquetas (1 %) y, en glóbulos rojos (0,1 %) (7). El 90% de estas reacciones son leves, y la anafilaxia corresponde al 5 % de la mortalidad por transfusiones (7). Son un espectro de reacciones tipo 1 mediadas por IgE dirigidas hacia las proteínas del plasma de donante (11). Características del receptor, como atopia y niveles altos de IgE, son los principales factores de riesgo. Entre otros mecanismos descritos, existe la interacción IgG-complemento y producción de anafilotoxinas, aumento de histamina en los eritrocitos almacenados y, por último, la activación del mastocito reflejado en los niveles elevados de triptasa (10,11). La deficiencia de IgA ( $<0,05$  mg/dl) y anticuerpos anti-IgA es otro mecanismo que podría explicar las reacciones alérgicas, que si bien explica la minoría de los casos, es importante mencionarla, puesto que personas con esta deficiencia pueden pasar desapercibidas por estar asintomáticas; este mecanismo se debe a que una persona con esta afección no contiene IgA, por lo que desarrolla anticuerpos IgG e IgE en contra de la IgA

(proteína ajena al sistema inmune de la persona con deficiencia de IgA). Por tanto, si un receptor con deficiencia de IgA que tiene anticuerpos contra IgA recibe un componente sanguíneo que contiene dicha inmunoglobulina, tendrá una reacción alérgica. Se describe en la literatura que los pacientes sanos poseen hasta un 30 % de anticuerpos anti-IgA, y aumenta al 70 % en personas con trastornos autoinmunes. Es importante cuando el paciente tiene antecedente de reacción a transfusión hacer una transfusión sin IgA (10). Estas reacciones alérgicas también se presentan en pacientes con deficiencias de otras proteínas como haptoglobina, C3 y C4 por el mismo mecanismo.

Entre las manifestaciones clínicas, las leves suelen iniciar 2 a 4 horas postransfusión, los síntomas son principalmente cutáneos como el prurito generalizado, angioedema, urticaria y eritema (6,10). El manejo inicial debe ser la suspensión de la transfusión e inicio de antihistamínicos, y una vez se mejoren los síntomas se deberá reanudar el proceso de transfusión (10,12); esta recomendación se entiende debido a que las reacciones leves serán las más frecuentes, y desechar el hemocomponente que causó dicha reacción implicaría un mal uso del recurso, debido a que al paciente habrá que transfundir con otro hemocomponente, con los riesgos de sensibilización que esto conlleva (12).

Para la prevención de las reacciones leves y graves se ha mencionado la premedicación, pero esta tiene lugar para pacientes con antecedentes de reacciones previas y no evita su presentación, pero mitiga el grado de síntomas y gravedad; la reducción del plasma es una buena opción y se recomienda. La inmunohematología es otra buena alternativa, con el fin de identificar antígenos y anticuerpos contra plaquetas, glóbulos rojos y neutrófilos, además tipificación del HLA (13,14).

### Anafilaxia

La anafilaxia se presenta desde el instante en que se realiza la transfusión hasta una hora después, se caracteriza por su rápida evolución, y disfunción de órgano como hipotensión marcada, obstrucción de la vía aérea, pérdida de conciencia, arritmias o paro cardíaco (6,10). Los síntomas y signos pueden incluir disnea, dolor torácico, dolor abdominal, náuseas, vómitos, hipotensión, broncoespasmo, edema laríngeo y periorbital. En cuanto a su manejo se debe suspender la transfusión inmediatamente, se recomienda administrar adrenalina intramuscular (IM) 0,5 ml de 1:1.000; y puede repetirse una segunda dosis a los 5 minutos. En los pacientes trombocitopénicos o con coagulopatías también debe administrarse adrenalina IM. Además, se debe dar manejo de soporte con cristaloides 500 – 1.000 ml, difenhidramina intravenosa (IV), hidrocortisona 200 mg en infusión lenta y broncodilatadores si el paciente continúa con sibilancias o estridor. En la **tabla 2** se presentan de manera resumida las características más frecuentes y representativas que ayudarán al clínico a orientar su sospecha diagnóstica.

Clínica/Reacciones	TRALI	Alérgicas	Contaminación	Hemolíticas
Hipotensión y/o Shock	-	+	+	-
Sobrecarga en Rx tórax (edema de pulmón)	+	-	-	-
Cutáneos	-	+	-	-
Fiebre o escalofríos	+	-	+	+

**Tabla 2.** Características representativas y más comunes acorde a la reacción. Lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión (TRALI).

## Lesión Pulmonar Aguda Relacionada con la Transfusión (LPART o TRALI en inglés)

Esta entidad suele presentarse durante la transfusión o en las siguientes 6 horas, clínicamente se manifiesta con escalofríos, fiebre, cianosis, hipotensión, e insuficiencia respiratoria después de la transfusión de un volumen de componente sanguíneo que habitualmente no produce hipervolemia. Se debe a anticuerpos del donante presentes en el plasma del componente sanguíneo que reaccionan con los antígenos presentes en los leucocitos del receptor, y causan un edema alveolar e intersticial a nivel de la microcirculación pulmonar. Es importante para el clínico tener en cuenta los siguientes elementos expuestos en la **Tabla 3**, que permiten diferenciar otras complicaciones asociadas a la transfusión, Transfusión asociada a sobrecarga circulatoria (TACO).

El manejo consiste en soporte ventilatorio, puesto que generalmente el cuadro resuelve en 48 a 96 horas. En este caso, a diferencia del TACO, no hay utilidad ni mejoría con el uso de diuréticos. Se ha mencionado también el TRALI inverso, que es cuando los anticuerpos contra los antígenos leucocitarios provienen del receptor y no del donante. Para prevenir, es ideal el uso de plasma de donantes masculinos por la sensibilización previamente mencionada en mujeres multiparas o con abortos previos; además la leucoreducción del componente es un método que también previene dicha reacción (3).

Hallazgos	LPART	Sobrecarga circulatoria
<b>Factores de riesgo</b>	Paciente anciano. Insuficiencia renal aguda. Sepsis. Enf. hematológicas malignas. Ventilación mecánica. Transfusión masiva. Alcoholismo. Shock. Enfermedad hepática grave. Cirugía de columna. Cirugía hepática. Balance positivo de líquidos.	Ancianos. Recién nacidos. Insuficiencia renal. Embarazo. Insuficiencia cardíaca.
<b>Tipo de componente implicado</b>	Todos, pero con mayor frecuencia plasma y plaquetas.	Todos
<b>Comienzo</b>	Dentro de las 6 horas del inicio de la transfusión, habitualmente en las 2 horas siguientes al inicio.	Dentro de las 6 horas del inicio de la transfusión.
<b>Cuadro clínico</b>	Disnea. Hipoxia. Signos de edema pulmonar en la radiografía de tórax. Hipotensión (habitualmente). No ingurgitación de vena yugular interna. Fiebre.	Disnea. Hipoxia. Signos de edema pulmonar en la radiografía de tórax. Hipertensión (habitualmente). Ingurgitación de vena yugular interna. No suele haber fiebre.

Tabla 3. Continúa en la siguiente página.

Hallazgos	LPART	Sobrecarga circulatoria
<b>Ecocardiograma</b>	Normal. Función ventricular izquierda normal, aunque si está alterada no puede descartarse LPART.	Normal o anormal. Normal o disminuida la función ventricular izquierda.
<b>Presión de oclusión de la arteria pulmonar</b>	Baja	Aumentada
<b>Hemograma</b>	Puede haber leucopenia y trombocitopenia, seguida de una leucocitosis	Sin cambios específicos
<b>Respuesta a sobrecarga de fluidos</b>	Puede empeorar (ya que es un factor de riesgo).	Empeoramiento
<b>Respuesta a sobrecarga de fluidos</b>	Puede empeorar (ya que es un factor de riesgo).	Empeoramiento
<b>Péptido natriurético</b>	Normal (si no se acompaña de sobrecarga).	Elevado
<b>Respuesta a diuréticos</b>	Empeoramiento	Mejoría
<b>Ácido acetil salicílico</b>	Efectividad probada en modelos animales	No probado

**Tabla 3.** Diagnóstico diferencial entre Lesión Pulmonar Aguda Relacionada con la Transfusión (LPART) y sobrecarga circulatoria asociada a la transfusión.

**Nota:** Adaptado de Guía sobre la transfusión de componentes sanguíneos y derivados plasmáticos, Sociedad Española de Transfusión Sanguínea y Terapia Celular. 5ta edición.

## De origen NO inmunológico

### Transfusión asociada a sobrecarga circulatoria (TACO)

Se presenta especialmente durante la transfusión o dentro de las siguientes 6 horas. Se debe a los grandes volúmenes de transfusión o infusión demasiado rápida, en ancianos, niños, o pacientes con la función cardíaca, respiratoria o renal comprometida. Clínicamente se caracteriza por sintomatología propia de una insuficiencia cardíaca congestiva (tos no productiva, disnea, taquipnea, cefalea, taquicardia, insuficiencia cardíaca y edema pulmonar). Al ser la fisiopatología un edema pulmonar de origen cardiogénico, el manejo es eminentemente sintomático con diuréticos y oxígeno. Para prevenir esta reacción se debe disminuir la velocidad de infusión. En el informe del 2013 del sistema de hemovigilancia británico (*Serious Hazards of Transfusion*, SHOT) se recomienda no transfundir necesariamente dos unidades de hematíes sin antes revisar la historia clínica del paciente y descartar factores de riesgo para desarrollar sobrecarga cardíaca (“Do not give two without review”).

### Contaminación Bacteriana

En esta complicación, si un paciente desarrolla síntomas febriles sostenidos o signos de gravedad moderada (temperatura  $\geq 39$  °C o un aumento de  $>2$  °C y/o síntomas sistémicos como escalofríos, mialgias, náuseas o vómitos) durante o inmediatamente después de la transfusión, se debe considerar como posible causa la contaminación bacteriana o una reacción hemolítica.

Los gérmenes suelen proceder de la flora saprófita existente en la zona de venopunción de la piel del donante o, menos frecuentemente, estar presentes en la circulación sanguínea del donante en el momento de la donación. Es más común que se presente contaminación bacteriana con la transfusión de plaquetas (más frecuente Gram positivas) y eritrocitos (más frecuente Gram negativos) (3).

El manejo debe iniciar con suspender la transfusión, y empezar tratamiento antibiótico de amplio espectro, tratamiento sintomático, de soporte cardiovascular (si precisa), estudio microbiológico completo (muestras del paciente, componente transfundido, equipo de transfusión, etc.), notificación urgente al servicio de transfusión y al centro de transfusión para el estudio de los donantes implicados con la finalidad de retirar

todos los productos procedentes de la misma donación. No obstante, es imprescindible recalcar la prevención con los cuestionarios de selección del donante, toma de signos vitales en busca de alteraciones que orienten a bacteriemia y que el paciente pueda subestimar, se debe inspeccionar visualmente el componente en busca de anomalías en sus propiedades como color que sugiera anomalía, y pruebas de detección bacteriana si hay alta sospecha (3).

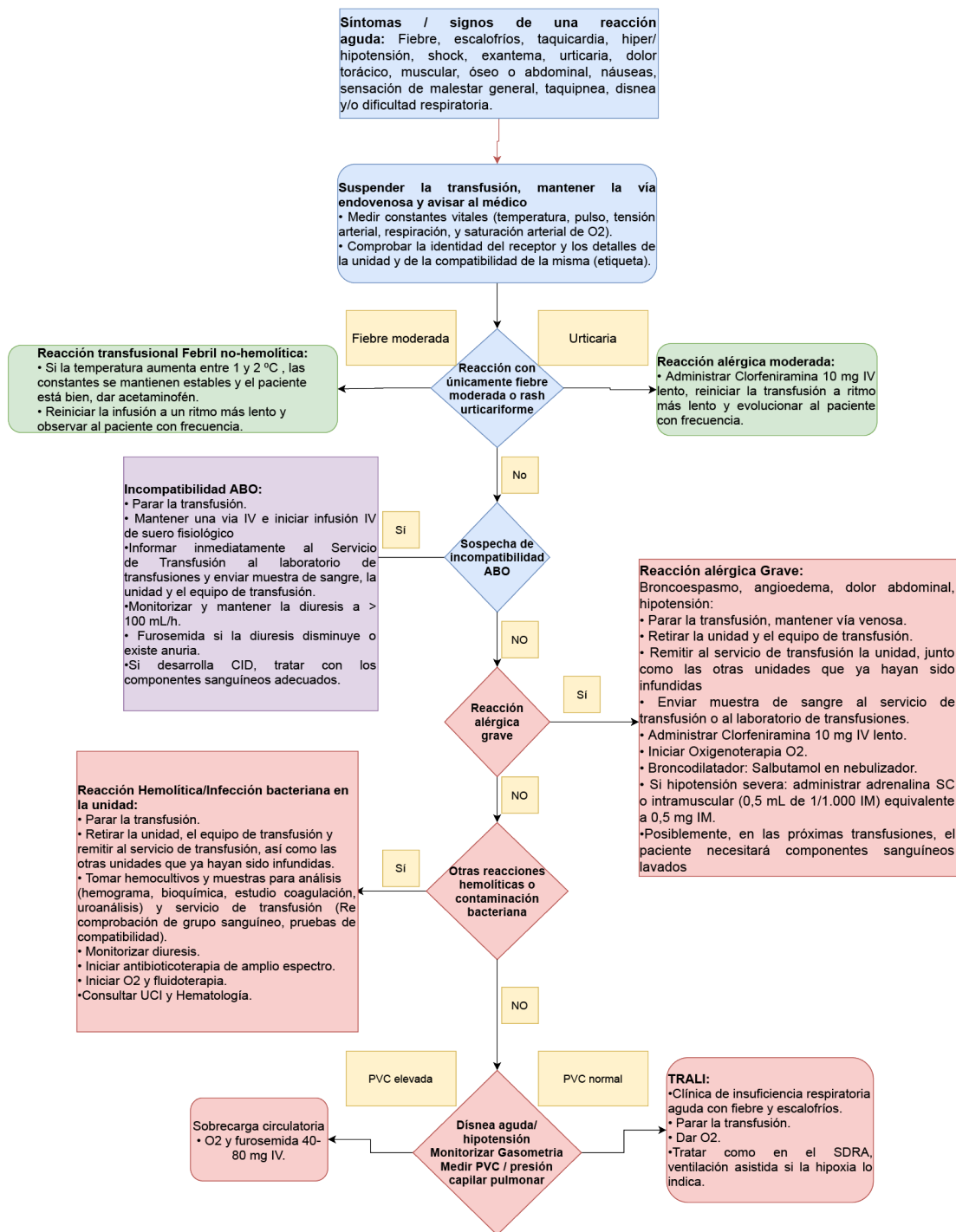
### Reacción de Transfusión Hemolítica Tardía

Esta complicación retardada aparece después de las 24 horas del inicio de la transfusión. Puede producirse por una inmunización primaria (formación de anticuerpos contra antígenos eritrocitarios semanas después de la transfusión) o una respuesta anamnésica a una inmunización previa (días después de la transfusión). El manejo es de soporte, comprende reanimación hídrica con cristaloides, detección de anticuerpos y una adecuada marcación de etiqueta de anticuerpos en el paciente, de esta manera cuando se exponga a una próxima transfusión tendrá su propia identificación o antecedente de anticuerpos y se podrá verificar en el componente a transfundir para así prevenir la reacción (7).

## Conclusiones

Las transfusiones sanguíneas son intervenciones que sin lugar a duda salvan vidas, es uno de los procedimientos frecuentes en hospitales y en el servicio de urgencias; sin embargo, pueden resultar en eventos adversos o reacciones no deseadas, cuyas manifestaciones son variables en gravedad, y representan un reto para el clínico debido a que pocas veces son específicas y pueden sobreponerse entre sí. Es por lo que se deben tener en cuenta aquellas características que alertan la sospecha inicial, realizar una intervención rápida y adecuada que favorezca un mejor desenlace en el paciente. Diversos métodos existen hoy en día para minimizar el riesgo de este tipo de reacciones, entre estos el chequeo administrativo a la hora de aplicar un procedimiento transfusional. Sin embargo, siempre existirá un riesgo latente e inherente al error humano. Los hemoderivados y sus respectivas transfusiones son más seguros que nunca como resultado de la mejora en el cribado de los donantes, manejo de su sangre, mejor comprensión de los eventos adversos asociados a la transfusión e implementación de estrategias de mitigación.





**Gráfica 1.** Adaptado de Aproximación inicial ante la sospecha de una reacción transfusional aguda. PVC: Presión venosa central. SDRA: Síndrome de dificultad respiratoria aguda. Tomado de Guía sobre la transfusión de componentes sanguíneos y derivados plasmáticos, Sociedad Española de Transfusión Sanguínea y Terapia Celular. 5ta edición.



## Bibliografía

1. Hematology. Principles and practice. Elsevier INC.23017. 1792-1802 p.
2. Suddock JT, Crookston KP. Transfusion Reactions. 2020 Aug 10. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. PMID: 29489247.
3. Nester T. Blood Component Therapy and transfusion Reactions. 1st ed. Conn's Current Therapy 2019. Elsevier Ltd.; 2019. 386-392 p.
4. Fung MK, Grossman BJ, Hilyer CD, Westhoff CM, eds. Technical manual of American Association of Blood Banks (AABB). 19th ed. Bethesda. MD: AABB; 2017.
5. Carson JL, Guyatt G, Heddle NM, et al. Clinical Practice Guidelines From the AABB: Red Blood Cell Transfusion Thresholds and Storage. JAMA 2016; 316:2025.
6. Silvergleid, Arthur J. "Immunologic transfusion reactions." UptoDate Database. Disponible en línea: <https://www.uptodate.com/contents/immunologic-transfusion-reactions/>. Consultado en febrero de 2021.
7. Allard S, Contreras M. Clinical blood transfusion. In: Posgraduate Haematology. 7th ed. Wiley Blackwell; 2016. p. 214-45.
8. Kaide CG, Thompsoms LR. Roberts and Hedges' Clínical procedures in Emergency Medicine and Acute Care. 7th ed. Elsevier, Inc; 2019, 500-522 p.
9. Westhoff CM, Storry JR, Shaz BH. Human Blood Group Antigens and Antibodies. Seventh Ed. Hematology. Basic Principles and Practice. Elsevier Inc.; 2017. 1687-1701 p.
10. Savage WJ. Allergic Transfusions Reactions. Third Edit. Transfusion Medicine and Hemostasis Clinical and Laboratory Aspects. Elsevier; 2019. 395 -399 p.
11. McCullough J. Complications of Transfusion. In: Transfusion Medicine. 4th ed. Wiley Blackwell; 2017. p. 377-411.
12. Adkins BD, Lawicki S, Johnson M, Eichbaum Q. Mild Allergic Transfusion Reactions: Impact of Associated Clinical Symptoms? Am J Clin Pathol. 2019 Feb 4;151(3):344-348. doi: 10.1093/ajcp/aqy150. PMID: 30423013.
13. Savage W. Transfusion Reactions to Blood and Cell Therapy Products. Seventh Ed. Hematology; Basic Principles and Practice. Elsevier Inc; 2017, 1792-1802 p.
14. Fujiwara S ichiro, Fujishima N, Kanamori H, Ito M, Sugimoto T., Saito S, et al. Released Washed platelet concentrates are effective and safe in patients with a history of transfusion reactions. Transfus Apher Sci. 2018;57(6):746-51.

# Capítulo 4

---

**Jhonattan Montoya Henao**  
Residente de Medicina Interna,  
Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia



## ¿Cómo se define la neumonía y por qué es importante?

La neumonía es el proceso inflamatorio del parénquima pulmonar desencadenado por diferentes agentes infecciosos con comportamiento diferencial de acuerdo con el agente causal desencadenante, en el que se produce llenado alveolar por material inflamatorio con la consecuente alteración del intercambio gaseoso. De acuerdo con el sitio donde se obtiene la infección se reconocen varios tipos: neumonía adquirida en la comunidad (NAC), neumonía nosocomial (NN) y neumonía asociada al ventilador (NAV), **Tabla 1**. Previamente se tenía el concepto de la neumonía asociada al cuidado de la salud que ha caído en desuso, puesto que estos pacientes deben inicialmente ser tratados de igual forma a aquellos con diagnóstico de NAC.

La neumonía adquirida en la comunidad tiene una incidencia estimada 16-23 casos por 1.000 personas por año, y es la principal causa de mortalidad de origen infeccioso. Se estima que alrededor del 20 % de los pacientes hospitalizados por neumonía tendrán una presentación grave de la enfermedad con requerimiento de manejo en la unidad de cuidados intensivos. A pesar de la mejoría de las estrategias terapéuticas, su mortalidad sigue siendo significativa, ya que alcanza hasta un 50 % en aquellos pacientes con neumonía grave.

Tipo de neumonía	Definición
Neumonía adquirida en la comunidad (NAC)	Adquirida en el ambiente extrahospitalario o antes de 48 horas luego del ingreso hospitalario
Neumonía nosocomial (NN)	Adquirida luego de 48 horas de estar en el medio hospitalario
Neumonía asociada al ventilador (NAV)	Adquirida luego de 48 horas de iniciada la ventilación mecánica

**Tabla 1.** Clasificación de la neumonía de acuerdo con el entorno donde se inicia.

## Etiología

El *Streptococcus pneumoniae* es el agente bacteriano más frecuentemente aislado en los pacientes con neumonía grave, seguido de *Haemophilus influenzae* (H. influenzae), *Staphylococcus aureus* (S. aureus) y *Legionella spp.* Específicamente en los casos graves de neumonía bacteriana pese a que el neumococo sigue siendo el germen predominante, existe un incremento relativo de otros agentes bacterianos como el *S aureus* y la *Legionella ssp.*

Es necesario resaltar el papel creciente de los virus que se han identificado como patógenos comunes y causa de neumonía grave, tanto que en estudios poblacionales recientes con uso de métodos de detección de biología molecular se han encontrado como los principales agentes etiológicos, bien sea como infecciones virales puras o en coinfecciones con bacterias. Dentro de ellos se observa predominio de Rinovirus, Influenza y en contexto epidemiológico actual la infección por SARS CoV-2

Todo lo anterior con la consideración de que en el mejor de los casos se logra identificar un agente etiológico en el 50-60 % de los casos con el uso de múltiples estrategias diagnósticas, por lo tanto, aunque se deben realizar estudios en busca del agente etiológico, en muchos casos será independiente de si se tiene un aislamiento microbiológico.

Los diferentes tipos de gérmenes no se distribuyen uniformemente en toda la población, sino de acuerdo con los factores de riesgo particulares del paciente. En la **Tabla 2** tomada de la guía nacional de neumonía se muestran estas asociaciones que no solo tienen relevancia epidemiológica sino para la elección de tratamiento y el pronóstico.

Tipo de microorganismo	Características epidemiológicas
<b>Streptococcus pneumoniae resistente a las penicilinas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad: mayor de 65 años</li> <li>• Uso de betalactámicos en los últimos 3 meses</li> <li>• Alcoholismo</li> <li>• Múltiples enfermedades concomitantes</li> <li>• Inmunosupresión (incluida la terapia con corticosteroides mayor de 10 mg/ día)</li> <li>• Exposición a menores en un centro de cuidado diario u hogar infantil</li> </ul>
<b>Bacilos entéricos Gram negativos (Enterobacteriaceae)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Residencia en un hogar de cuidado crónico o en hogar geriátrico</li> <li>• Enfermedad cardiopulmonar de base</li> <li>• Uso reciente de antibióticos</li> <li>• Múltiples enfermedades concomitantes</li> <li>• Disfagia o aspiración</li> </ul>
<b>Pseudomonas aeruginosa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad o alteración pulmonar de base (bronquiectasias o EPOC grave)</li> <li>• Terapia con corticosteroides (más de 10 mg de prednisolona por día)</li> <li>• Terapia con antibióticos de amplio espectro por 7 o más días en el último mes</li> <li>• Malnutrición</li> </ul>
<b>Staphylococcus aureus</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad renal crónica en hemodiálisis</li> <li>• Abuso de drogas intravenosas</li> <li>• Infección previa por influenza</li> <li>• Uso de antibióticos previos, especialmente, fluoroquinolonas</li> <li>• Neumonía necrosante adquirida en la comunidad o infección de piel grave y concomitante</li> </ul>

Tabla 2. Factores de riesgo epidemiológico con etiología específica.

### ¿Cómo se hace el diagnóstico?

El diagnóstico de neumonía implica la presencia de hallazgos clínicos de compromiso de las vías respiratorias inferiores, evidencia de compromiso sistémico, acompañados de la presencia de infiltrados pulmonares nuevos. El criterio para definirla como grave está condicionada por la necesidad de hospitalización en una unidad de cuidado intensivo (UCI), como se ha definido en diferentes estudios.

La estimación de su gravedad es un factor importante no solo para definir la necesidad de hospitalización en UCI, sino también para establecer la necesidad de ayudas diagnósticas adicionales a los paraclínicos generales y una radiografía de tórax, puesto que en aquellos pacientes graves se debe procurar establecer de forma precisa el agente etiológico responsable de su condición.

El Gram y cultivo de esputo realizado en paciente hospitalizado en sala general tiene un bajo rendimiento, con una positividad aproximada del 20 %, sin embargo, en aquellos pacientes con neumonía grave el rendimiento de estas pruebas aumenta de forma significativa hasta alcanzar alrededor del 70 %. Por tanto, es recomendado realizar estudios de esputos en todos los pacientes con neumonía grave.

Similar comportamiento tiene los hemocultivos que son positivos solo en el 10 % de la población general con neumonía, pero cuando se discrimina a los pacientes con neumonía grave su positividad aumenta de forma significativa con las consecuencias para el manejo que conlleva el diagnóstico de bacteriemia.

La identificación de antígenos urinarios está disponible para el estudio de *S. pneumoniae* y el serotipo 1 de la *L. pneumophila*, con una sensibilidad de alrededor del 70 % y especificidad

superior al 95 %. Siempre que se disponga del recurso se deberían realizar en el paciente con neumonía grave.

En estudios locales se ha encontrado la infección por *Mycobacterium tuberculosis* como responsable de cuadros de neumonía aguda, de tal forma que, si el cuadro clínico lo sugiere, el contexto epidemiológico es compatible o existen factores particulares, se debe realizar estudios para descartarla, con baciloscopia, cultivo para micobacterias y pruebas moleculares.

En la actualidad se dispone de paneles que a través de reacción en cadena de la polimerasa permiten identificar en corto tiempo la presencia de agentes bacterianos incluidas bacterias atípicas y virus, además de que algunas de ellas pueden dar información respecto a patrones de resistencia a antimicrobianos. Estos tienen en el momento disponibilidad limitada que se espera sea superada en el tiempo.

Como elemento adicional no se debe olvidar la recomendación de realizar prueba para VIH en todo paciente que presente un cuadro neumónico

## Papel de los biomarcadores

Los biomarcadores brindan información respecto a vías y procesos patogénicos que pueden apoyar una impresión diagnóstica o permiten hacer modificaciones en el tratamiento; estos son útiles especialmente en paciente con presentaciones atípicas de la condición. En NAC los marcadores históricamente más evaluados son la proteína C reactiva (PCR) y la procalcitonina.

La PCR posee un *likelihood ratio* (LR+) de 5 cuando su valor es superior a 20 mg/dL y un LR- de <0,2 cuando su valor es menor a 75 mg/L, con la limitante de que puede elevarse en presencia de condiciones no infecciosas, por lo que no es una herramienta lo suficiente sensible y específica para el diagnóstico de NAC.

Por su parte, la procalcitonina se eleva en neumonía bacteriana pero no en neumonía viral cuando no hay coinfección bacteriana, pero puede no elevarse en infección por patógenos bacterianos atípicos como el *Mycoplasma pneumoniae* o *Legionella pneumophila*. Pese a valores más elevados generalmente están en relación con una respuesta inflamatoria más importante, no se recomienda su medición para el inicio de antibiótico en una NAC sospechada o establecida, y la utilidad reportada en los estudios hasta

el momento tiene que ver con la posibilidad de suspender antibióticos en aquellos pacientes inmunocompetentes con diagnóstico de NAC, cuando se alcanzan valores de 0,5 ng/ml, con lo que se reducen los días de administración del antibiótico sin cambios en la mortalidad.

## ¿Qué escala de severidad se debería usar y dónde tratar al paciente?

A lo largo de los años se han buscado herramientas para identificar el riesgo del paciente y determinar la estrategia de tratamiento a implementar, bien sea ambulatoria u hospitalaria, en sala general o en la UCI. No hay un consenso universal respecto a la herramienta óptima que deba ser empleada en la práctica clínica. Las dos escalas más usadas en la clasificación del paciente son la PSI y el CURB65, estas son útiles para predecir la mortalidad a 30 días, pero no para identificar qué pacientes requerirán hospitalización en UCI, puesto que sobreestiman la severidad en pacientes de edad avanzada y en aquellos con falla orgánica crónica.

La escala ATS/IDSA (**Tabla 3**) establece criterios que permiten determinar la gravedad de los pacientes y puede orientar de mejor forma la decisión del traslado a la UCI. No obstante, no debe olvidarse que estas escalas sirven para contribuir en la toma de decisiones sin sustituir el juicio clínico.

### Criterios mayores

- a) Choque séptico (necesidad de vasopresores).
- b) Insuficiencia respiratoria aguda que requiera respiración mecánica asistida.

### Criterios menores

- a) Frecuencia respiratoria de 30 respiraciones por minuto o más.
- b) Relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤250.
- c) Infiltrados multilobares.
- d) Presencia de confusión/desorientación
- e) BUN ≥20 mg/dl.
- f) Leucopenia (Leucocitos <4.000)
- g) Trombocitopenia (<100.000)
- h) Hipotermia (Temperatura <36 °C)
- b) Relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤250.
- i) Hipotensión arterial que requiera perfusión de líquidos.

**Tabla 3.** Criterios IDSA/ATS

### ¿Es la radiografía de tórax la mejor herramienta para el diagnóstico?

El estándar de referencia para el diagnóstico de la neumonía es la detección del microorganismo en el tejido pulmonar, pero es un procedimiento muy rara vez usado como herramienta diagnóstica. Por esto las alteraciones en la radiografía de tórax son fundamentales a la hora de realizar el diagnóstico. No obstante, esta técnica de imagen tiene limitaciones condicionadas por el estado de hidratación, la preexistencia de comorbilidades que distorsionen la anatomía pulmonar normal, estados de inmunosupresión o la técnica realizada para la toma de la imagen.

La tomografía de tórax posee una mayor sensibilidad y se ha encontrado aumento en rendimiento de hasta el 18 % cuando se compara con la radiografía de tórax. De aquí que en aquellos pacientes con alta sospecha diagnóstica de neumonía sin hallazgos radiográficos que lo apoyen se puede considerar la realización de una tomografía de tórax simple o aún contrastada en aquellos casos donde la sospecha de un diagnóstico particular amerite la exposición al medio de contraste. Todo esto sin olvidar que la radiografía de tórax resultará suficiente para el diagnóstico de la mayoría de los pacientes, y que en caso de no disponer de una tomografía se puede optar por repetir la radiografía 48 a 72 horas posterior a realizar hidratación con una estricta vigilancia de la evolución clínica del paciente.

Otra modalidad diagnóstica de introducción más reciente es la ecografía pulmonar con las ventajas de poder realizarse a la cabecera del paciente, ser un método no invasivo, sin exposición a la radiación y económico. Resultados de diferentes estudios han mostrado que la ecografía posee una sensibilidad superior al 90 %, con una especificidad variable entre el 60 al 98 % al ser comparado con la tomografía, con un rendimiento similar al de la radiografía. Esto sin dejar de reconocer que se trata de un estudio operador dependiente y que, aunque no requiere ser realizado por un radiólogo, sí implica entrenamiento básico

### Tratamiento

La elección del tratamiento antibiótico y su vía de administración en el paciente con neumonía está determinada por la gravedad de la enfermedad.

En el paciente con neumonía grave, pueden presentarse tanto el escenario del paciente en choque séptico como aquel que se encuentra en insuficiencia respiratoria. Ello implica el inicio inmediato de manejo con cristaloides y vasopresor cuando no haya respuesta al primero. En pacientes con falla respiratoria hipoxémica leve a moderada, no hipercápnica, se puede iniciar tratamiento con oxígeno por cánula nasal de alto flujo, con lo que se disminuye la necesidad de intubación orotraqueal y aun la mortalidad a los 90 días. La ventilación mecánica no invasiva no parece disminuir el riesgo de intubación y no se ha tenido impacto en la disminución de la mortalidad, por lo que en la actualidad no se recomienda su uso; salvo en casos excepcionales.

### Esquema de tratamiento antimicrobiano

El tratamiento antibiótico en el paciente con neumonía grave debe instaurarse de forma temprana, idealmente durante las primeras cuatro horas; el retraso en su inicio se ha visto asociado a un aumento de la mortalidad. En la gran mayoría de los casos será necesario iniciar tratamiento antibiótico sin el conocimiento del germen causal.

Cuando se inicia un régimen empírico se debe tener en cuenta múltiples factores como la epidemiología local, gravedad de la condición, comorbilidades, riesgo de organismos resistentes, alergias y costos. **Tablas 4 y 5.**

Las guías de práctica clínica para el tratamiento de la neumonía grave recomiendan la asociación de un antibiótico betalactámico con un macrólido y oseltamivir. El espectro del betalactámico no debe estar determinado por la gravedad de la condición, si no por los factores de riesgo para tener gérmenes resistentes.

La inclusión del macrólido dentro del esquema de tratamiento busca cubrir la infección por gérmenes atípicos dentro de los que se destaca por la gravedad de su cuadro la Legionella; pese a que la prevalencia general de esta infección es baja y no se cuenta con datos fiables en Colombia respecto a la frecuencia, está bien establecido en estudios observacionales que su uso se asocia a reducción en la mortalidad particular de neumonía grave; de hecho, en una revisión sistemática se encontró una disminución absoluta de la mortalidad del 3 % y relativa hasta del 18 %. No se debe olvidar que esta disminución de la mortalidad no se aplica a los pacientes con NAC sin criterios de gravedad. A la hora de la elección del macrólido, la azitromicina ha mostrado un mejor perfil de seguridad. No existe consenso respecto a la duración ideal



del tratamiento antibiótico, sin embargo, se ha observado que en pacientes con neumonía grave un esquema antibiótico mayor a 7 días no es mejor que aquel que se limita a 7 días y en pacientes con neumonía leve o moderada está claro que un esquema de 5 días es suficiente.

La evidencia respecto a la administración de oseltamivir es menos clara, sin embargo, para otorgar el beneficio de la duda se recomienda la administración de oseltamivir en las primeras 48 horas del inicio de los síntomas en casos de neumonía grave.

Fuertes (considerar terapia empírica)	Generan sospecha
Colonización o infección previa conocida por <i>S. aureus</i>	Uso de antibióticos endovenosos en los últimos tres meses
Evidencia de cocos grampositivos en racimos en una muestra de esputo de buena calidad	Cuadro reciente similar a la influenza
	Neumonía necrosante o cavitaria
	Empiema
	Enfermedad renal crónica estadio 5
	Uso de drogas endovenosas

**Tabla 4.** Factores de riesgo para infección por S Aureus.

Fuertes	Generan sospecha
Evidencia de bacilos gram negativos en muestra de esputo de buena calidad	Anormalidades estructurales del pulmón
Colonización conocida por <i>P. aeruginosa</i> .	Exacerbaciones frecuentes de EPOC que requieran glucocorticoides y antibióticos
Uso de antibióticos endovenosos en los últimos tres meses	

**Tabla 5.** Factores de riesgo para infección por *P. Aeruginosa*

## Glucocorticoides y estatinas

Los pacientes con neumonía grave tienen una respuesta inflamatoria sistémica y local excesiva que genera destrucción tisular y peores desenlaces clínicos, por lo que se ha propuesto un posible papel de los antiinflamatorios en la reducción de tales efectos, y por esto los glucocorticoides son una alternativa terapéutica, pero su uso continúa siendo controversial.

Los estudios que buscan establecer el beneficio de la administración de glucocorticoides en neumonía grave son heterogéneos respecto a los criterios de gravedad y a los esquemas de tratamiento utilizados. Pese a ello, los resultados de algunos metaanálisis sugieren disminución en la mortalidad, la estancia hospitalaria, el riesgo de desarrollar síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), y la intubación en aquellos pacientes que tienen ventilación mecánica. Se debe considerar e individualizar cada caso en búsqueda de identificar aquellos pacientes que puedan tener un potencial beneficio de esta intervención, que no es inocua en cuanto a efectos secundarios, y que en casos de neumonía por influenza puede aumentar la mortalidad, aunque ahora es conocido el beneficio de su uso en la neumonía por SARS CoV-2. La guía ATS/ IDSA recomienda que su uso se instaure en el contexto de choque séptico refractario.

En aquellos pacientes con neumonía grave se ha observado un aumento mayor al 30 % de complicaciones cardiovasculares, incluidas arritmias, falla cardíaca y eventos coronarios. En busca de controlar el proceso inflamatorio se han propuesto las estatinas como estrategia terapéutica por su conocido efecto antiinflamatorio y antioxidante, sin embargo, no hay datos que permitan recomendar su uso rutinario.

## Vacunación

Los pacientes menores de 65 años con factores de riesgo para infección por neumococo deben recibir vacuna 23-valente de polisacáridos contra el neumococo y recibir una segunda dosis 5 años después de la primera. Todos aquellos pacientes mayores de 65 años deberán recibir vacuna 23-valente de polisacáridos contra el neumococo.

Así mismo se debe realizar la vacunación anual contra la influenza en pacientes con factores de riesgo y en pacientes mayores de 65 años. Un estudio observacional encontró mayor mortalidad por neumonía grave en el grupo de



pacientes con menor porcentaje de individuos que habían recibido vacunación para influenza.

### Otras consideraciones

#### Derrame pleural

Alrededor del 20-40 % de los pacientes hospitalizados con neumonía pueden presentar un derrame pleural paraneumónico, su prevalencia puede variar de acuerdo al microorganismo causante de la infección, y son más frecuentes en las neumonías por estreptococos betahemolíticos y bacilos gram negativos. Cuando el derrame es superior a 10 mm. en una radiografía en decúbito lateral o tiene un volumen estimado mayor a 100 ml está indicada la realización de toracentesis para estudio del líquido pleural. En caso de encontrarse un pH menor a 7,2; elevación de deshidrogenasa láctica y una glucosa menor a 60 mg/dl debe considerarse la presencia de un derrame pleural complicado que requiere drenaje como parte fundamental del tratamiento. El elemento más sensible es el pH disminuido, pero este debe ser tomado con máquina de gases arteriales para considerar confiable la medición. En estos casos la duración óptima del tratamiento antibiótico no es conocida, sin embargo, se acepta que se requerirán alrededor de tres semanas de tratamiento o hasta seis semanas en los casos donde se diagnostica un empiema.

#### Neumonía que no resuelve

En la mayoría de los pacientes con neumonía en quienes se inicia un tratamiento adecuado antimicrobiano adecuado se logra tener mejoría clínica en los primeros tres a cinco días, sin embargo, existen condiciones que disminuyen la velocidad de la mejoría esperada. En estos pacientes se debe hacer enfoque juicioso donde se tengan en consideración la posibilidad de infección por bacterias resistentes o atípicas, infección por M. tuberculosis, infecciones micóticas y en el contexto actual infección por SARS CoV 2; además la presencia de complicaciones como los empiemas y abscesos pulmonares o alteraciones de la inmunidad heredadas o adquiridas. Otro grupo de condiciones para tener en cuenta en este grupo de pacientes son las no infecciosas dentro de la que podemos contar las neoplasias pulmonares, trastornos inflamatorios (vasculitis sistémicas, neumonía eosinofílica), embolia y edema pulmonares. Este grupo de pacientes requerirá una revisión de la historia clínica y de los antecedentes personales, nueva evaluación de las

imágenes realizadas con anterioridad y posible toma de nuevas imágenes, un esfuerzo redoblado que busque aislar el posible germen implicado y estudios diagnósticos adicionales como la broncoscopia o la biopsia pulmonar. En este enfoque es importante recordar que no toda consolidación pulmonar encontrada en las imágenes es neumonía. **Tabla 6.**

Condición	Efecto
EPOC	Tos alterada y aclaramiento mucociliar.
Consumo de alcohol	Aspiración, desnutrición, deterioro de la función de los neutrófilos.
Enfermedad neurológica	Aspiración, alteración del aclaramiento de secreciones y tos.
Falla cardíaca	Líquido de edema, drenaje linfático alterado.
Enfermedad renal crónica	Hipocomplementemia, función de los macrófagos y neutrófilos alterada, inmunidad humoral reducida.
Malignidad	Función inmunológica deteriorada, colonización alterada, efectos de la quimioterapia.
VIH	Inmunidad humoral, y mediada por células, deteriorada.
Diabetes mellitus	Función de neutrófilos alterada e inmunidad mediada por células.

**Tabla 6.** Condiciones a descartar en el paciente con neumonía con pobre respuesta al tratamiento.

## Mensajes para recordar

La neumonía se mantiene como la principal causa de mortalidad de etiología infecciosa, cuyo principal agente etiológico sigue siendo el *S. pneumoniae* pero con un número creciente de aislamientos virales.

Los pacientes con neumonía grave requieren mayor esfuerzo en la búsqueda del agente etiológico; en general los estudios diagnósticos tienen un mejor rendimiento cuando se comparan con pacientes con neumonía sin criterios de gravedad.

La clasificación de la severidad requiere un juicio clínico agudo que se debe acompañar de escalas predictoras que permitan estimar el riesgo de mortalidad y severidad. La escala IDSA/ATS es la que mejor permite identificar al paciente con necesidad de UCI.

La radiografía sigue siendo la imagen de primera elección, pero la tomografía tiene mejor rendimiento diagnóstico y debe emplearse en aquellos casos donde exista duda diagnóstica. La procalcitonina no debe ser un estudio de rutina, su utilidad está limitada a suspender antibióticos en el paciente con una duración prolongada de la terapia.

El inicio de tratamiento antibiótico empírico requiere identificar factores de riesgo para gérmenes específicos y el cubrimiento de microorganismos atípicos en los casos de neumonía grave.

La evidencia para el uso de esteroides no es concluyente, pero podrían resultar útiles en los pacientes con neumonía grave, al tener siempre en cuenta la posibilidad de efectos adversos relacionados.

En el paciente que no hay mejoría luego de los primeros tres a cinco días después de iniciado el un tratamiento antibiótico adecuado, se requiere descartar otro tipo de microorganismos, complicaciones de la neumonía o la presencia de condiciones no infecciosas.

## Bibliografía

1. Jain S, CDC EPIC Study Team. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *N Engl J Med*. 2015 Jul 30;373(5):415-27. doi: 10.1056/NEJMoa1500245.
2. Holter JC, Müller F, Bjørgang O, Samdal HH, Marthinsen JB, Jenum PA, Ueland T, Frøland SS, Aukrust P, Husebye E, Heggelund L. Etiology of community-acquired pneumonia and diagnostic yields of microbiological methods: a 3-year prospective study in Norway. *BMC Infect Dis*. 2015 Feb 15;15:64. doi: 10.1186/s12879-015-0803-5.
3. Wang J, Song YL. Advances in severe community-acquired pneumonia. *Chin Med J (Engl)*. 2019 Aug 20;132(16):1891-1893. doi: 10.1097/CM9.0000000000000366.
4. Severiche-Bueno D, Parra-Tanoux D, Reyes LF, Waterer GW. Hot topics and current controversies in community-acquired pneumonia. *Breathe (Sheff)*. 2019 Sep;15(3):216-225. doi: 10.1183/20734735.0205-2019.
5. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Oct 1;200(7):e45-e67. doi: 10.1164/rccm.201908-1581ST
6. Pinzone MR, Cacopardo B, Abbo L, Nunnari G. Duration of antimicrobial therapy in community acquired pneumonia: less is more. *ScientificWorldJournal*. 2014 Jan 21;2014:759138. doi: 10.1155/2014/759138.
7. Tansarli GS, Mylonakis E. Systematic Review and Meta-analysis of the Efficacy of Short-Course Antibiotic Treatments for Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 Aug 27;62(9):e00635-18. doi: 10.1128/AAC.00635-18.
8. Kamat IS, Ramachandran V, Eswaran H, Guffey D, Musher DM. Procalcitonin to Distinguish Viral From Bacterial Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2020 Jan 16;70(3):538-542. doi: 10.1093/cid/ciz545.
9. Catania J, Que LG, Govert JA, Hollingsworth JW, Wolfe CR. High intensive care unit admission rate for 2013-2014 influenza is associated with a low rate of vaccination. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Feb 15;189(4):485-7. doi: 10.1164/rccm.201401-0066LE.

# Capítulo 5

---

**Daniel Andrés Ribero Vargas**

Residente de Medicina interna,  
Facultad de Medicina Universidad de Antioquia

**Juan Camilo Jaramillo Álvarez**

Residente de Medicina interna,  
Facultad de Medicina Universidad de Antioquia.

**Jairo Alfonso Gándara Ricardo**

Cardiólogo clínico Hospital Universitario San Vicente  
Fundación, docente de la Facultad de Medicina  
Universidad de Antioquia.



## Introducción

Las palpitaciones son un síntoma frecuente, su etiología está explicada la mayoría de las ocasiones por entidades benignas, no obstante, puede ser la manifestación inicial de una condición potencialmente fatal. La definición no es fácil, pero la gran mayoría de los autores las señalan como la percepción desagradable del latido cardíaco; para algunos pacientes la sensación es vaga y en ocasiones difícil de precisar, en referencia a ella como aleteo, salto o golpe en el pecho o el cuello, lento o rápido. La historia clínica completa, la ejecución de un examen físico juicioso y la interpretación sistemática del electrocardiograma (ECG) de 12 derivadas permitirá el enfoque apropiado de la mayoría de los pacientes, lo cual favorece una labor diagnóstica organizada, y evita la solicitud de estudios adicionales y excesivos (1,2).

Como se mencionó, el enfoque es eminentemente clínico. Los datos publicados por Weber et al., revelan que el uso de la anamnesis, examen físico y el ECG con algunas ayudas de laboratorios básicas permitieron el diagnóstico en el 40 % de los pacientes evaluados, adicionalmente el Holter y el estudio electrofisiológico amplió el diagnóstico al 84 % de los pacientes, y se destacó que solo el 43 % de las personas tenía causa cardiovascular de la queja. En general, la mortalidad asociada a las palpitaciones es baja, sin embargo, el 84 % de los pacientes experimentan recurrencias durante el seguimiento, con un impacto desfavorable en la calidad de vida (3). Con frecuencia, los pacientes con palpitaciones no tienen síntomas durante la evaluación médica, lo que recalca el carácter paroxístico de algunas etiologías y hace problemático el diagnóstico. Desafortunadamente, es inusual el registro electrocardiográfico simultáneo con el síntoma referido por el paciente, lo que amplía el desafío diagnóstico. Esta revisión se enfocará en las palpitaciones de origen arritmogénico en contexto de alteraciones cardíacas estructurales, y se ahondará en la importancia de los latidos ventriculares prematuros y el diagnóstico diferencial de los llamados “spells” que hacen parte del paciente con palpitaciones (3,4).

## Anamnesis y semiología de las palpitaciones

Las publicaciones científicas han demostrado que de la información de la anamnesis los únicos datos que apoyan la presencia de una causa arritmogénica de las palpitaciones son la historia de enfermedad cardíaca (likelihood ratio [LR+] = 2,03),

que las palpitaciones afecten el sueño (LR+ = 2,29) o que se presenten durante el trabajo (LR+ = 2,17); por otro lado, disminuye esta probabilidad la duración de las palpitaciones menor a 5 minutos (LR- = 0,38). Sin embargo, cuando el paciente aqueja una sensación regular y rápida de golpeteo en el cuello, esto tiene un LR+ de 177 para taquicardia por reentrada nodal y un LR- de 0,07 cuando no se refiere; aunque en otros estudios se encontró que esto podría ser poco útil para diferenciar taquicardia por reentrada nodal de otros tipo de arritmia, al tener en cuenta que la aparición de las ondas A en cañón son un fenómeno de disociación auriculoventricular (AV) que puede suceder en otras arritmias como taquicardia ventricular y bloqueos auriculoventriculares avanzados (tercer grado), (LR- = 0,8) (5). A pesar de estos hallazgos, es útil clasificar los tipos de palpitaciones ya que podrían ser orientadores de la etiología y ser determinantes en el enfoque. Será importante indagar entonces por la frecuencia y la duración de estas (su naturaleza paroxística o persistente), la edad de aparición, la forma en la que se instaura y desaparece (súbita o paulatina), su regularidad (se le puede pedir al paciente que simule la regularidad golpeando con el dedo sobre una superficie), síntomas asociados (disnea, síncope), factores atenuantes y desencadenantes, antecedentes personales y familiares de cardiopatías estructurales, muerte súbita o trastornos del ritmo, el uso de medicamentos y drogas de abuso y no menos importante, indagar por síntomas de enfermedad mental y de otras enfermedades sistémicas. A continuación, se discute cada uno de estos elementos:

- **Duración de las palpitaciones:** Como se mencionó anteriormente la duración mayor a 5 minutos es predictor de un origen cardiogénico, sin embargo, cuando su duración es de segundos son más sugestivas de latidos ventriculares/auriculares prematuros y si su duración es de minutos es más consistente con arritmias supraventriculares o ventriculares (1).
- **Regularidad y frecuencia:** Son orientadoras cuando clasificamos en ritmos regulares/irregulares y rápidos/lentos. Por ejemplo, cuando el paciente refiere ritmos regulares y rápidos indicarán entonces una taquicardia por reentrada nodal o auriculoventricular, taquicardia sinusal, taquicardia ventricular, entre otros; cuando son rápidas y arrítmicas sugieren fibrilación auricular, flutter atrial y taquicardia auricular con bloqueo AV variable. Ritmos regulares y lentos están a favor de bradicardia sinusal, bloqueos AV de segundo grado; y los ritmos lentos e irregulares podrían

sugerir fibrilación auricular con bloqueo AV y extrasístoles ventriculares en cualquier bradiarritmia (1).

- **Edad de instauración:** Si bien la edad no permite discernir entre la etiología de las palpitaciones, su edad de aparición puede puntualizar el diagnóstico diferencial, por ejemplo, si las palpitaciones son rápidas y regulares desde la adolescencia y adultez temprana posiblemente habrá que pensar en taquicardia por reentrada nodal o atrioventricular, por el contrario, si se instauran durante la vejez posiblemente sean taquicardia atrial, flutter atrial o fibrilación auricular (1).

- **Síncope:** Según una revisión de la revista *JAMA*, el presíncope/síncope no es orientador de la presencia de una arritmia significativa (5), sin embargo, en este caso se sugiere que el enfoque deberá ser del síncope como tal y no de las palpitaciones. Es de resaltar que en algunos puntajes clínicos de síncope como el EGSYS (derivado del estudio *Evaluation of Guidelines in Syncope Study*) y como lo determinan las guías de síncope de la *European Society of Cardiology* (ESC), la presencia de palpitaciones obliga a la búsqueda de su origen cardiogénico, sin embargo, este enfoque se escapa de los objetivos de esta revisión, por lo que se sugiere al lector ir directamente a la referencia si se desea profundizar en el tema en cuestión (6). Hay que tener en la cuenta que cuando se presume que el síncope es cardiogénico en el contexto de palpitaciones se debe pensar en arritmias graves como la taquicardia ventricular monomórfica y polimórfica, sin embargo, las taquiarritmias supraventriculares también pueden debutar con este síntoma que no siempre es dependiente de la frecuencia cardíaca (7).

- **Forma de instauración y desaparición:** La aparición y desaparición súbita de las palpitaciones usualmente ocurre con mayor frecuencia en los latidos prematuros, tanto auriculares como ventriculares y con las taquiarritmias, como la taquicardia auricular, el flutter/fibrilación auricular y la taquicardia ventricular. Por el contrario, la taquicardia sinusal y las palpitaciones asociadas con trastornos de ansiedad tienden a ser de instauración y cese progresivo (1).

- **Factores atenuantes y desencadenantes:** El cese de las palpitaciones con maniobras de Valsalva y otras maniobras vagales sugieren taquiarritmias que dependen del nodo AV, como la reentrada nodal o atrioventricular; también se describen usuales durante la posición

supina, principalmente durante la noche, y los latidos prematuros se hacen más sintomáticos especialmente durante el decúbito lateral izquierdo, donde el corazón tiene mayor contacto con la pared torácica y por ende el paciente tiene mayor percepción de las palpitaciones. El ejercicio usualmente suprime los latidos prematuros, pero puede desencadenar otras taquiarritmias como las supraventriculares en general, la taquicardia ventricular idiopática y taquicardia de puntas torcidas en un paciente con síndrome de QT largo congénito (1). La relación de los síntomas con los cambios de posición como al incorporarse y levantarse para deambular, especialmente si se asocian a sensación de mareo, síncope o presíncope pueden estar en relación con ortostatismo, el cual puede ser secundario a medicamentos, falla autonómica asociada a enfermedades sistémicas como la diabetes, amiloidosis, síndromes Parkinson plus, hipovolemia, anemia, o en el contexto de taquicardia postural ortostática cuando se han desestimado otras etiologías (2).

- **Medicamentos y uso de sustancias de abuso:** Los medicamentos y las sustancias de abuso pueden ocasionar palpitaciones principalmente por dos mecanismos: uno es por aumento de la descarga adrenérgica o disminución del influjo colinérgico, sin que esto condicione la aparición de arritmias, y el otro es porque la sustancia favorece la aparición de arritmias tanto supraventriculares como ventriculares. Es importante indagar por consumo de medicamentos de uso frecuente para las infecciones respiratorias superiores, ya que muchos de estos medicamentos tienen antihistamínicos y alfa agonistas que pueden generar palpitaciones; adicionalmente, es importante revisar de manera juiciosa la lista total de medicamentos que consumen los pacientes y que potencialmente pudiesen explicar la aparición de arritmias; lo mismo aplica para interrogar sobre el consumo de alimentos y sustancias como la cafeína, alcohol, cocaína, anfetaminas, marihuana, bebidas energizantes, entre otros. Es de resaltar en este punto la importancia de los medicamentos que generan prolongación del intervalo QT y por lo tanto la aparición de taquicardia ventricular polimórfica tipo puntas torcidas. Algunos ejemplos son los antipsicóticos de primera y segunda generación, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la recaptación de la serotonina y duales, los antihistamínicos H1, procinéticos, antieméticos, antiarrítmicos, opioides de vida media larga y absorción errática como la metadona, antibióticos como los azoles,

macrólidos y fluoroquinolonas, antimaláricos, B2 agonistas, antineoplásicos, y demás (8). Si bien se ha establecido que la prolongación del QT es lo que debe alertar sobre el riesgo de arritmias ventriculares y muerte súbita, se ha postulado hace algunos años otros marcadores que nos permitan estratificar el riesgo de este desenlace, el intervalo *Tpeak-Tend*, que es la distancia entre el punto más alto de la T y el punto donde finaliza la misma onda; y la relación del intervalo *Tpeak-Tend* sobre el QT ha mostrado predicción del riesgo de arritmias ventriculares en otras patologías como el síndrome de Brugada, cardiomiopatía hipertrófica, enfermedad cardíaca isquémica y el síndrome del QT congénito, entre otros. Todavía no es muy claro un punto de corte, usualmente el *Tpeak-Tend* sobre el QT está menos influido por la frecuencia cardíaca y su valor normal es más consistente entre 0,17 y 0,23. Un metaanálisis encontró que, en los pacientes con QT largo adquirido en el contexto de uso de medicamentos o bradiarritmias, el *Tpeak-Tend* fue significativamente mayor en los que tuvieron arritmias ventriculares o muerte súbita comparado con los que no desarrollaron el evento (165 vs. 96 milisegundos respectivamente) al igual que *Tpeak-Tend* sobre el QT (0,29 vs 0,19 respectivamente) (9). A pesar de que todavía no se cuenta con una herramienta precisa para predecir este riesgo, se sugiere tener en cuenta estas variables y de ahí la importancia de revisar el electrocardiograma cuando los pacientes toman medicamentos que prolonguen el QT, y retirarlo o continuarlo según la relación riesgo beneficio, la indicación y la posibilidad de otras alternativas terapéuticas. También es de resaltar que los fármacos que generen ortostatismo también pueden generar palpitations al igual que la suspensión abrupta de beta bloqueadores, por lo que se recomienda disminuir sus dosis de manera progresiva (8).

- **Antecedentes personales y familiares:** El antecedente de enfermedad cardíaca estructural tanto en la familia como en el paciente debe alertar sobre un posible origen cardíaco de las palpitations. Aquí se incluyen cardiomiopatías, enfermedad cardíaca isquémica, enfermedad valvular y trastornos de la conducción en general. También es importante indagar el antecedente de muerte súbita, pues se sabe que, si bien este aspecto no indica siempre un trastorno arritmogénico congénito, cuando es de un familiar aumenta el riesgo relativo (RR) a 1,8 para muerte súbita, y cuando son dos familiares es de 9,4 (10). Es importante siempre preguntar por lo menos 3 generaciones anteriores

ya que muchas canalopatías o cardiomiopatías son de herencia autosómica recesiva, dominante o asociada al X, y solamente se pueden dilucidar con un interrogatorio completo (11). Otros antecedentes importantes son la presencia de trastornos de la conducción como el Wolf-Parkinson-White, enfermedades infiltrativas como la sarcoidosis, amiloidosis y hemocromatosis que generan trastornos de la conducción auriculoventricular e intraventricular, y por consecuencia bradiarritmias y palpitations. La presencia de Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se asocia a la presencia taquicardia atrial multifocal, sin ser despreciable la presencia de fibrilación auricular y arritmias ventriculares en este grupo de pacientes (8).

- Es relevante también tener en la cuenta las comorbilidades como los trastornos del espectro de la ansiedad y la depresión, que son frecuentes tanto en la población general como en aquellos pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca. Los trastornos psiquiátricos pueden desencadenar por sí mismos taquicardia sinusal o distorsionar la percepción de los latidos cardíacos, pero también pueden conducir a un mayor estado de alerta sobre el paciente y sus sensaciones, y por lo tanto aumentar la probabilidad de percibir palpitations de origen cardíaco o arritmogénico. A su vez, el constante estímulo adrenérgico puede favorecer la aparición de taquiarritmias supraventriculares. Se ha evidenciado que hasta el 31 % de los casos de palpitations se atribuyen a una causa psiquiátrica, sin embargo, también se ha documentado que hasta en dos tercios de estos pacientes se termina diagnosticando una arritmia cardíaca que la mayoría de las veces se maneja con ablación con catéter. Se sabe que la prevalencia de trastornos de ansiedad y depresión en pacientes con falla cardíaca puede ser tan alta como del 13 y 19 % respectivamente, por lo que queda claro que los síntomas psiquiátricos pueden favorecer o coexistir con otras causas de las palpitations y no deben ser subestimados (12).

## Clasificación

Según la *European Heart Rhythm Association* (EHRA) se propone clasificar los tipos de palpitations en 4 grupos (1):

- **Extrasistólicas:** Se refiere a latidos ectópicos que generalmente producen una sensación de un latido que se omite o se salta de manera súbita, con periodos alternados



a la sensación de ritmo cardiaco normal. Particularmente cuando son de origen ventricular, el latido post extrasistólico produce una contracción vigorosa que golpea contra el tórax y que es referida por el paciente.

- **Taquicárdicas:** Son de instauración y cese súbito, descritas por el paciente como una sensación de aleteo en el tórax, se acompañan de un aumento claro en la frecuencia cardiaca y pueden ser irregulares o regulares según el tipo de taquicardia. En la taquicardia sinusal su instauración y cese suele ser más paulatino. Se pueden acompañar de otros síntomas cardiovasculares como síncope, disnea, debilidad y dolor torácico.

- **Relacionadas con ansiedad:** En este tipo de palpitaciones la instauración es gradual, la frecuencia cardiaca nunca está por encima de lo posible para la edad, usualmente están precedidas de otros síntomas como parestesias faciales, hiperventilación, dolor torácico atípico, agitación, globo faríngeo, entre otros. Sin embargo, se debe descartar siempre que los síntomas sean derivados de una arritmia cardiaca como se hizo hincapié previamente.

- **De pulsación:** Se perciben como latidos intensos y regulares y no son particularmente de frecuencias elevadas, aunque tienden a ser persistentes. Usualmente se relacionan con enfermedad cardiaca estructural subyacente como regurgitación aórtica, cardiomiopatía hipertrófica o con estados de alto débito cardiaco como lo son las infecciones, la hipovolemia, el embarazo, el cor anémico, el Beri Beri por deficiencia de tiamina, la enfermedad de Paget, tirotoxicosis de cualquier etiología, entre otros.

## Etiología

Con claridad sobre la clasificación de las etiologías como se muestra en la **Tabla 1**, se significa la utilidad y aplicabilidad de los aspectos anteriormente mencionados a la hora de buscar la causa de las palpitaciones.

### Palpitaciones debido a causas arrítmicas:

Extrasístoles supraventriculares y ventriculares.  
Taquicardias supraventriculares y ventriculares.  
Bradicardia sinusal grave, pausa sinusal.  
Bloqueo AV avanzado.  
Disfunción de marcapasos o cardiodesfibrilador implantable.

### Palpitaciones debido a enfermedad cardiaca estructural:

Insuficiencia mitral grave, prolapso de válvula mitral.  
Insuficiencia aórtica grave.  
Mixoma atrial.  
Válvulas protésicas mecánicas.  
Cardiomegalia de cualquier causa.  
Cardiopatías con cortocircuitos significativos.

### Palpitaciones de origen psiquiátrico:

Trastorno de síntomas asociados.  
Trastorno depresivo.  
Trastorno de ansiedad generalizada.  
Trastorno de pánico.

### Palpitaciones debido a causas sistémicas:

Anemia.  
Hipertiroidismo.  
Embarazo.  
Fístula arteriovenosa.  
Hipovolemia.  
Ortostatismo.  
Síndrome de taquicardia postural ortostática.  
Beri Beri.  
Causas de los *spells* (más adelante).

### Palpitaciones inducidas por medicamentos o sustancias ilícitas:

Anticolinérgicos.  
Nitroglicerina, nitroprusiato.  
Suspensión abrupta de beta bloqueadores.  
Alcohol, cafeína, heroína, anfetaminas, marihuana.

**Tabla 1.** Etiología de las palpitaciones.

**Nota:** Adaptado de (2).



## Examen físico

Tiene poco rendimiento para encontrar el origen de las palpitations por la naturaleza intermitente de las mismas, pero puede dar pistas importantes en especial cuando la etiología es sistémica. Un paciente delgado, taquicárdico, diaforético, caliente, tembloroso, con exoftalmos o bocio, orienta hacia un hipertiroidismo; palidez en mucosas y esplenomegalia se encuentran en las anemias; alteraciones en la auscultación pulmonar y desaturación con la oximetría de pulso debe hacer pensar en una taquicardia atrial multifocal o flutter atrial inducidos por una enfermedad pulmonar o en el contexto de una embolia pulmonar. Si el paciente tiene palpitations con los cambios de posición será mandatorio realizar una prueba de ortostatismo. Un pulso irregular sugiere fibrilación auricular o contracciones ventriculares prematuras y un valor predictivo positivo del 91 % para encontrar una arritmia significativa en un monitoreo electrocardiográfico de 24 horas. El punto de máximo impulso desplazado hacia la izquierda sugiere una cardiomiopatía estructural. Encontrar un soplo obliga a descartar una valvulopatía, pues están relacionadas con palpitations el prolapso de la válvula mitral asociado a un soplo telesistólico o la insuficiencia aórtica con un soplo *diastólico en decrescendo* (2).

## Ayudas diagnósticas

Dentro de las ayudas diagnósticas que se disponen en el enfoque del paciente con palpitations, hay algunos paraclínicos que se deberán pedir según la sospecha clínica, donde se resaltan enfermedades como la anemia, los trastornos electrolíticos y la tirotoxicosis, por lo que, si el cuadro lo sugiere y no de forma rutinaria, será adecuado solicitar un hemograma, ionograma y TSH respectivamente. Paraclínicos más específicos serán explicados cuando se hable de los *spells*. En el contexto de sospecha de enfermedad arritmica, las herramientas de monitoreo cardiaco serán las que ayuden a encontrar el diagnóstico. Podemos dividir los dispositivos de monitoreo en externos e implantables. En los dispositivos externos se tienen el electrocardiograma convencional de 12 derivaciones, el Holter, la telemetría hospitalaria o ambulatoria y los monitores de eventos externos. Entre las herramientas implantables están el monitor de eventos implantable, los marcapasos y cardiodesfibriladores implantables.

La prueba diagnóstica más importante en el enfoque del paciente con palpitations es el electrocardiograma de 12

derivaciones, ya que es el estándar de referencia a la hora de determinar si las causas de las palpitations son de origen arritmogénico o no, cuando se toma mientras el paciente está experimentando las palpitations. También nos puede proveer información adicional, incluso cuando el paciente no experimenta las palpitations, ya que puede evidenciar signos de cardiopatías arritmogénicas o estructurales relevantes, como resume la **Tabla 2**. Sin embargo, la mayoría de los pacientes cuando consultan ya no presentan los síntomas, y por lo tanto, en la mayoría de los casos el ECG será normal, así el paciente presente una etiología cardiaca.

Hallazgo electrocardiográfico	Enfermedad sugerida
QT corregido mayor a 460 milisegundos	Síndrome de QT largo
QT corregido menor a 320 milisegundos	Síndrome de QT corto
Morfología de bloqueo de rama derecha, elevación del segmento ST de V1 a V3 (morfología de aleta de tiburón o en silla de montar)	Síndrome de Brugada
Ondas epsilon o inversión de la onda T con QRS mayor a 110 milisegundos de V1 a V3, ectopias ventriculares con morfología de bloqueo de rama izquierda y eje desviado a la derecha	Displasia arritmogénica del ventrículo derecho
Ondas Q, alto voltaje, trastornos del ST	Cardiomiopatía hipertrófica
PR corto, onda delta	Síndrome de Wolf-Parkinson-White

**Tabla 2.** Hallazgos electrocardiográficos y su correlación clínica.

**Nota:** Tomado de (1).

### • ¿A quiénes solicitar un monitoreo electrocardiográfico ambulatorio?

La *International Society of Holter and Noninvasive Electrocardiology* y la *Heart Rhythm Society* en su consenso del 2017 (ISHNE-HRS 2017) plantea las indicaciones de cuándo se debe ordenar monitoreo electrocardiográfico ambulatorio (incluidos los dispositivos tanto externos como implantables) en contexto de palpitaciones. En este consenso se establecen las siguientes indicaciones:

- Cuando la historia clínica, el examen físico y el electrocardiograma sugieren la posibilidad de arritmias.
- En el contexto de enfermedad cardíaca estructural, historia familiar de muerte súbita o en presencia de una canalopatía con riesgo conocido de arritmia.
- Cuando el paciente requiere tener la seguridad y una explicación específica del origen de sus síntomas.
- Cuando los síntomas requieren manejo y tratamiento específico (antiarrítmicos, ablación entre otros).
- Cuando después de un interrogatorio y examen físico completo no hay una explicación del síntoma y son de carácter recurrente (13).

Como se mencionó, el dispositivo particular a seleccionar en este contexto depende de cada caso puntual. Se tratará entonces de la situación clínica en donde está indicado cada dispositivo y se resaltarán sus ventajas y desventajas:

• **Test de Holter:** El Holter es una herramienta ampliamente disponible en el medio y está incluida en el Plan de Beneficios de Salud (PBS), sin embargo, si bien fue diseñado pensando en la evaluación de paciente con palpitaciones, este estudio quizás no es el mejor, dado que su rendimiento dependerá principalmente de la frecuencia del síntoma y la probabilidad preprueba. Esta herramienta puede establecer la relación entre los síntomas del paciente y la presencia de trastornos causales del ritmo o la conducción siempre y cuando el paciente sea juicioso en el reporte del diario de síntomas, sin embargo, en aquellos que no experimentan síntomas al momento de hacer la prueba se pueden encontrar arritmias que no necesariamente se asocian a las palpitaciones. Se ha evidenciado que tiene una especificidad aceptable a la hora de clasificar entre palpitaciones asociadas a arritmias, sin embargo, su sensibilidad es mala con un valor alrededor de un 35 %, por lo que se dispone de otros dispositivos para dicho fin (2). Al tener claras las indicaciones para solicitar un

monitoreo electrocardiográfico ambulatorio, el Holter tiene mejor desempeño diagnóstico cuando el paciente experimenta palpitaciones diarias o casi diarias, por lo que no es adecuado cuando las palpitaciones son infrecuentes o esporádicas. Tiene algunas ventajas, como la posibilidad de detectar arritmias asintomáticas que impliquen una intervención (fibrilación auricular, por ejemplo), la familiaridad que tienen los clínicos con el estudio y la disponibilidad, sin embargo, no quiere decir que sea más costo efectivo. Algunas desventajas incluyen la poca adherencia de los pacientes a registrar en el diario cuando tienen el síntoma para poder realizar la correlación clínico-electrocardiográfica, los electrodos se pueden desconectar fácilmente, se pueden generar artefactos por la mala adherencia de los electrodos a la piel, no provee información en tiempo real, el monitoreo se restringe a 24-48 horas y además limita las actividades rutinarias del paciente que incluso pueden ser desencadenante de los síntomas como la actividad física, por ejemplo (1).

• **Monitor de eventos:** Estos dispositivos están principalmente indicados cuando los síntomas se presentan de una manera poco frecuente (semanal o mensual). El monitoreo inicia inmediatamente el paciente se adhiere el dispositivo a la piel de la región precordial e inicia la grabación cuando percibe los síntomas, y su duración está previamente programada en el equipo (segundos a minutos). Tiene la desventaja de que, si la duración de las palpitaciones es muy corta o colapsa al paciente, es posible que no se registre la arritmia durante los síntomas ya que el paciente no alcanzará a adherirse el dispositivo. Sin embargo, tiene un mejor rendimiento que el Holter alcanzando sensibilidades hasta del 50-60 % y en términos generales es el dispositivo con mejor costo efectividad (2).

• **Monitor de circuito o asa (externo e implantable)**

– **Monitoreo telemétrico ambulatorio:** En este caso el dispositivo está monitorizando continuamente el ritmo cardíaco, solo que no está almacenando la información del trazado. Una vez el paciente percibe el síntoma, debe iniciar la grabación, con la diferencia del anterior que permanece adherido al paciente por unos electrodos, además almacena segundos a minutos antes y después del inicio de la grabación, y también se puede configurar para que se active automáticamente si detecta algún ritmo anómalo, lo que aumenta su rendimiento diagnóstico. Cuando es externo, la vida útil del dispositivo puede durar hasta 1 mes, mientras que si el dispositivo es implantable puede utilizarse hasta 3 años, por lo que será ideal en los pacientes con síntomas muy esporádicos o cortos, por lo que es el dispositivo de

monitorización cardíaca ambulatoria con mayor sensibilidad, pero con la desventaja de ser mucho más costoso y con el riesgo de complicaciones locales en el sitio de inserción. Cuando al dispositivo de asa se le agrega un receptor portátil y envía grabaciones electrocardiográficas a través de un celular a un sitio web o a operaciones centrales, se le denomina monitoreo cardíaco telemétrico ambulatorio, y tiene la ventaja de que se puede monitorizar el ritmo cardíaco del paciente en tiempo real en cualquier momento (1).

- **Marcapasos y Cardiodesfibrilador implantable:** No están indicados en los pacientes con palpitaciones, pero si el paciente ya tiene estos dispositivos implantados y presenta palpitaciones, se puede leer la memoria del dispositivo y buscar arritmias que puedan explicar los síntomas del paciente (1).

### • ¿Cuándo está indicado el estudio Electrofisiológico?

El estudio electrofisiológico está indicado si con las herramientas previamente mencionadas no se llega a un diagnóstico, y hay datos que sugieren una enfermedad importante (palpitaciones muy frecuentes que afectan la calidad de vida, examen físico con pulso irregular, ECG anormal, enfermedad cardíaca estructural en ecocardiograma, entre otros). También puede ser el estudio inicial por encima del monitoreo electrocardiográfico ambulatorio si el paciente presenta de base una enfermedad cardíaca significativa o si las palpitaciones preceden el síncope (1).

### • ¿Cuándo hacer estudios con el paciente hospitalizado?

La mayoría de los pacientes con palpitaciones se encuentran en un contexto ambulatorio. Los estudios con monitorización cardíaca intrahospitalaria pueden ser considerados en pacientes con alta sospecha o confirmación de enfermedad

cardíaca eléctrica (síndrome de Brugada) o estructural (prolapso de válvula mitral), enfermedad sistémica grave (tormenta tiroidea), necesidad de estudio electrofisiológico o evidencia de alguna arritmia con requerimiento de terapia invasiva (bloqueo AV completo, taquicardia ventricular) (1).

### • ¿Cuándo solicitar una ecocardiografía?

Este estudio se debe solicitar cuando el cuadro clínico, el examen físico y el ECG sugieren enfermedad cardíaca estructural; aquí caben el grupo de las cardiomiopatías, sospecha de cardiopatías congénitas con presentación en el adulto, sospecha de valvulopatía, evidencia de enfermedad cardíaca isquémica, hipertrofia ventricular izquierda, entre otros (2).

### • Otros estudios complementarios

Las pruebas de estrés miocárdico, bien sea fisiológico o farmacológico (prueba de esfuerzo en banda, ecocardiografía con ejercicio, ecocardiografía de estrés farmacológico, perfusión miocárdica, entre otros) están indicadas en el contexto clínico de sospecha de enfermedad coronaria (cuando hay dolor torácico concomitante), y en pacientes en donde las palpitaciones aparezcan claramente relacionadas con el ejercicio (2). Los criterios para elegir cuál seleccionar dependerá de las características particulares de cada paciente, tema que se sale del alcance de esta revisión.

### • Valor diagnóstico de las pruebas

Como se ha mencionado, el rendimiento diagnóstico de las pruebas de monitoreo ambulatorio depende de la situación clínica puntual de cada paciente, en general, la literatura es consistente en cuanto a que un mayor tiempo de monitoreo, mayor es la sensibilidad del estudio (8). En la **Tabla 3** se muestra el rendimiento de cada uno de los estudios.

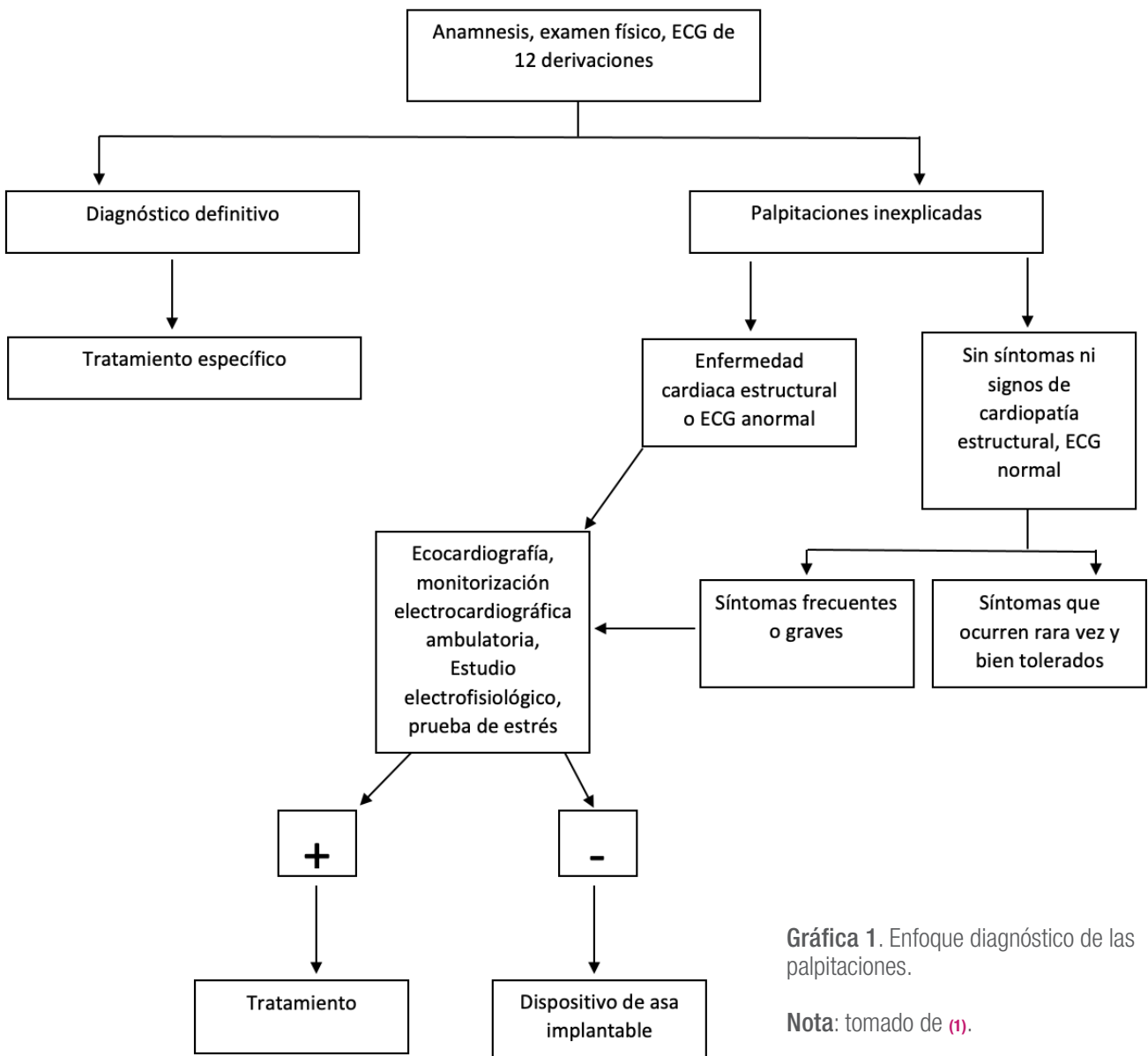
Duración de la grabación	Dispositivo	Rendimiento
24-48 horas	Holter	24-48 horas
60 segundos	Monitor de eventos	50-60 %
3-7 días	Dispositivo de asa externo – telemetría cardíaca ambulatoria	50-70 %
1-4 semanas	Dispositivo de asa externo – telemetría cardíaca ambulatoria	70-85 %
36 meses	Dispositivo de asa implantable	80-90 %

**Tabla 3.** Rendimiento diagnóstico de los dispositivos de monitorización electrocardiográfica.

**Nota:** Tomado de (8).

## Enfoque

El enfoque de las palpitaciones dependerá entonces de todos los elementos ya mencionados, en donde el juicio clínico dictamina el camino a seguir. El punto fundamental es identificar qué pacientes requerirán ahondar en estudios avanzados, especialmente de monitorización electrocardiográfica ambulatoria, según la sospecha de enfermedad cardíaca significativa o de la intensidad de los síntomas, como propone el algoritmo de la EHRA descrito en la **Gráfica 1**.



**Gráfica 1.** Enfoque diagnóstico de las palpitaciones.

**Nota:** tomado de (1).

## Enfoque de los *Spells*

Es difícil describir en español un término que tal vez se menciona poco en la literatura médica, pero que significa “eventos recurrentes, estereotipados, de corta duración y autolimitados” (14), llamados *spells*, y donde la aparición de síntomas como rubor (*flushing*), calor, diarrea, disnea, hipo o hipertensión y las palpitaciones hacen pensar que el paciente tenga un grupo de patologías que distan de las arritmias que se mencionaron previamente; y aunque poco comunes, es importante mencionar por su pronóstico. Inicialmente, si el paciente presenta factores de riesgo y síntomas para sospechar enfermedades comunes, como anemia o trastornos electrolíticos que favorezcan la aparición de palpitaciones, será prudente comenzar el abordaje con un hemograma e ionograma respectivamente.

- **Feocromocitoma:** Tumor que produce catecolaminas y que genera episodios de 10 a 60 minutos de duración en promedio de cefalea, diaforesis, hipertensión y palpitaciones. Puede haber palidez en el 40 % de los casos y rubor en el 20 % (14). Estos tumores serán más frecuentes en enfermedades como Neurofibromatosis tipo 1, Von-Hippel-Lindau o Neoplasia endocrina múltiple tipo 2. El diagnóstico se puede hacer con metanefrinas en plasma (sensibilidad del 99 %, especificidad 89 %) o en orina (sensibilidad del 97 %, especificidad 69 %) (15).

- **Tirotoxicosis:** Los efectos del aumento de hormonas tiroideas en sangre bien sea por hipertiroidismo (enfermedad de Graves, bocio multinodular tóxico o adenoma tóxico) o por aumento de liberación de la hormona (tiroiditis) se podrán presentar con sensación de ansiedad, intolerancia al calor, pérdida de peso y diarrea. También puede aumentar el riesgo de taquiarritmias, principalmente de fibrilación auricular, y por lo tanto generar palpitaciones (14).

- **Porfiria intermitente aguda (PIA):** El defecto en la síntesis del grupo heme puede llevar a la aparición de porfirias, que en el caso de la PIA particularmente, genera ataques agudos de dolor abdominal, polineuropatía, disautonomía, hiponatremia, orina rojiza y cambios neuropsiquiátricos. El diagnóstico estará dado con los niveles aumentados de porfobilinógeno (PBG) y ácido delta aminolevulínico (ALA) (14).

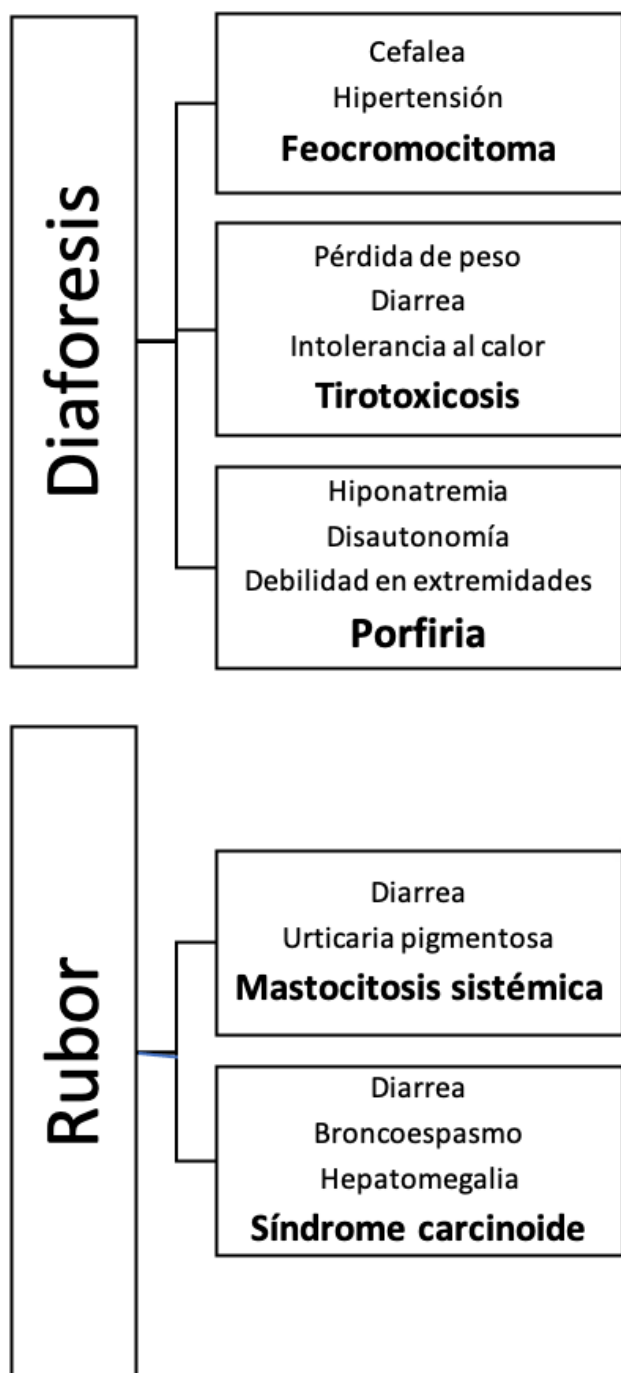
- **Mastocitosis sistémica:** Enfermedad poco común que genera proliferación anormal de los mastocitos, y por ende las manifestaciones serán secundarias a la degranulación de los mismos, con síntomas similares a una anafilaxia consistentes en episodios recurrentes de 15 a 30 minutos de duración que se acompañan de diarrea, dolor abdominal, dolores músculo esqueléticos, o síncope. Serán desencadenados por estímulos como el calor, ejercicio, actividad sexual, uso de aspirina y opioides. En el 90 % de los casos estará comprometida la piel con urticaria pigmentosa (máculas y pápulas marrón con habones que aparecen con el frote de la piel) y dermografismo (**Gráfica 2**). El diagnóstico será con biopsia de piel que evidencie la infiltración tisular de mastocitos, o con citometría de flujo de médula ósea (14).



**Gráfico 2.** Urticaria pigmentosa. El círculo rojo evidencia el signo de Darier. Las flechas negras señalan máculas y pápulas marrones.

**Nota:** tomado de (16), Archivos Argentinos de Pediatría.

- **Síndrome carcinoide:** La liberación de factores humorales por parte de tumores neuroendocrinos, principalmente del tracto gastrointestinal, pueden generar una constelación de síntomas de duración de minutos a horas de forma recurrente consistente en rubor, diarrea, o broncoespasmo; que con el tiempo se vuelven más frecuentes, intensos y largos, todo esto conocido como síndrome carcinoide. Estos síntomas se pueden desencadenar por el consumo de alcohol, queso azul, chocolate o el ejercicio. El rubor puede llegar a ser el síntoma más predominante, compromete principalmente la mitad superior del tronco, y puede variar de rubor a coloración cianótica de la piel, concomitante con hipotensión y angioedema (14).



## Conclusiones

- Las palpitaciones son un síntoma frecuente en la consulta ambulatoria de atención primaria.
- La mayoría de las causas serán cardíacas, aunque puede hacer parte de una constelación de manifestaciones como los *spells* que orientan hacia una enfermedad sistémica.
- Los trastornos psiquiátricos pueden explicar las palpitaciones, pero también pueden favorecer o perpetuar una causa arrítmica subyacente y no se deben subestimar.
- Todo paciente con palpitaciones debe tener una anamnesis completa, examen físico y ECG de 12 derivaciones.
- En los pacientes con síntomas o signos de enfermedad cardíaca o aquellos que no tengan sospecha de cardiopatía, pero con síntomas graves y frecuentes, deben ser estudiados con monitorización cardíaca ambulatoria.
- El dispositivo de monitorización cardíaca ambulatoria a elegir dependerá de la frecuencia de las palpitaciones, la duración y la disponibilidad.

Gráfica 3. Diagnóstico diferencial de los spells.

Nota: tomado y Adaptado de (14).



## Bibliografía

1. Raviele A, Giada F, Bergfeldt L, Blanc J, Blomstrom-Lundqvist C, Mont L, et al. Management of patients with palpitations: a position paper from European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2011; 13, 920-934.
2. Giada F, Raviele A. Clinical Approach to Patients with Palpitations. *Card Electrophysiol Clin*. 2010; 10, 387-396.
3. Weber B, Kapoor W. Evaluation and outcomes of patients with palpitations. *The American Journal of Medicine*. 1996; 100(2), 138-148.
4. Barsky A. The Clinical Course of Palpitations in Medical Outpatients. *Archives of Internal Medicine*. 1995; 155 (16), 1782.
5. Thavendiranathan, P. Does This Patient With Palpitations Have a Cardiac Arrhythmia? *JAMA*. 2009; 302(19), 2135.
6. Albassam O, Redelmeier R, Shadowitz S, Husain A, Simel D, Etchells E. Did This Patient Have Cardiac Syncope? *JAMA*. 2019; 321(24), 2448.
7. Leitch J, Klein G, Yee R, Leather R, Kim Y. Syncope associated with supraventricular tachycardia. An expression of tachycardia rate or vasomotor response? *Circulation*. 2009; 85(3), 1064-1071.
8. Abbott A. Diagnostic approach to palpitations. *Am Fam Physician*. 2005; 15, 71(4), 743-50.
9. Tse G, Gong M, Meng L, Wong C, Bazoukis G, Chan M. Predictive Value of Tpeak – Tend Indices for Adverse Outcomes in Acquired QT Prolongation: A Meta-Analysis. *Frontiers in Physiology*. 2018; 9.
10. Jouven X, Desnos M, Guerot C, Ducimetiere P. Predicting Sudden Death in the Population: The Paris Prospective Study I. *Circulation*. 1999; (15), 1978-1983.
11. Tan B, Judge D. A Clinical Approach to a Family History of Sudden Death. *Circulation: Cardiovascular Genetics*. 2012; 5(6), 697-705.
12. Celano C, Villegas A, Albanese A, Gaggin H, Huffman J. Depression and Anxiety in Heart Failure. *Harvard Review of Psychiatry*. 2018; 26(4), 175-184.
13. Steinberg, J, Varma N, Cygankiewicz I, Aziz P, Balsam P, Baranchuk A, et al. 2017 ISHNE-HRS expert consensus statement on ambulatory ECG and external cardiac monitoring/telemetry. *Heart Rhythm*. 2017; 14(7), e55-e96.
14. Van Loon I, Lamberts J, Valk G, Muller A. The evaluation of spells. *The Netherlands Journal of Medicina*. 2011; 69, 309-316.
15. Lenders JW, Pacak K, Walther MM. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA*. 2002; 287:1427-34.
16. Moll-Manzura C, Araos-Baeriswylb, Downeyc C, Dossi M. Urticaria pigmentosa: aspectos clínicos y terapéuticos para el pediatra. *Arch Argent Pediatr*. 2016; 114(4), 378-384.



# Capítulo 6

---

**Ángela María López Arbeláez**

Residente de Medicina Interna,  
Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

**Samir Alexander Pantoja Meneses**

Residente de Medicina interna,  
Facultad de Medicina Universidad de Antioquia

**Yamile Calle López**

Neuróloga Universidad de Antioquia,  
Fellow en Epilepsia de Cleveland Clinic



## Viñeta clínica

**Caso número 1:** mujer de 34 años, ingresó hace 38 días por SDRA (Síndrome de dificultad respiratoria aguda del adulto) grave debido a infección por SARS-CoV-2, que requirió ventilación mecánica invasiva prolongada. Actualmente en hospitalización en sala general, a la espera de oxígeno suplementario domiciliario por cánula nasal, debido a secuelas de fibrosis pulmonar. Se retira el oxígeno porque quiere ir al baño. En el camino de vuelta a su cama presenta pérdida del tono postural y de la conciencia, supravversión de la mirada, postura tónica en flexión de extremidades superiores y en extensión de las inferiores, duración menor a 1 minuto, asociado a incontinencia urinaria y fecal; luego del evento confusa y agitada por varios minutos. Al examinarla tiene mordedura lateral de la lengua.

**Caso número 2:** hombre de 47 años, antecedente de esquizofrenia y farmacodependencia, en condición de habitante de calle, es hospitalizado por pielonefritis aguda izquierda con manejo antibiótico, con buena evolución, sin detectarse otras alteraciones metabólicas ni infecciosas, Elisa VIH negativo. Durante la estancia es intervenido por psiquiatría para prevenir el estado de abstinencia. El día que iba a ser dado de alta presenta episodio de desconexión con el medio, mirada fija, movimientos masticatorios continuos y se frota la ropa con las manos, después de lo cual se torna muy agresivo con necesidad de sedación parenteral.

## Introducción

Las crisis comiciales son comunes. Estudios poblacionales de 1980 y 1990 estiman que hay un riesgo durante toda la vida de un 8 a 10 % de sufrir al menos una crisis comicial. Tales crisis pueden ser provocadas o no provocadas, como una ocurrencia aislada o una manifestación de un umbral de crisis crónicamente disminuido. Solo alrededor del 2 a 3 % de la población desarrollará epilepsia. Lo que quiere decir que 2 a 3 veces más pacientes experimentarían una única crisis o un evento similar a una crisis que los que tienen epilepsia.

El enfoque se basa en identificar una causa subyacente, evaluar de manera precisa el riesgo de recurrencia y establecer qué pacientes con una primera crisis tienen en realidad epilepsia y quiénes no (Ver **Gráfico 1**).

## ¿Cuál es la definición de crisis comicial y de epilepsia?

Una crisis comicial es una manifestación clínica de una actividad eléctrica hipersincrónica y paroxística anormal a nivel de la corteza cerebral. La manifestación clínica depende del sitio anatómico en donde se presenta la actividad, la cual tiene una gran variedad de presentaciones, desde una experiencia fugaz como un déjà vu hasta una crisis tónico-clónica de varios minutos.

La Liga internacional contra la Epilepsia (ILAE, por sus siglas en inglés) estableció en 2014 una nueva definición de epilepsia: 2 o más crisis no provocadas que ocurren más de 24 horas aparte o una crisis no provocada que tiene una probabilidad de recurrencia similar al riesgo de 2 crisis no provocadas (al menos 60 % en los próximos 10 años). Como podemos ver, según esta definición, también podemos hacer diagnóstico de epilepsia con una única crisis.

## ¿Qué elementos de la historia clínica y examen físico debemos tener en cuenta en un paciente con una primera crisis comicial?

La historia del paciente y el relato de los testigos es la herramienta más importante. El relato de un testigo confiable es esencial para definir la semiología del evento, pues el paciente tal vez no pueda proporcionar la información debido a la alteración de la conciencia durante el evento. Con la proliferación de los celulares con cámara, se ha incrementado el número de pacientes que llegan a la clínica con videos de sus eventos, lo cual puede mejorar la certeza diagnóstica. La historia y el examen físico pueden arrojar un diagnóstico en aproximadamente 85 % de los casos de sospecha de crisis comicial.

Los aspectos para tener en cuenta son:

- Antecedente de eventos previos que representen síntomas de crisis: mirada fija, sacudidas mioclónicas en el momento de despertarse o eventos estereotipados. Hay estudios que indican que casi la mitad de los pacientes que consultan con una supuesta “primera crisis”, ya han tenido eventos previos sutiles que fueron pasados por alto y de

éstos la mitad han tenido más de 5 eventos. En este caso, ya se cumpliría el criterio para diagnóstico de epilepsia o incluso un síndrome epiléptico específico.

- Experiencia del paciente, recuerdo y conciencia del evento.
- ¿Si fue una crisis comicial? Diagnósticos diferenciales con otros desórdenes neurológicos paroxísticos: síncope, crisis no epilépticas psicógenas (CNEP), ataque isquémico transitorio, auras migrañosas, trastornos paroxísticos del movimiento, trastornos del sueño, hipertensión intracraneal, ataques de pánico, entre otros (Ver **Tabla 1**).
- Descripción de la crisis: con o sin pérdida de la conciencia (focal, generalizada o focal que se generaliza, presencia de aura), si hubo rigidez del cuerpo y sacudidas de las extremidades, orden en que ocurrieron y su duración (Ver **Tabla 3**).
- Síntomas posictales: son casi universales después de una crisis. Somnolencia transitoria, fatiga y dolor en músculos de las extremidades (crisis tónico-clónica generalizada CTCG); confusión, desorientación y amnesia anterógrada (CTCG y crisis del lóbulo temporal), hemiparesia posictal; afasia posictal (foco epileptogénico en hemisferio dominante del lenguaje). Otros: falta de concentración y disminución de las habilidades verbales e interactivas.
- Mordeduras laterales de la lengua, que se ven en aproximadamente el 22 % de pacientes con crisis epilépticas, pero no en pacientes con CNEP. Signo no sensible, pero altamente específico (100 %) para diferenciar CPNE de crisis comicial.
- Patrones característicos de autolesión: excoriaciones faciales o en cuero cabelludo, fractura por compresión vertebral o de huesos largos (no explicada) o luxación posterior del hombro. También se pueden ver contusiones, heridas, concusión cerebral y lesiones térmicas. Aparte del valor diagnóstico, es importante identificar dichas lesiones que requieren tratamiento.
- Incontinencia urinaria: asociado con crisis tónico-clónicas generalizadas, pero también se puede ver en síncope y CNEP, por lo que no es sensible ni específico.
- Fiebre: crisis sintomática aguda, por ejemplo, debido a encefalitis.

- Hipertensión: crisis sintomática aguda como encefalopatía hipertensiva o PRES (síndrome de encefalopatía posterior reversible, de su sigla en inglés).
- Papiledema: crisis sintomática aguda, por ejemplo, meningoencefalitis o trombosis venosa cerebral.
- Rigidez de nuca: sospechar neuroinfección.
- Asterixis: desorden sistémico subyacente, principalmente causas metabólicas (renales o hepáticas).
- Déficit neurológico focal (motor, sensorial, visual) transitorio o permanente: lesión cerebral estructural que predispone a crisis.
- Signos de hepatopatía: crisis en el contexto de encefalopatía hepática, o posible alcoholismo crónico con crisis por intoxicación o abstinencia.
- Examen de la piel: síndromes neurocutáneos asociados a epilepsia como neurofibromatosis, esclerosis tuberosa, síndrome de Sturge – Weber, telangiectasia hemorrágica hereditaria, hipomelanosis de Ito.

<p><b>Síncope</b></p>	<p>Puede haber síntomas prodrómicos: visión borrosa, diaforesis, mareo, disnea, palpitaciones, palidez y flacidez.</p> <p><b>*Síncope vasovagal:</b> presencia de mareo con diaforesis asociado a tiempo prolongado de pie o sentado, previo a la pérdida de la conciencia. Se recomienda realizar la escala de Sheldon (15) para diferenciar (Ver <b>Tabla 2</b>).</p> <p><b>*Síncope convulsivo:</b> presencia de movimientos, más frecuente de tipo mioclónico, pero en un 10 % se pueden presentar movimientos tónicos. Corta duración, menores de 30 segundos. Favorecen el diagnóstico de crisis comicial sobre el de síncope: mordedura lateral de la lengua, déjà vu previo a la crisis, versión de la cabeza o desviación lateral de la mirada, duración prolongada de la inconsciencia, postura distónica, estado posictal de más de 5 minutos.</p>
<p><b>Crisis no epilépticas psicógenas (CNEP)</b></p>	<p>Episodios de alteración del movimiento, emociones, sensaciones o la experiencia que pueden emular una crisis comicial, pero que se origina de una causa psicógena.</p> <p>Orientan a este tipo de crisis: movimientos asincrónicos, ojos cerrados durante el episodio, sonidos de distinta variedad durante el episodio, movimientos pélvicos, resistencia a medicamentos anticomiciales, frecuencia de crisis muy alta, tendencia a presentarse durante la valoración médica, coexistencia con enfermedad psiquiátrica, dolor crónico o fibromialgia.</p> <p>Tener en cuenta que hasta el 5 a 40 % de los pacientes con crisis psicógenas no epilépticas tienen diagnóstico concomitante de epilepsia, con crisis epilépticas verdaderas.</p>
<p><b>Ataque isquémico transitorio (AIT)</b></p>	<p>La hipoperfusión cerebral transitoria de la circulación cerebral posterior puede simular una crisis epiléptica, pues uno de los síntomas frecuentes es la alteración del estado de conciencia que en algunos casos puede parecerse a una crisis comicial.</p> <p>Se diferencian en: *Duración del evento, relativamente corta en la crisis comicial (&lt;2 minutos) y más larga para los ataques isquémicos transitorios (&gt;2 minutos); *Factores de riesgo cardiovascular más frecuentes en pacientes con AIT.</p>

**Tabla 1.** Diagnósticos diferenciales de crisis comiciales

**Fuente:** Elaboración propia. Referencia: Seizure 2017;49:54–63.

Pregunta	Puntaje Respuesta: Sí
¿A veces se despierta con la lengua cortada después de sus ataques?	2
¿A veces tiene una sensación de déjà vu o jamais vu antes de sus ataques?	1
¿A veces el estrés emocional se asocia con la pérdida de la conciencia?	1
¿Alguien ha notado que su cabeza gira durante un ataque?	1
¿Alguien ha notado alguna vez que usted no responde, tiene una postura inusual o tiene sacudidas de las extremidades durante sus ataques o que usted no tiene memoria de sus ataques posteriormente? <i>Califica si cualquier respuesta es positiva</i>	1
¿Alguien ha notado alguna vez que usted está confundido después de un ataque?	1
¿Alguna vez ha tenido ataques con mareo?	-2

**Tabla 2.** Continúa en la siguiente página.

Pregunta	Puntaje Respuesta: Sí
¿A veces suda antes de sus ataques?	-2
¿Estar sentado o de pie por mucho tiempo se asocia con sus ataques?	-2
Indica crisis comicial si el puntaje es $\geq 1$ , y síncope si el puntaje es $< 1$	

**Tabla 2.** Preguntas de diagnóstico para determinar si la pérdida de la conciencia se debe a crisis o síncope.

**Nota:** Traducido de J Am Coll Cardiol 2002;40(1):147.

Sin pérdida de la conciencia	
<b>Mioclonías</b>	Sacudidas repentinas e irregulares causadas por actividad muscular involuntaria, e involucran el tronco o una o más extremidades. *Mioclonías hípnicas (fisiológicas). *Crisis comicial: epilepsia mioclónica juvenil, lesión cerebral pos hipóxica, encefalopatía, encefalitis, enfermedades neurodegenerativas. *Mioclonías espinales: inducidas por estímulo la mayoría de las veces en pacientes con lesión o enfermedad de la médula espinal.
<b>Aura o crisis subjetiva parcial simple.</b> <b>“Crisis focal sin alteración de la conciencia que involucra fenómenos sensoriales o psíquicos subjetivos únicamente”</b>	Síntomas subjetivos sensoriales o psíquicos al inicio de una crisis o que son la crisis en sí. Duración breve (segundos). Típicamente en crisis focales. Proporciona información de la localización en el cerebro del origen de la crisis. *Lóbulo temporal: sensación epigástrica ascendente u olfativa desagradable, palpitaciones, déjà vu o jamais vu, miedo, euforia o autoscopia. *Lóbulo parietal u occipital: sensaciones somato sensoriales (parestesias, dolor, sensación térmica, disturbios de la imagen corporal) o visuales (amaurosis, alucinaciones, ilusiones). Sabor metálico, tinnitus. *Ínsula: sensación alterada en la cara o garganta. Diferencial: experiencias normales, aura migrañosa (dura varios minutos, otras características de migraña), enfermedad psiquiátrica.
<b>Crisis motora parcial simple.</b> <b>“Crisis focal motora sin alteración de la conciencia”</b>	En una extremidad. Breves (segundos). Clónicas: agitación regular. Tónicas: rigidez o endurecimiento. Distónicas: espasmo. Diferenciar de: soñar despierto, dificultades cognitivas, pérdida auditiva o visual, autismo, dificultades psicológicas, crisis parciales complejas.
Con pérdida de la conciencia	
<b>Ausencias</b>	Interrupción de la conciencia, actividad o aprendizaje. Duración de segundos. Pueden suceder varias veces en el día. Mirada inmóvil, a veces con aleteo de los párpados.

**Tabla 3.** Continúa en la siguiente página.

<p><b>Crisis parcial compleja "crisis focal con alteración de la conciencia"</b></p>	<p>Mirada inmóvil o automatismos (lamerse los labios, frotarse, movimientos pseudo intencionados, vestirse, desvestirse, golpes o vocalizaciones), con algún grado de alteración de la conciencia o la memoria. La comunicación usualmente está alterada. Duración de segundos a minutos. Generalmente evolucionan de un aura.</p>
<p><b>Crisis tónico-clónica</b></p>	<p>Generalizadas desde el inicio o focales con generalización secundaria con aura antes de la pérdida de conciencia. A menudo hay un grito inicial. Pérdida del tono y caída, luego una fase de rigidez tónica, seguido por sacudidas rítmicas regulares en extremidades, tronco y cara, mordedura lateral de la lengua y cianosis. Ojos usualmente abiertos. Duración usual de 1 a 2 minutos. Confusión posictal generalmente mayor a 10 minutos.</p>

**Tabla 3:** Forma de presentación de una crisis comicial.

**Fuente:** elaboración propia. Referencia: BMJ. 2014;348:1–8.

## ¿Qué utilidad tienen las ayudas diagnósticas?

Son necesarios para evaluar un paciente con primera crisis para:

- Evaluar si el paciente probablemente tuvo una crisis sintomática aguda.
- Soportar la sospecha clínica de que el evento fue epiléptico y estimar el riesgo de recurrencia.
- Determinar el tipo de crisis comicial y la elección más apropiada del tratamiento.

**Imagen cerebral:** todo paciente con una primera crisis comicial debe tener una neuroimagen, principalmente si hay historia de factores predisponentes, evidencia de inicio focal o un examen neurológico anormal. Aproximadamente 10 % de los pacientes con una primera crisis comicial tienen anomalías evidenciadas con tomografía computarizada (TC) que se creen clínicamente relevantes. Con un mayor uso de la imagen por resonancia magnética (IRM), la tasa de detección de anomalías que se cree contribuye a la ocurrencia de crisis es cercana al 30 % y es de 53 % en pacientes con crisis de inicio focal. Las imágenes permiten:

- Detectar una lesión estructural subyacente que pueda explicar la crisis, predecir futuras crisis y en algunos casos ayudan a establecer el diagnóstico de epilepsia.
  - \*Congénitas: malformaciones del desarrollo cortical y malformaciones vasculares.
  - \*Adquiridas: neoplasias primarias y secundarias, infartos y lesiones traumáticas, gliosis/encefalomalacia pos ECV o postraumática, esclerosis temporal mesial.
- Descartar diagnósticos diferenciales en el caso de crisis en el contexto de desequilibrios fisiológicos transitorios (hipoglicemia, hipoxia, abstinencia al alcohol, entre otros).
- Diagnosticar condiciones agudas en donde las crisis son el síntoma de presentación: trombosis venosa cerebral, PRES, encefalitis infecciosa y autoinmune.
- Guiar la terapia dirigida en caso de lesiones específicas.
- En algunos casos no hay correlación con la imagen, por ejemplo, en síndromes epilépticos generalizados primarios; y en otros casos, hay hallazgos en las imágenes que plantean un dilema en el escenario de una primera crisis, como cambios isquémicos crónicos de pequeños vasos en la sustancia blanca.

## Enfoque de la primera crisis comicial: visión del internista

Una neuroimagen de emergencia se recomienda cuando se sospecha una lesión cerebral estructural seria: nuevos déficits neurológicos, estado mental alterado persistente, trauma reciente y cefalea prolongada.

La TC es la primera modalidad de imagen debido a su fácil acceso y debería ser considerada para pacientes con primera crisis comicial evaluados en emergencias. También es de elección en ancianos pues es más rápida y menos sensible al movimiento. Puede descartar rápidamente hemorragia o masa intracraneal y detectar focos epileptogénicos de gliosis/encefalomalacia secundario a ECV, trauma e infección. Sin embargo, puede pasar por alto lesiones como gliomas de bajo grado, esclerosis hipocampal, malformaciones cavernomatosas y malformaciones del desarrollo cortical (displasia cortical o heterotopías periventriculares).

Si hay alta sospecha de anomalía focal (por semiología de la crisis o al examen físico) se justifica una imagen de mayor rendimiento diagnóstico para lesiones epileptogénicas, como la IRM. Aun así, muchos hallazgos potenciales pueden pasarse por alto, por lo que se han desarrollado formas de optimizar las técnicas de IRM convencional, para una mayor probabilidad de producir resultados positivos, en IRM con protocolo para epilepsia, interpretada por personal experimentado con acceso a la historia clínica detallada e información del electroencefalograma (EEG).

La IRM con protocolo para epilepsia difiere de la IRM estándar en que incluye cortes delgados de 1 a 3 mm y secuencias de recuperación de la inversión atenuada de fluido (FLAIR, por su sigla en inglés) coronales que ofrecen sensibilidad adicional para detectar lesiones sutiles, particularmente displasia cortical focal y esclerosis hipocampal.

**Electroencefalograma (EEG):** un EEG de rutina es una prueba recomendada en la investigación de una primera crisis no provocada. 29 % de los pacientes con primera crisis comicial tendrán anomalías epileptiformes en su primer EEG. La identificación de anomalías en el EEG (en particular, las epileptiformes) puede predecir recurrencia de crisis después de una primera crisis no provocada. El rendimiento es más alto poco después de la crisis índice (primeras 24 a 48 horas).

Si el EEG estándar inicial es normal, repetirlo puede incrementar el rendimiento, a pesar de que globalmente disminuye en el tiempo por un EEG realizado tiempo después de la crisis. Esta disminución temporal en la probabilidad de

registrar una anomalía puede compensarse con la inclusión de privación de sueño con o sin registro del sueño, o con registros electroencefalográficos prolongados.

La admisión a un hospital para monitorización electroencefalográfica continua de emergencia debe realizarse en pacientes con primera crisis que no retornan a su función neurológica basal dentro de 30 a 60 minutos después de finalizar la crisis, pacientes que tienen un nivel de conciencia que mejora y disminuye, y pacientes con disfunción focal que no es explicada por una lesión estructural; dado que permite reconocer crisis comiciales con signos clínicos sutiles o nulos en pacientes con lesión cerebral y cambios del estado mental, pues menos del 50 % de las crisis subclínicas son detectadas por EEG de rutina de 30 minutos, pero aumenta a más del 90 % con electroencefalografía continua de 24 a 36 horas.

En todos los demás casos, el EEG estándar de 30 minutos no emergente es recomendado, idealmente dentro de 24 a 48 horas de la primera crisis, ya que es útil en determinar el tipo probable de crisis comicial (focal o generalizada) y riesgo de recurrencia.

**Química sanguínea:** para establecer si estamos ante una crisis sintomática aguda; sin embargo, los estudios solo han encontrado que apenas un 4 % de los pacientes con una primera crisis tenían hallazgos de laboratorio relevantes de hiperglicemia o hiponatremia.

**Nivel de prolactina sérica:** puede ayudar a distinguir entre pacientes con crisis que involucran alteración de la conciencia y CNEP, pero solo si el nivel de prolactina es medido 10 a 20 minutos después de un evento sospechoso y se compara con el nivel de prolactina de base medido por lo menos 6 horas previas al evento sospechado. No es útil para distinguir crisis de síncope.

**Punción lumbar:** debe considerarse cuando hay sospecha de meningitis, encefalitis o hemorragia subaracnoidea, esta última si no hay evidencia de esta en la TC y la sospecha es alta, dentro de las primeras 24 horas post cefalea centinela.

## ¿Qué tipo de crisis presenta el paciente?

**Crisis provocadas y crisis sintomáticas agudas:** aquellas que ocurren dentro de los primeros 7 días de un evento, como manifestación de una lesión; es decir, tienen una causa identificada. Las crisis provocadas son el resultado



de trastornos transitorios y reversibles de tipo metabólico, tóxico o medicamentoso, sin cambios estructurales; y las crisis sintomáticas agudas son causadas por un evento agudo que generan alteración estructural cerebral, la cual no necesariamente va a ser una alteración duradera en el tiempo. Las diferentes etiologías son: enfermedad cerebrovascular (isquémica), hemorragia intracerebral, hemorragia subaracnoidea, hematoma subdural, lesión cerebral hipóxica isquémica, trombosis del seno venoso, infección del sistema nervioso central, trauma, eclampsia, PRES, alcohol (intoxicación o abstinencia), abstinencia a benzodiazepinas, exposición a fármacos antipsicóticos, antidepresivos o drogas de abuso, alteraciones en electrolitos (hipocalcemia, hipomagnesemia e hiponatremia); alteraciones de la glucosa (más frecuente la hipoglicemia que la hiperglicemia; crisis generalizadas más que focales).

**Crisis sintomáticas remotas:** la que ocurre más de 1 semana después de una lesión cerebral estructural como un ictus, y es considerada una crisis no provocada.

Las crisis sintomáticas agudas y las sintomáticas remotas tienen las mismas similitudes estructurales subyacentes; es el tiempo lo que define ambas condiciones.

**Crisis no provocadas:** son las que ocurren en ausencia de un estímulo o noxa que las genere, incluyen las asociadas con síndromes epilépticos y las indeterminadas; y algunos incluyen las crisis sintomáticas remotas.

## ¿Cuál es el riesgo de recurrencia después de una primera crisis?

Desafortunadamente, actualmente no existe una fórmula que permita un cálculo preciso de un riesgo de recurrencia individualizado, aunque se puede aproximar al riesgo según el tipo de crisis:

**Crisis no provocada:** se calcula que al menos el 50 % de los pacientes que tienen una primera crisis inicial no provocada tendrán un segundo episodio. La incidencia acumulada de recurrencia de crisis aumenta en el tiempo, y la mayoría ocurren en los primeros 1 a 2 años después de la crisis inicial. Un adulto con una primera crisis no provocada tiene un mayor riesgo de recurrencia temprana de la crisis, dentro de los primeros 2 años (21 – 45 %) y especialmente en el primer año.

El riesgo es menor para los que reciben tratamiento con medicamentos anticonvulsivos, pero se debe tener claro que los medicamentos no generan protección a largo plazo para epilepsia (los medicamentos anticonvulsivos no son antiepileptogénicos), por lo que una primera crisis no provocada no es una indicación de tratamiento por sí sola.

Las siguientes variables incrementan el riesgo de recurrencia a más del 60 %, por lo que cumpliría la definición de epilepsia según los criterios de la ILAE:

- Lesión estructural cerebral previa (crisis sintomática remota).
- EEG con anomalías epileptiformes (picos u ondas agudas): incremento en la tasa relativa de recurrencia de la crisis a 1 - 5 años de 2,16 (intervalo de confianza [IC] 95 %: 1,07 – 4,38) comparado con aquella en pacientes sin tales anomalías en el EEG.
- Imagen cerebral con alguna anomalía cortical o con lesiones no corticales que tienen evidencia de producir crisis (por ejemplo, los hamartomas hipotalámicos): incremento en la razón de riesgo (HR, por su sigla en inglés) para recurrencia de la crisis en 1 - 4 años de 2,44 (IC 95%: 1,09 – 5,44) en comparación con pacientes sin anomalías en la imagen.
- Crisis nocturna: incremento en la razón de posibilidades (OR, por su sigla en inglés) para recurrencia de la crisis a 1 - 4 años de 2,1 (IC 95% 1,0 – 4,3) comparado con una crisis mientras el paciente está despierto.

Las variables clínicas que no estuvieron asociadas consistentemente con un riesgo aumentado de recurrencia de la crisis fueron: edad, sexo, historia familiar de crisis, tipo de crisis y presentación con estatus epiléptico o múltiples crisis (2 o más) discretas dentro de las 24 horas de la crisis índice.

**Crisis sintomáticas remotas:** tienen más probabilidad de desarrollar epilepsia. El riesgo de recurrencia está aumentado en pacientes con trauma de cráneo (46 % a los 20 meses), crisis prolongadas, estatus epiléptico y parálisis de Todd.

**Crisis sintomática aguda o provocada:** los pacientes con crisis sintomáticas agudas o provocadas tienen menor riesgo de una crisis no provocada subsecuente con respecto a los pacientes con una primera crisis no provocada o remota, aunque tienen un mayor riesgo de desarrollar epilepsia que la población general y pueden enmascarar una epilepsia en individuos susceptibles.

El mayor riesgo lo presentan quienes tienen una crisis sintomática aguda, en comparación con los que tienen una crisis provocada, dada la presencia de lesión estructural en el primer grupo, a diferencia de la reversibilidad inherente de las etiologías metabólicas en el caso del segundo grupo. En el primer grupo el riesgo de epilepsia posteriormente es alrededor de 20 a 30 %. El riesgo también es más alto para aquellos que se presentan con estatus epiléptico.

En un paciente con crisis sintomática aguda o provocada que presenta posteriormente una crisis no provocada, el riesgo de recurrencia de crisis se incrementa a aproximadamente al 60 %, por lo que un diagnóstico de epilepsia debe ser considerado.

## **¿Qué pacientes deben recibir tratamiento anticomicial y por cuánto tiempo?**

Dos tercios de los pacientes con una primera crisis comicial no requieren tratamiento anticomicial. Las indicaciones según tipo de crisis son:

**Primera crisis no provocada:** si el riesgo de recurrencia de crisis es igual o mayor al 60 % cumple con criterios de epilepsia y se recomienda iniciar tratamiento. Aquí estarían incluidas las crisis sintomáticas remotas.

Cuando el riesgo de recurrencia es alto, pero no claramente mayor al 60 %, se deben considerar aspectos individuales, sociales y médicos para decidir el inicio temprano de medicación anticomicial. En este caso, no hay una recomendación global para tratar o no tratar después de una primera crisis.

La terapia inmediata con medicamentos anticomiciales comparada con tratamiento diferido (hasta que ocurra una segunda crisis) reduce el riesgo absoluto de recurrencia de crisis dentro de los 2 años siguientes (crisis temprana) alrededor del 35 %, pero podría no afectar la calidad de vida y probablemente no mejora el pronóstico con respecto a la remisión sostenida de las crisis en el largo plazo (mayor de 3 años). Tampoco hay evidencia de que el tratamiento inmediato reduzca el riesgo de daño físico o incluso la muerte asociada a recurrencia de la crisis; y tampoco de que reduzca la incidencia de muerte repentina no explicada.

La incidencia de eventos adversos de los medicamentos anticomiciales en adultos inicialmente tratados con un único agente varía del 7 al 31 %. No se reportaron muertes o reacciones alérgicas que comprometieran la vida relacionadas con el tratamiento. Los eventos reportados son leves, muchas veces relacionados con la dosis, y reversibles cuando se reduce o se suspenden y el paciente afectado se cambia a otro anticomicial.

La decisión de iniciar tratamiento anticomicial inmediato después de una primera crisis no provocada debe basarse en una valoración individualizada del paciente que sopesa el riesgo de recurrencia de la crisis contra los efectos adversos potenciales de la medicación, al considerar las preferencias informadas del paciente, sus deseos y necesidades, factores como el empleo, licencia de conducir, estigma en la vida profesional o privada y las caídas en el anciano. También es importante tener en cuenta la eficacia, tolerabilidad, perfil de seguridad y potencial de interacciones farmacocinéticas de los medicamentos anticomiciales.

Tomar la decisión de iniciar tratamiento anticomicial es trascendental pues más de la mitad de los pacientes enfrentarán una terapia a lo largo de la vida. Muchos pacientes que reciben tratamiento después de su primera crisis y que están libres de ellas en el tiempo probablemente no necesitarían más tratamiento farmacológico y continuarán con este, años o décadas.

**Crisis provocadas y sintomáticas agudas:** se debe considerar tratar con medicamentos anticomiciales durante la fase aguda dada la alta recurrencia de las crisis, las tasas altas de estatus epiléptico y la alta tasa de morbilidad y mortalidad. En el caso de alteraciones tóxicas y metabólicas, que son reversibles, una semana de tratamiento es suficiente; en muchos casos el tratamiento de la causa subyacente es suficiente para detener las crisis y el tratamiento anticomicial no se requiere.

En el caso de trombosis venosa cerebral, PRES, historia de trauma craneoencefálico moderado a grave y crisis tempranas, lesiones cerebrales penetrantes, encefalitis viral, hematoma subdural agudo que requiere evacuación, o la presencia de anomalías epileptiformes persistentes en el EEG, 3 a 6 meses de tratamiento pueden estar justificados.

## ¿Qué recomendaciones y precauciones deben tener en cuenta los pacientes después de una primera crisis comicial?

Se debe recomendar al paciente que eviten hábitos que puedan reducir el umbral de crisis como periodos de privación del sueño, uso de alcohol y de sustancias psicoactivas. Es importante realizar una consejería sobre la seguridad y las implicaciones laborales y sociales que genera la recurrencia de las crisis. Trabajos con maquinaria pesada, en alturas o natación, pueden generar un riesgo alto para el paciente y, en algunos casos, para las demás personas. Se debe coordinar con el área de seguridad laboral la conducta con respecto a las restricciones, adaptaciones y movilidad del trabajador. Los familiares y compañeros de trabajo deben capacitarse en el manejo de primeros auxilios de una crisis comicial.

Los pacientes con epilepsia tienen un 40 % más de incidentes de tránsito que las personas sin epilepsia. La recomendación inicial para el paciente con primera crisis es evitar conducir vehículos; el tipo y la duración de las restricciones varía entre cada país. Después de una primera crisis comicial no provocada es recomendable que el paciente se encuentre al menos durante 6 meses libre de crisis para que pueda volver a conducir. En pacientes con diagnóstico establecido de epilepsia se requiere al menos un año sin crisis para transporte privado y al menos 2 años para transporte comercial.

### Resolución de la viñeta clínica

**Caso número 1:** el examen neurológico de la paciente fue normal, EEG sin descargas epilépticas y TC cerebral sin hallazgos patológicos. Se le indica a la paciente mantener con oxígeno suplementario las 24 horas y usar bala de transporte para evitar el retiro del oxígeno. No ha existido recurrencia de las crisis. Se diagnostica crisis comicial única provocada (por hipoxia) y no se le prescribieron anticomiciales.

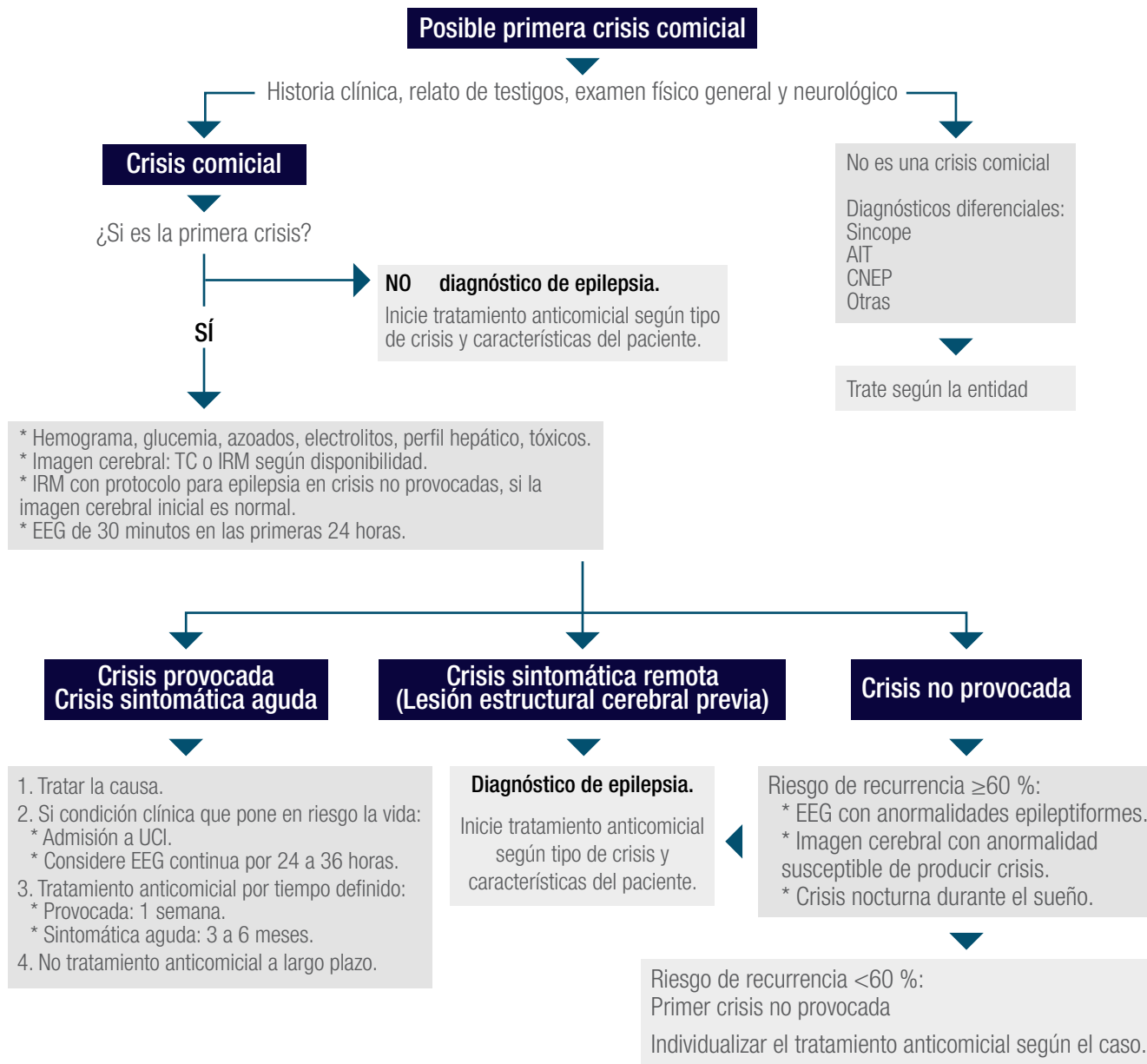
**Caso número 2:** la mamá del paciente acude a visitarlo y al entrevistarla informa que el paciente desde la adolescencia presenta estos episodios, después de los cuales se pone muy agresivo, por lo que tenía que llevarlo a urgencias, donde lo sedaban y por esto le diagnosticaron esquizofrenia. Al examen neurológico se encontró déficit cognitivo moderado, el EEG mostró enlentecimiento de ondas "regional temporal

bilateral", la TC cerebral sin alteraciones, pero la IRM cerebral evidenció esclerosis temporal mesial bilateral y atrofia cortical. Se realiza un diagnóstico de epilepsia y se inicia manejo con ácido valproico con respuesta favorable.

## Conclusiones

- Muchas personas experimentarán un episodio único de crisis comicial a lo largo de su vida.
- Una historia clínica y un examen físico cuidadosos y el uso apropiado del EEG y la neuroimagen ayudarán a diferenciar los pacientes con crisis agudas sintomáticas, crisis únicas no provocadas y eventos no epilépticos de aquellos con epilepsia de nuevo comienzo.
- La imagen cerebral inicial en la evaluación de un paciente con una primera crisis comicial es la TC cerebral no contrastada. En caso de un resultado normal en pacientes con una crisis no provocada se debe considerar la realización de IRM con protocolo de epilepsia, ya que muchas lesiones crónicas que provocan crisis no son visibles en la TC.
- En todos los pacientes con una primera crisis no provocada se debe realizar un EEG, como mínimo de 30 minutos, idealmente en las primeras 24 horas de ocurrido el evento y ojalá bajo privación de sueño.
- Los pacientes con un examen neurológico, IRM cerebral y EEG anormales o una crisis nocturna tienen un riesgo mucho más alto de recurrencia de crisis y cumplen el criterio diagnóstico de epilepsia.
- El tratamiento anticomicial a largo plazo está indicado para pacientes que cumplan criterios de epilepsia y debe ser una decisión individualizada, basada en una cuidadosa consideración de los riesgos y beneficios, en pacientes con una primera crisis no provocada.

**Enfoque de la primera crisis comicial:  
visión del internista**



**Gráfico 1.** Fuente: elaboración propia. AIT: Accidente isquémico transitorio. CNEP: crisis no epilepticas psicógenas. TC: Tomografía computarizada. IRM: Imagen por resonancia magnética. UCI: Unidad de cuidados intensivos. EEG: Electroencefalograma.

## Bibliografía

1. Foster E, Carney P, Liew D, Ademi Z, O'Brien T, Kwan P. First seizure presentations in adults: Beyond assessment and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019;90(9):1039–45.
2. Gunawardane N, Fields M. Acute Symptomatic Seizures and Provoked Seizures: to Treat or Not to Treat? *Curr Treat Options Neurol*. 2018;20(10):1–15.
3. Kunze A, Reuber M. The first seizure as an indicator of epilepsy. *Curr Opin Neurol*. 2018;31(2):156–61.
4. Nowacki TA, Jirsch JD. Evaluation of the first seizure patient: Key points in the history and physical examination. *Seizure [Internet]*. 2017;49:54–63. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2016.12.002>.
5. Rizvi S, Ladino LD, Hernandez-Ronquillo L, Téllez-Zenteno JF. Epidemiology of early stages of epilepsy: Risk of seizure recurrence after a first seizure. *Seizure [Internet]*. 2017;49:46–53. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2017.02.006>
6. Olmes DG, Hamer HM. The debate: Treatment after the first seizure—The PRO. *Seizure*. 2017;49:90–1.
7. Steinhoff BJ. The debate: Treatment after the first seizure — The CONTRA. *Seizure [Internet]*. 2017;49:92–4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2016.11.002>
8. Crocker CE, Pohlmann-Eden B, Schmidt MH. Role of neuroimaging in first seizure diagnosis. *Seizure [Internet]*. 2017;49:74–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2016.05.015>
9. Debicki DB. Electroencephalography after a single unprovoked seizure. *Seizure [Internet]*. 2017;49:69–73. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2017.03.001>
10. Legg KT, Newton M. Counselling adults who experience a first seizure. *Seizure [Internet]*. 2017;49:64–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2016.09.012>
11. Gawala JR, Schuele SU. New-onset seizure in adults and adolescents: A review. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2016;316(24):2657–68.
12. Sethi NK, Shinnar. Evidence-based guideline: Management of an unprovoked first seizure in adults: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2015;85(17):1525.
13. Firkin AL, Marco DJT, Saya S, Newton MR, O'Brien TJ, Berkovic SF, et al. Mind the gap: Multiple events and lengthy delays before presentation with a “first seizure.” *Epilepsia*. 2015;56(10):1534–41.
14. Angus-Leppan H. First seizures in adults. *BMJ*. 2014;348(April):1–8.
15. Sheldon R, Rose S, Ritchie D, Connolly SJ, Koshman M Lou, Lee MA, et al. Historical criteria that distinguish syncope en seizures. *J Am Coll Cardiol [Internet]*. 2002;40(1):142–8. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)01940](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(02)01940).

# Capítulo 7

---

**Kevin Navarro Beleño**

Residente de Medicina Interna,  
Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia





## Introducción

La hepatitis aguda (HA) describe una amplia variedad de condiciones caracterizadas por un proceso inflamatorio agudo sobre el parénquima hepático con la consecuente alteración en las pruebas bioquímicas, usualmente dada por elevación en los niveles séricos de las aminotransferasas y elevación leve de la fosfatasa alcalina. Clínicamente se presenta con síntomas como mialgias, hiporexia y malestar general (particularmente si la etiología es viral); la ictericia aparece como síntoma de gravedad. Cuando la injuria hepática persiste por más de 6 meses se considera hepatitis crónica, un cuadro en el cual se tienen otras consideraciones diagnósticas y terapéuticas. Entre las causas de HA se destacan etiologías infecciosas (son más comunes las hepatitis virales) y no infecciosas como hepatitis inducida por drogas, alcohol o de origen autoinmune, entre otros (**Tabla 1**). Para efectos de esta revisión nos enfocaremos en las patologías más relevantes por su prevalencia e impacto en el sistema de salud de Colombia.

<b>Infecciosas</b>	Virus hepatotropos: Virus de la Hepatitis A, B, C, D, E.
	Virus no hepatotropos: Epstein-Barr, CMV, Herpes simplex, Coxsackie, Dengue, COVID-19.
	Bacterias, hongos y parásitos.
<b>Toxinas o sustancias</b>	Alcohol: hígado graso, hepatitis alcohólica.
	Drogas y toxinas: acetaminofén, antibióticos, anticonvulsivantes, estatinas, AINE, suplementos nutricionales/herbales. <i>Amanita phalloides</i> .
<b>Inflamatorias/ inmunológicas</b>	Hepatitis autoinmune, colangitis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria.
<b>Metabólicas o hereditarias</b>	Hígado graso no alcohólico, hemocromatosis, enfermedad de Wilson.
<b>Relacionadas con el embarazo</b>	Pre-eclampsia, hígado graso del embarazo, síndrome HELLP.
<b>Isquémicas/ vasculares</b>	Choque cardiogénico/distributivo, hipotensión, cocaína/metanfetaminas/efedrina. Síndrome de Budd-Chiari, síndrome de obstrucción sinusoidal.
<b>Otras</b>	Neoplasias, síndrome de Reye, rechazo primario al trasplante.

**Tabla 1.** Causas de hepatitis aguda.

**Nota:** Adaptada de Kwong et al. y Stravitz et al. AINE: antiinflamatorios no esteroideos, CMV: Citomegalovirus.

## Epidemiología

Las causas de HA varían en el mundo según los ingresos de cada país. Esta diferencia es más pronunciada en las etiologías infecciosas. En regiones de altos ingresos las tasas de hepatitis virales son bajas a diferencia de la alta incidencia que tienen regiones más pobres. El uso de drogas intravenosas, múltiples parejas sexuales y la falta de vacunación previa son los principales factores de riesgo para infección por el virus de la hepatitis B (VHB). Posterior a la introducción de las vacunas contra el VHB en 1990 y el virus de la hepatitis A (VHA) en 1995 la incidencia de estas

infecciones ha disminuido significativamente. A partir del 2010 en Estados Unidos se ha presentado un aumento de la incidencia de infección por el virus de la hepatitis C (VHC), relacionada con el abuso de opioides por vía intravenosa, sin embargo, solo el 20 % de los pacientes con infección aguda presentan síntomas.

La injuria hepática inducida por medicamentos (DILI; por sus siglas en inglés) es una causa importante de HA, principalmente en países con altos ingresos en donde se explican más del 50 % de las fallas hepáticas agudas (FHA), la complicación más grave de la HA. En Colombia los datos epidemiológicos son

escasos, sin embargo, en una serie de FHA con 51 pacientes del grupo de hepatología del Hospital Pablo Tobón Uribe las etiologías más frecuentes fueron la infección por VHB, hepatitis autoinmune y hepatitis criptogénica.

### Enfoque diagnóstico

Se han mencionado algunas características de la presentación clínica de la HA según su etiología. Para el enfoque de la HA es importante la interpretación de pruebas bioquímicas como aminotransferasas, fosfatasa alcalina, gamma glutaril transpeptidasa (GGT), lactato deshidrogenasa (LDH), bilirrubinas, INR y albúmina. Hallazgos en el examen físico como ictericia, signos de encefalopatía aguda, diátesis hemorrágica y signos de falla multiorgánica advierten del riesgo de progresión a FHA.

### Marcadores de lesión hepatocelular

La elevación de las aminotransferasas es un marcador sensible del daño hepatocelular. Las más frecuentemente usadas son la alanino aminotransferasa (ALT) y la aspartato aminotransferasa (AST), las cuales se encuentran en concentraciones entre 30 y 40 U/L según la referencia del laboratorio. La ALT se encuentra en altas concentraciones en hepatocitos y muy bajas en otros tejidos a diferencia de la AST, que puede ser encontrada en el tejido muscular, riñón y cerebro. Elevaciones por encima de 500 U/L o más de 15 veces el valor normal sugieren un compromiso extenso como ocurre en la DILI, por ejemplo, en la sobredosis por acetaminofén, hepatitis virales agudas, hepatitis hipóxico-isquémica o en *flare* de hepatitis autoinmune. Por debajo de 500 U/L, o un aumento menor de 5 veces el valor normal, es más común en enfermedades hepáticas crónicas, sin embargo, algunos de estos trastornos pueden superponerse con causas agudas.

### Marcadores de síntesis hepática

El tiempo de protrombina (TP) y la albúmina son marcadores que advierten sobre la capacidad de síntesis de proteínas del hígado. La vida media de la albúmina es alrededor de 20 días, por lo que no se ve afectada de manera aguda y no es un buen marcador de hepatitis aguda. No obstante, los factores de la coagulación tienen una vida media mucho más corta, por lo que es útil para evaluar el pronóstico en HA. Una prolongación del TP mayor a 5 segundos sobre el control o un INR (*international normalized ratio*) mayor a 1,5 es un signo de mal pronóstico y gravedad. En el contexto de hepatitis alcohólica la alteración del TP predice una alta mortalidad.

Las guías del Colegio Americano de Gastroenterología (ACG) proponen el uso de herramientas diagnósticas según el grado de elevación de las aminotransferasas. Elevaciones mayores a 15 veces el valor de referencia están relacionadas con 3 procesos patológicos principalmente: hepatitis virales agudas, hepatitis tóxica y hepatitis hipóxico-isquémica. En ese caso las herramientas diagnósticas deben ir dirigidas a descartar estas etiologías con serología para hepatotropos, descartar infección por virus de Epstein Barr y CMV, panel de drogas que incluyan acetaminofén y toxicología urinaria. Cuando la elevación de AST/ALT es menor a 5 veces el valor de referencia, etiologías como la esteatohepatitis no alcohólica (NASH), infección por VHB y VHC, DILI, hepatitis autoinmune, hemocromatosis, síndrome de Budd-Chiari y enfermedad de Wilson deben ser los principales diagnósticos diferenciales. Inicialmente la ACG propone el enfoque a través de un hemograma completo, bioquímica hepática, serología para VHA, VHB y VHC, perfil ferrocínético y ecografía abdominal.

Finalmente, pacientes con aminotransferasas entre 5 y 15 veces del nivel normal suelen padecer patologías como hepatitis autoinmune, obstrucción aguda de vía biliar, síndrome Budd-Chiari agudo, ligadura de la arteria hepática y enfermedad de Wilson. Es importante un interrogatorio preciso y una exploración física completa para definir estudios específicos para cada patología como ceruloplasmina, perfil de autoinmunidad o ecografía Doppler de circulación hepática (vena portal, vena y arteria hepáticas). La biopsia hepática está indicada si el diagnóstico no es claro, como en pacientes que presentan características clínicas atípicas, estudios analíticos no concluyentes o anomalías en estudios de imagen de etiología incierta.

## Etiologías específicas de hepatitis agudas

### Virus de la hepatitis A

El VHA es un virus de ARN simple que pertenece al género de *Hepatovirus* y consta de 6 genotipos, de los cuales el I al III infectan a los humanos. La inmunidad celular parece ser responsable del aclaramiento viral después de la infección primaria, mientras que la respuesta humoral tiene un papel directo en la prevención de la infección. Este virus causa una infección autolimitada con un periodo de incubación entre 2 y 4 semanas. La presentación clínica usual incluye síntomas generales como fatiga, náuseas, vómitos y fiebre, acompañada de síntomas más específicos como ictericia,

coluria y ocasionalmente acolia. La proporción de infecciones asintomáticas varían del 30 % en adultos hasta el 90 % en niños menores de 5 años. Las recaídas ocurren entre el 3 y 20 %, la FHA es infrecuente como complicación de hepatitis A y se presenta más comúnmente en pacientes mayores de 50 años o con patologías hepáticas crónicas. Raramente se presenta con manifestaciones extrahepáticas como pancreatitis, rash, glomerulonefritis, neumonitis, pericarditis, hemólisis, colecistitis aguda, mononeuritis, encefalitis o Guillain-Barre.

La transmisión de la infección es vía fecal-oral por agua y comida contaminada o relaciones sexuales oral-anal. La serología permanece como el patrón de referencia para el diagnóstico de hepatitis A. Para la infección aguda se recomienda el anti-VHA IgM y puede ser detectado al mismo tiempo de los síntomas; el anti-VHA IgG representa infección previa. El manejo es sintomático y no hay un tratamiento específico; el trasplante hepático es excepcional en casos de FHA. La vacunación previene la infección por VHA.

## Virus de la hepatitis B

Los datos más actualizados reportan un estimado de 292 millones de personas infectadas con VHB, lo que corresponde a una prevalencia de 3,9 % en 2016. Es un virus de ADN encapsulado que pertenece al género *Orthohepadnavirus* con 10 diferentes genotipos. El genoma del virus puede estar en diferentes formas en el individuo infectado, incluso como un provirus integrado al ADN en el núcleo celular donde juega un rol importante para la infección crónica y la oncogénesis. El VHB se disemina a través del contacto sexual, verticalmente de la madre al hijo y por vía hematogena secundario al uso de drogas intravenosas, tatuajes y accidentes en el contexto médico u odontológico, entre otros.

Después de la exposición, el VHB accede al torrente sanguíneo y circula hacia el hígado e ingresa al hepatocito por un mecanismo desconocido, donde inicia la replicación y la expresión de sus proteínas en la superficie celular, posteriormente se desencadena una respuesta inmune contra los hepatocitos infectados con la consecuente lesión celular y aumento del ADN viral sérico. La infección aguda ocurre entre 45 y 180 días después de la exposición al VHB, siendo sintomática en el 50 % de los adultos expuestos y el 10 % de los pacientes pediátricos. Los síntomas prodrómicos son inespecíficos y pueden ser insidiosos o de corta duración como anorexia, malestar, náuseas, vómitos y dolor abdominal.

La fase ictericia ocurre en el 30 % de los pacientes y es el principal motivo de consulta de la hepatitis B aguda. Con el desarrollo de anticuerpos contra el antígeno de superficie (Anti-HBs) se logra una inmunidad duradera que protege para una reinfección. En caso contrario la infección aguda progresa a una enfermedad crónica que generalmente ocurre en pacientes con síntomas leves, quienes no presentan ictericia durante la primoinfección.

Para el diagnóstico contamos con una batería de estudios serológicos basados en la detección de las principales proteínas codificadas por el genoma del VHB y anticuerpos generados contra las mismas (**Gráfica 1**). Definitivamente el tratamiento más importante para el VHB agudo es la prevención de la infección primaria a través de la vacunación ya sea activa (HBsAg producido por levaduras) o pasiva (suero purificado de pacientes con infección previa por VHB y altos títulos de Anti-HBs). La gran mayoría de pacientes con VHB aguda sintomática resuelven sus síntomas de manera espontánea y desarrollan Anti-HBs protectores por lo que generalmente el tratamiento es conservativo. El uso de agentes antivirales (inhibidores de nucleótidos o análogos de nucleósidos) queda limitado a pacientes con INR mayor a 1,5 o curso prolongado de la ictericia (bilirrubina mayor a 10 mg/dl después de un mes) o en pacientes con FHA donde el tratamiento con lamivudina ha demostrado buenos resultados.

HBsAg (antígeno de superficie)	Infección aguda y crónica
HBeAg (antígeno e)	Altos niveles de replicación viral e infectividad
Anti-HBeAg (anticuerpo contra antígeno e)	Bajos niveles de replicación viral e infectividad
IgM anticore (HBcAg)	Infección reciente o agudización
IgG anticore (HBcAg)	Infección resuelta o crónica
Anti-HBsAg	Inmunidad a la infección
ADN del virus de la hepatitis B cualitativo	Infección viral
ADN del virus de la hepatitis B cuantitativo	Niveles de replicación viral

**Tabla 2.** Serología para virus hepatitis B (VHB)

### Otras hepatitis virales

La infección por VHC y VHD es a menudo asintomática por lo que es difícil establecer un número de casos nuevos, y son los pacientes con la enfermedad crónica los que generan una carga importante a los sistemas de salud. El VHE se transmite principalmente por vía fecal-oral o por agua contaminada, aunque la transfusión con sangre infectada también puede provocar una infección. Este virus posee 4 genotipos de los cuales el genotipo 1 es el más común en humanos, particularmente en países asiáticos y africanos. La presentación clínica incluye fiebre, náuseas, vómitos, ictericia y hepatomegalia. Similar a lo que ocurre en la hepatitis A, la sintomatología suele ser más grave en adultos que en niños. Usualmente, los síntomas se resuelven entre 2 a 6 semanas, sin embargo, no es infrecuente la progresión a hepatitis fulminante y muerte, principalmente en embarazadas. La organización mundial de la salud (OMS) en el año 2015 reportó cerca de 44.000 muertes relacionadas con esta infección. En la actualidad, no existe tratamiento para la hepatitis E y la única vacuna está disponible solo en China.

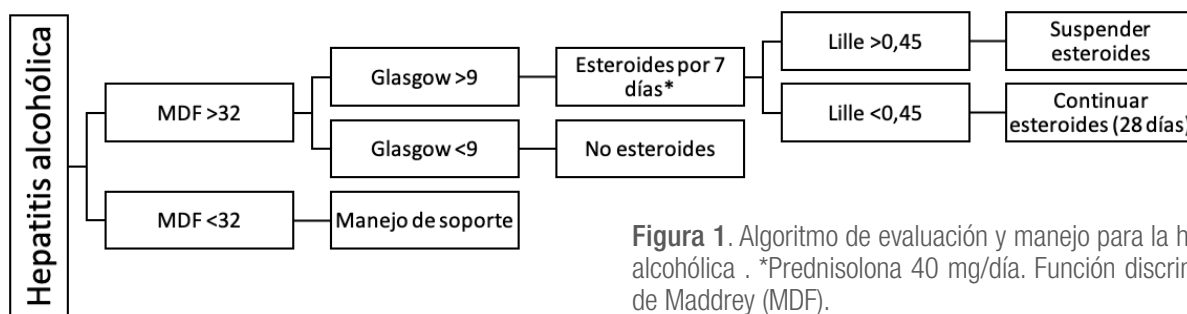
### Hepatitis alcohólica

Esta entidad se estima que ocurre entre el 10 y 35 % de los *tomadores pesados*. Las guías americanas definen el consumo pesado de alcohol en >30 gramos/día para hombres y >20 gramos/día para mujeres. Además del consumo de alcohol, son factores de riesgo la edad, sexo femenino, obesidad, drogas de abuso, medicamentos y el componente genético. En la fisiopatología de la hepatopatía alcohólica actúan diversos factores que incluyen daño directo a los hepatocitos por sus metabolitos, colestasis y activación de una respuesta inmune a través de la liberación de sustancias proinflamatorias desde el intestino, las células de Kupffer y macrófagos reclutados en el hígado. El alcohol es metabolizado en los hepatocitos por la alcohol-deshidrogenasa en acetaldehído, un metabolito altamente tóxico que al estar en altas concentraciones supera

su tasa metabólica por la acetaldehído-deshidrogenasa, por lo que se activan mecanismos alternativos como el sistema de citocromos con el consecuente aumento de especies reactivas de oxígeno en los hepatocitos.

La presentación de la enfermedad incluye pacientes asintomáticos con hepatomegalia y elevación de aminotransferasas (AST>ALT) hasta ictericia, fiebre, elevación de reactantes de fase aguda y malnutrición. Estos pacientes pueden desarrollar ascitis, encefalopatía y síndrome hepatorenal. Para evaluar el pronóstico de la HA contamos con una variedad de herramientas, entre estas la función discriminante de Maddrey (FDM), el puntaje del modelo de enfermedad hepática en etapa terminal (MELD), el modelo de Lille y la escala de hepatitis alcohólica de Glasgow (EHAG). Se considera HA grave un puntaje de FDM >32 o MELD >18 con una tasa de mortalidad a un mes entre el 30 y 50 %.

Los resultados de estudios que evalúan el tratamiento con esteroides son controversiales, sin embargo, la mayoría de las sociedades académicas están a favor del uso de esteroides indicado en pacientes con una presentación grave de la enfermedad. Las guías de la EASL recomiendan el uso de la FDM y EHAG para definir el inicio de esteroides y evaluar la respuesta al séptimo día del inicio de la terapia a través del modelo de Lille (**Figura 1**), aunque hay datos que sugieren que la puntuación de Lille al cuarto día también puede predecir la respuesta al tratamiento. Un puntaje mayor a 0,45 indica que no hay beneficio de continuar con el esteroide por lo que debe ser suspendido. Cerca del 50 % de los pacientes que se presentan con HA tienen cirrosis de base, por lo que previo al inicio de los esteroides es importante descartar infecciones o sangrado gastrointestinal. La dosis de prednisolona es de 40 mg por 28 días. La intervención más relevante para el tratamiento de la enfermedad hepática alcohólica es la abstinencia al alcohol.



**Figura 1.** Algoritmo de evaluación y manejo para la hepatitis alcohólica . \*Prednisolona 40 mg/día. Función discriminante de Maddrey (MDF).

## Injuria hepática inducida por medicamentos

Existen más de 600 medicamentos que se han asociado con riesgo de lesión hepática. La lesión hepática puede ocurrir de forma predecible (dependiente de la dosis) o impredecible (proceso idiosincrático), desencadenada por el medicamento o sus metabolitos a través de mecanismos inmunitarios o no inmunitarios. El medicamento que más comúnmente causa DILI en Estados Unidos y otros países desarrollados es el acetaminofén. La hepatotoxicidad del acetaminofén depende de la dosis (típicamente 10 g/día) y está mediada por su metabolito tóxico, N-acetil-p-benzoquinona imina (NAPQI), que se desintoxica por el glutatión hepático, y cuando este metabolito sobrepasa el glutatión disponible provoca una necrosis perivenular. Medir las concentraciones séricas de acetaminofén puede ser útil para el diagnóstico, sin embargo, un resultado negativo no descarta la intoxicación. El inicio temprano con N-acetilcisteína en una dosis de 150 mg/kg en bolo, seguido de 50 mg/kg en 4 horas y finalmente 100 mg/kg en 16 horas. Esta infusión puede prolongarse hasta 72 horas.

Entre otros medicamentos descritos como causantes de DILI podemos encontrar amiodarona, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), antibióticos (amoxicilina-clavulanato entre los más frecuentes), antiepilépticos, estatinas, biológicos, etc. Este es un diagnóstico de exclusión y se debe descartar otras causas de hepatitis antes de considerar un paciente con toxicidad hepática por medicamentos. En caso de injuria o falla hepática aguda no relacionada con acetaminofén está recomendado el inicio de N-acetilcisteína en infusión con menor evidencia.

## Hepatitis autoinmune (HAI)

Se caracteriza por una lesión hepática autoinmune mediada por linfocitos T en individuos predispuestos genéticamente. La HAI se puede presentar como una enfermedad de novo o como exacerbación de HAI crónica. Esta enfermedad es de predominio en el sexo femenino (cerca del 80 %) y tiene dos picos de incidencia; uno en la adolescencia y otro alrededor de los 40 años. La clasificación incluye dos subtipos basados en el perfil inmunológico. La HAI tipo 1 se caracteriza por la presencia de anticuerpos antinucleares (ANAs; por sus siglas en inglés) y antimúsculo liso (ASMA; por sus siglas en inglés), mientras que en la HAI tipo 2 predominan los anticuerpos anti-hígado-riñón microsomal tipo 1 y tipo 3 (LKM-1 y LKM 3 por sus siglas en inglés) y el anti-citosol hepático 1. El

diagnóstico se basa en la historia clínica, examen físico, resultados de laboratorio (bioquímica hepática y serología) y la histología hepática. Los criterios diagnósticos establecidos por el *International Autoimmune Hepatitis Group* se basan en la presencia de ANA, ASMA o LKM, IgG aumentada y una biopsia hepática con hallazgos característicos. Es necesario descartar otras causas de hepatitis como las infecciones virales, colangitis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, DILI y enfermedad de Wilson.

El manejo inicial en *flare* incluye dosis de 60 mg de prednisolona (o su equivalente en hidrocortisona o metilprednisolona) en monoterapia y una vez se logra mejoría de los síntomas se introduce la azatioprina como ahorrador de esteroides en terapia de mantenimiento. Los pacientes con intolerancia a la azatioprina o quienes no responden de manera adecuada al tratamiento estándar pueden requerir micofenolato mofetilo como segunda línea. Finalmente, si hay progresión a enfermedad hepática en estadio final el trasplante hepático es el manejo indicado, al tener en cuenta que la HAI puede recurrir posterior al trasplante.

## Otras causas de HA

La enfermedad de Wilson es un trastorno autosómico recesivo (mutación en el gen ATP7B) que conlleva a sobrecarga de cobre en el hígado y otros órganos. La clínica se caracteriza por hepatitis aguda que puede ser fulminante, síntomas neurológicos y trastornos psiquiátricos. Semiológicamente podemos encontrar hepatomegalia y el anillo ocular de Kaiser-Fletcher. El principal marcador diagnóstico son los niveles de ceruloplasmina por debajo de 50 mg/L, enzima que participa en el metabolismo del cobre, aunque el diagnóstico por análisis de mutaciones del ADN es más confiable. El manejo es con quelantes (penicilamina) y Zinc. Entre otras etiologías que pueden originar una HA encontramos la lesión hepática isquémica aguda (pacientes críticamente enfermos con falla cardíaca o respiratoria), síndrome de Budd-Chiari agudo (trombosis de venas suprahepáticas), enfermedades metabólicas como la enfermedad de  $\alpha$ -1 antitripsina y los trastornos hepáticos específicos del embarazo (hígado graso agudo del embarazo, síndrome HELLP).



### Complicaciones:

#### Falla hepática aguda

La FHA es un síndrome poco frecuente, pero con consecuencias mortales, y es la causa de cerca del 8 % de los trasplantes hepáticos a nivel mundial. Se caracteriza por una alteración aguda de la bioquímica hepática asociada a coagulopatía de origen hepático y alteración del estado de conciencia en pacientes sin enfermedad hepática crónica de base. La progresión de HA a FHA depende de la etiología subyacente. En la hepatitis por VHA y VHB el riesgo de progresión es del 1 % a diferencia de pacientes con hepatitis por VHE en los cuales la frecuencia de FHA está entre el 20 y 40 %. En el caso de la hepatitis autoinmune debemos prestar especial interés ya que la presentación grave puede llegar a un porcentaje del 69 % de progresión a FHA.

Se estima que menos del 1 % de los pacientes con hepatitis A aguda y aproximadamente el 1 % de los pacientes con hepatitis B aguda progresarán a FHA. En contraste, del 20 al 40 % de los pacientes con hepatitis E aguda progresan a FHA en los países en desarrollo. Aproximadamente el 69 % de los pacientes con hepatitis autoinmune aguda y grave progresan a FHA, y aproximadamente el 2 % de los casos de FHA se deben a la enfermedad de Wilson. El trasplante hepático es el manejo de elección y se define según los criterios de mal pronóstico establecidos por el King's College.

### Conclusión

La hepatitis aguda es un síndrome con una variedad de etiologías en donde las pruebas de bioquímica hepática juegan un rol muy importante para su enfoque. La gravedad de la presentación depende de ciertas etiologías, aunque generalmente la complicación más grave es muy poco frecuente. Una vez identificada la causa de la hepatitis es pertinente establecer un manejo específico en caso de ser necesario. No debemos olvidar que algunas de estas causas pueden tener un compromiso hepático crónico, por lo que es importante el seguimiento del paciente, incluso en caso de infecciones por VHA.



## Bibliografía

1. Kwong S, Meyerson C, Zheng W, Kassardjian A, Stanzione N, Zhang K, et al. Acute hepatitis and acute liver failure: Pathologic diagnosis and differential diagnosis. *Semin Diagn Pathol* [Internet]. 2019;36(6):404–14. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.semdp.2019.07.005>
2. Woreta TA, Alqahtani SA. Evaluation of abnormal liver tests. *Med Clin North Am* [Internet]. 2014;98(1):1–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2013.09.005>
3. Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2017;112(1):18–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2016.517>
4. Wendon J, Cordoba J, Dhawan A, Larsen FS, Manns M, Nevens F, et al. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol* [Internet]. 2017;66(5):1047–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.12.003>
5. Stravitz RT, Lee WM. Acute liver failure. *Lancet* [Internet]. 2019;394(10201):869–81. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31894-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31894-X)
6. Lanini S, Ustianowski A, Pisapia R. Viral Hepatitis Etiology, Epidemiology, Transmission, Diagnostics, Treatment, and Prevention. *Infect Dis Clin North Am*. 2019;33:1045–62.
7. Razavi H. Global Epidemiology of Viral Hepatitis. *Gastroenterol Clin North Am* [Internet]. 2020;49(2):179–89. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2020.01.001>
8. Shiffman ML. Management of Acute Hepatitis B. *Clin Liver Dis* [Internet]. 2010;14(1):75–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cld.2009.11.013>
9. Hosseini N, Shor J, Szabo G. Alcoholic Hepatitis: A Review. *Alcohol Alcohol*. 2019;54(4):408–16.
10. Thursz M, Gual A, Lackner C, Mathurin P, Moreno C, Spahr L, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol* [Internet]. 2018;69(1):154–81. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.018>
11. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Simplified Criteria for the Diagnosis of Autoimmune Hepatitis. *Hepatology*. 2008;48:169–76.
12. Chayanupatkul M, Schiano TD. Acute Liver Failure Secondary to Drug-Induced Liver Injury. *Clin Liver Dis* [Internet]. 2020;24(1):75–87. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cld.2019.09.005>
13. Santos OM. Artículo de revisión. *Rev Colomb Hepatol*. 2020;1(1):12–22.

# Capítulo 8

---

**Daniel Barrera Correa**

Residente de Medicina Interna,  
Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

**Sebastián Gómez Jiménez**

Médico Internista Hospital Universitario  
San Vicente Fundación



## Introducción

La tuberculosis (TB) es una de las principales causas de mortalidad por enfermedad infecciosa en el mundo, y hay una alta carga de enfermedad no diagnosticada, en gran parte debido al reto diagnóstico de aislar bacilos del complejo *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) en muestras clínicas. Por ejemplo: el esputo es un fluido viscoso y mucoso que es necesario preparar antes de someter a una prueba diagnóstica, por lo que los costos y el tiempo de procesamiento aumenta; además, los intentos de realizar pruebas en otros especímenes (sangre, aliento, etc.) han resultado en pruebas de baja sensibilidad y especificidad (1). Como la tuberculosis pulmonar es la manifestación más prevalente de la enfermedad, el foco de la revisión serán los avances recientes en las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (PAAN), medios de cultivo, imágenes diagnósticas y pruebas antigénicas en orina; asimismo, en describir los lineamientos actuales locales y mundiales para la investigación del paciente que acude a la institución prestadora de salud con síntomas (2). Se recomienda ahondar la resolución 227 de febrero de 2020 que provee los lineamientos técnicos para la búsqueda activa de casos en grupos vulnerables y el módulo de tamización de las guías consolidadas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre TB.

El diagnóstico empieza por la sospecha, y la sospecha empieza por la sintomatología. La definición programática de sintomático respiratorio varía según el grupo epidemiológico de riesgo y la inmunosupresión. En la población general se define como tos persistente con expectoración por más de 15 días, en poblaciones vulnerables (privados de la libertad, habitantes de calle, migrantes, trabajadores de la salud, población rural o rural dispersa) podría considerarse un menor tiempo de síntomas según la dificultad de acceso a servicios de salud o si hay contacto con casos de tuberculosis confirmada, y en personas que viven con VIH (PVIH) o inmunosupresión se considerará cuando haya tos con o sin expectoración de cualquier tiempo de duración con fiebre, pérdida de peso o sudoración nocturna. La estrategia diagnóstica variará según si el caso de tuberculosis presuntiva tiene o no inmunosupresión (2,3).

El estudio imagenológico de la tuberculosis es de suma importancia pues el mecanismo de transmisión es por producción de aerosoles, y el pulmón es la puerta de entrada a la infección. Tradicionalmente se han descrito dos patrones

radiológicos distintos para la infección activa por TB, ambos tienen diversos grados de superposición según el estado inmunológico del huésped. Con anterioridad se ha llamado a la TB primaria aquella que ocurre en el primer año de exposición al germen, su patrón radiológico por lo general se ha descrito como consolidación lobar y/o adenopatías hiliares con adenopatías mediastinales, y por lo general se da en pacientes con inmunosupresión. También se ha descrito la TB 'postprimaria' que ocurre más de un año después de una exposición, y por lo general en pacientes inmunocompetentes, el patrón radiológico identificable es el de enfermedad fibrocavitaria en el segmento apicoposterior del lóbulo superior o en el segmento superior del inferior, y ocurre en conjunto con diseminación endobronquial. Ambas descripciones, si bien son acertadas, en estudios más recientes han mostrado algún grado de superposición cuando se usan métodos de diagnóstico molecular, por lo que ahora la tendencia es a llamarla TB activa.

La modalidad radiológica de elección tanto en inmunocompetentes como en inmunocomprometidos es la radiografía de tórax, que en conjunto con los síntomas aporta una sensibilidad excelente, sin embargo, en inmunocomprometidos tiene menor sensibilidad, por lo que la consideración en caso de que persista la sospecha con radiografía negativa es realizar una tomografía simple de tórax, esta tiene una mayor especificidad y puede excluir el diagnóstico (4,5).

En el marco de la iniciativa de la OMS para acabar la TB de 2015 a 2035, en septiembre de 2018 se llevó a cabo una reunión de alto nivel de la Organización de las Naciones Unidas (ONU) en la que se definieron cuatro nuevas metas globales, entre ellas, diagnosticar cuarenta millones de casos al 2022, para ello, y al tener en cuenta los avances en el conocimiento de los nuevos métodos diagnósticos, en diciembre de 2019 se publicó una comunicación rápida que pretende recomendar el empleo inicial de las pruebas rápidas moleculares para reemplazar a la baciloscopia, en parte por su baja sensibilidad y por la posibilidad de hacer diagnósticos más tempranos, más precisos y con el beneficio añadido de detectar la resistencia a antimicrobianos, objetivos más acordes con la estrategia. En Junio de 2020 se publicaron las guías consolidadas de la OMS para el manejo de la tuberculosis que continúa apoyando esta estrategia (6,7).

No hay guías actualizadas locales o regionales sobre el diagnóstico de TB después de las publicadas por la OMS en julio de 2020, sin embargo, en el marco de esa estrategia se han desarrollado planes de fortalecimiento de las instalaciones de laboratorio en Colombia para escalar la capacidad de implementar las pruebas moleculares de forma progresiva como medida inicial para el diagnóstico de la tuberculosis en todos los grupos de riesgo, y las pruebas de susceptibilidad a fármacos universales, sin embargo, este proceso toma tiempo y aún se recomienda como prueba diagnóstica inicial el estudio microscópico del frotis de esputo (baciloscopia seriada). Esta debe tener una buena calidad (mucoide o mucopurulento).

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) recomienda tomar 2 muestras de esputo en base al rendimiento progresivamente menor que cada una de las adicionales aporta (la primera muestra 80 %, la segunda 15 % y la tercera 5 %) (3), frente a la incidencia de tuberculosis en la zona que es por lo menos moderada. En Colombia se siguen recomendando tres muestras (2). Desde el 2011 la OMS incentivó la implementación de la microscopía de fluorescencia con lámparas LED (Auramina-O) sobre la coloración de *Ziehl-Neelsen* (ZN) para la evaluación inicial de las muestras debido a que es por lo menos 10 % más sensible y ahorra tiempo, pues la lectura se hace en menor aumento, sin embargo, requiere un mayor grado de entrenamiento. En Colombia se sigue recomendando en general la ZN (2), y se reserva la microscopía de fluorescencia para algunos laboratorios especializados (13).

Vale la pena explicar en qué se fundamentan las tecnologías diagnósticas, en qué escenario se pueden aplicar y las ventajas y desventajas de cada una. Las tecnologías principales son: reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR, por sus siglas en inglés), ensayos con sondas en línea -*Line Probe Assays*- (LPA, por sus siglas en inglés), amplificación isotérmica mediada en lazo -*loop-mediated isothermal amplification*- (LAMP, por sus siglas en inglés) y el ensayo de flujo lateral para detectar lipoarabinomannan (LF-LAM, por sus siglas en inglés).

La primera tecnología recomendada para el diagnóstico inicial de TB es la RT-PCR, cuyos representantes principales son los laboratorios Cepheid y Molbio. El laboratorio Cepheid a su vez tiene 2 plataformas para el procesamiento de las muestras: *GeneXpert* y *Omni*; la diferencia principal es la portabilidad y la facilidad de aplicarla en el punto de cuidado. La primera

plataforma requiere un suministro continuo de electricidad y un computador, mientras que la segunda puede funcionar con baterías y una tableta (esta última está en proceso de aprobación todavía); y en cuanto a la facilidad de uso, estas requieren una experiencia técnica mínima para aplicarse. Estas plataformas funcionan con cartuchos: el *MTB/Rif*, y su segunda generación, el *Ultra*. Los cartuchos tienen un compartimiento para amplificación, sondas específicas para detectar el ADN de MTB y otras específicas para la mutación en el gen *rpoB*, específico para determinar resistencia a la rifampicina. Las diferencias del *MTB/Rif* con el *Ultra* son que el último tiene un compartimiento más amplio para la amplificación de ADN y dos blancos de amplificación multicopia para MTB, lo que le permite ampliar la sensibilidad (88 vs 85 %) y disminuir el límite de detección (16 vs 114 UFC/ml), pero disminuye la especificidad para infección activa (96 vs 98 %), al parecer porque detecta más bacilos no viables (cantidades traza), sobre todo en los recientemente tratados y las PVIH, lo que podría aumentar los falsos positivos con respecto a los cultivos, y aunque todavía no es clara la repercusión clínica de esto, la OMS agregó una recomendación condicional de no usar el *Ultra* para personas que tuvieron TB hace menos de 5 años (7,8).

El *MTB/Rif* ha demostrado impactar en desenlaces importantes para los pacientes más allá de la exactitud diagnóstica, como por ejemplo un menor tiempo para el diagnóstico, una menor mortalidad por cualquier causa, en especial en PVIH, menos pacientes perdidos en el seguimiento, más tratados y curados de TB pulmonar. Los datos no aplican para el *Ultra* ni el *Truenat* (7). Y adicionalmente, en un análisis de costo-efectividad, la OMS demostró que se puede aplicar a cualquier país, incluso los de bajos y medianos recursos, independiente de la carga de la enfermedad (7).

Las pruebas *Truenat MTB*, *MTB Plus* y *MTB RIF Dx de Molbio* usan una tecnología de micro RT-PCR basada no en cartuchos, sino en chips, la plataforma en la que se procesan se llama *Truelaby* es robusta, puede ser usada en el punto de cuidado (y de hecho en los estudios clínicos se evaluó en puntos de atención primaria), la velocidad de retorno es alta (<1 h), opera con baterías, y en estudios clínicos ha demostrado una sensibilidad y especificidad comparables a las *Xpert* para la TB pulmonar, sin embargo, la mayoría de recomendaciones se hicieron en base estudios clínicos en curso, la experiencia técnica requerida para implementarla es un poco mayor porque requiere varios pasos con micropipetas, no ha

demostrado impactar en desenlaces importantes para los pacientes, y la evidencia es menor para TB extrapulmonar (7).

LAMP es un ensayo manual que requiere poca infraestructura, por lo que se ha investigado para reemplazar a la microscopía de esputo como prueba de primera línea en lugares con recursos limitados, su rendimiento es relativamente alto y los requerimientos de bioseguridad son similares a los que se requieren para preparar una baciloscopia. El apoyado por la OMS es el del laboratorio Eiken, la prueba comercial se llama *Loopamp*. La ampliación de ácidos nucleicos y contrario a las pruebas rápidas anteriormente mencionadas ocurre a una temperatura constante de 65 °C, no requiere ciclador térmico, los únicos materiales necesarios son la ADN polimerasa que tiene una función de desplazamiento de hebra (hace innecesario desnaturalizar el ADN) y los cebadores que después de haber sintetizado la hebra única del gen diana adoptan una configuración secundaria en “u” o en asa (tienen secuencias complementarias en sus extremos 5’ y 3’) que permite aumentar la cantidad de puntos de inicio de la síntesis y amplificar rápidamente el material genético. Por último, es necesaria una tinción sensible a ADN y el resultado se puede obtener visualizando directamente en el tubo de ensayo con luz ultravioleta. Esta prueba no detecta resistencia a rifampicina, tiene poco valor adicional a la baciloscopia en PVIH, solo se ha probado en especímenes de esputo, y la OMS no recomienda reemplazar las pruebas rápidas por esta alternativa para el diagnóstico de la TB pulmonar (9).

Los LPA también están siendo promovidos desde 2008, primariamente con el objetivo de evaluar la susceptibilidad a fármacos idealmente en laboratorios centrales de países con alta carga de TB. Hay LPA de primera línea (FL-LPA, por sus siglas en inglés) y LPA de segunda línea (SL-LPA). Los LPA tienen cuatro procesos: extracción del ADN, amplificación por PCR *multiplex*, hibridación reversa y unión a una sonda fija a un papel de nitrocelulosa. Dentro de los de primera línea hay tres actualmente aprobados por la OMS, dos de laboratorio Hain (Hain V1 y Hain V2), uno de laboratorio Nipro. Las sondas detectan la especie de la micobacteria (Nipro) y los genes que le confieren resistencia a rifampicina (*rpoB*) y resistencia de alto nivel (*KatG*) y de bajo nivel (promotor de *inhA*) a isoniácida (con regular sensibilidad a esta). Las pruebas requieren personal experimentado, laboratorios mejor equipados, y el tiempo de retorno es de aproximadamente 5 horas. Los SL-LPA están representados por el MTBDRsl, del laboratorio Hain, que tiene 2 versiones (MTBDRsl V1 y V2).

Estos incorporan sondas para detectar mutaciones en genes que están asociados con resistencia a fluoroquinolonas (FQ) o inyectables de segunda línea: para MTBDRsl V1: *gyrA* y *rrs*; y para MTBDRsl V2: los anteriores y el promotor *eis*.

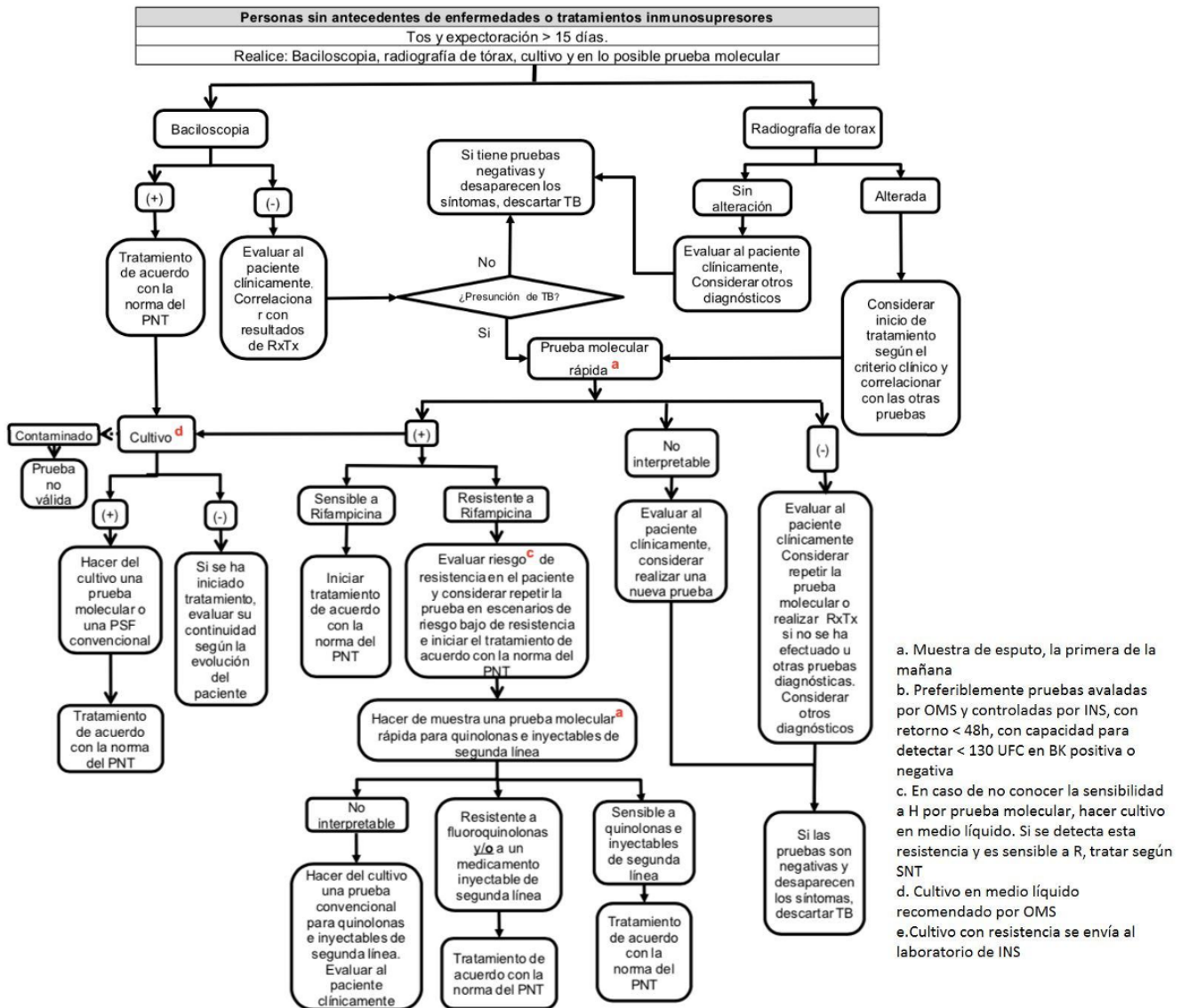
El único LF-LAM aprobado por la OMS es el del laboratorio Arele, es una prueba de inmunocaptura antigénica en orina, detecta el Lipoarabinomano liberado de los bacilos metabólicamente activos o en proceso de degeneración, su sensibilidad es mala, pero aumenta en PVIH, en especial a más bajo recuento de CD4. En un metaanálisis de pacientes individuales la sensibilidad agrupada para pacientes sintomáticos fue de 52 % en hospitalización, 29 % en pacientes ambulatorios, 54 % para pacientes con CD4 <100/mm<sup>3</sup>, pero para pacientes con CD4 >100/mm<sup>3</sup> es de 17 %, en pacientes sin síntomas parece ser también más sensible en pacientes hospitalizados (62 %) y con CD4 <100/mm<sup>3</sup> (47 %). La especificidad en cualquier caso es buena.

Para el cultivo tradicionalmente se han usado los medios sólidos a base de huevo (*Ogawa y Löwenstein-Jensen -LJ*). El LJ hasta ahora se ha comportado como el estándar de referencia en el diagnóstico microbiológico (especificidad 100 %), sin embargo, su sensibilidad ha demostrado alcanzar solo 80-86 %. Las ventajas de los nuevos métodos de cultivo en medio líquido son una disminución de hasta la mitad del tiempo hasta el crecimiento de la micobacteria (4-42 días) y una sensibilidad hasta 10 % mayor. Estas características han llevado a la OMS a recomendarlos como parte de su estrategia para erradicar la TB, en aras de un diagnóstico más rápido, en especial en poblaciones susceptibles. Estos cultivos en medio líquido avalados por la OMS son el *BACTEC 460* y el *BACTEC MGIT-960*, ambos están equipados con marcadores (o marcadores fluorescentes) que permiten la detección automatizada en base al crecimiento del microorganismo, ambos permiten el crecimiento de micobacterias no tuberculosas, por lo que se requiere confirmación, generalmente genotípica (y si es posible con pruebas de sensibilidad a antituberculosos de primera línea) a partir de los resultados positivos del cultivo. Las guías colombianas promueven el uso de estos medios líquidos, y recomiendan usar uno solo para el diagnóstico de TB pulmonar a partir de la baciloscopia que haya resultado positiva, o en su defecto de la mejor muestra de esputo. Las pruebas de sensibilidad fenotípicas se realizan a partir del cultivo positivo, con la inoculación de muestras viables en medios de cultivo con el antimicrobiano a probar (10, 11).

El enfoque programático en la atención de los pacientes con sospecha de TB pulmonar radica en las recomendaciones de la OPS y se sintetizan en la resolución 227, y la estrategia varía según el estado inmunitario y el riesgo del paciente. En población general, según lo definido anteriormente, se debe hacer baciloscopia de esputo seriada y radiografía de tórax. La radiografía de tórax se debe evaluar en conjunto con la sintomatología y la baciloscopia de esputo. La baciloscopia puede tener dos posibles resultados:

- El primer resultado es que la baciloscopia sea positiva, en cuyo caso el espécimen se debe someter a prueba rápida molecular, y esta a su vez tiene tres posibles resultados:
  - Positiva y sensible a rifampicina: se elimina la necesidad de cultivo y se puede iniciar tratamiento para TB.
  - Positiva y resistente a rifampicina (RR): Actuar según factores de riesgo de resistencia a rifampicina.
    - Alto riesgo de RR: se recomienda SL-LPA y cultivar.
    - Bajo riesgo de RR: Repetir prueba.
  - Negativa o indeterminada ('Trazas'): Evaluar según la presunción diagnóstica.
    - Alta: evaluar si se requieren otras muestras (esputo inducido, lavado bronco alveolar).
    - Baja: reevaluar clínicamente, si los síntomas desaparecen o se confirma otro diagnóstico se descarta TB.
- El segundo resultado es una baciloscopia negativa, entonces se deberá proseguir según el nivel de presunción diagnóstica:
  - Alta (radiografía y clínica sugestivas): cultivo en medio líquido y FL-LPA.
  - Baja: probabilidad baja de TB reevaluar clínicamente, si los síntomas desaparecen o se confirma otro diagnóstico se descarta TB.





**Ilustración 1.** Abordaje del paciente sin antecedentes de enfermedades o tratamientos inmunosupresores con sospecha de tuberculosis. Tomado de la Resolución No. 227 de 2020. *Ministerio de Salud y Protección Social.*

En poblaciones vulnerables e inmunosuprimidos: En general a todos se les debería solicitar pruebas moleculares, cultivo en medio líquido y radiografía, pero como particularidades destacan las personas privadas de la libertad y las personas que provienen de zonas de alta prevalencia de TB farmacorresistente y personas contactos de casos de TB con resistencia a fármacos, en quienes se indica FL-LPA como prueba molecular de elección por la mayor prevalencia de resistencia a esos fármacos.

La particularidad de las PVIH es que en ellas se puede hacer el LF-LAM según el contexto clínico, y según los grupos en los que tiene mayor sensibilidad. Es una prueba que está en el plan básico de salud (PBS).

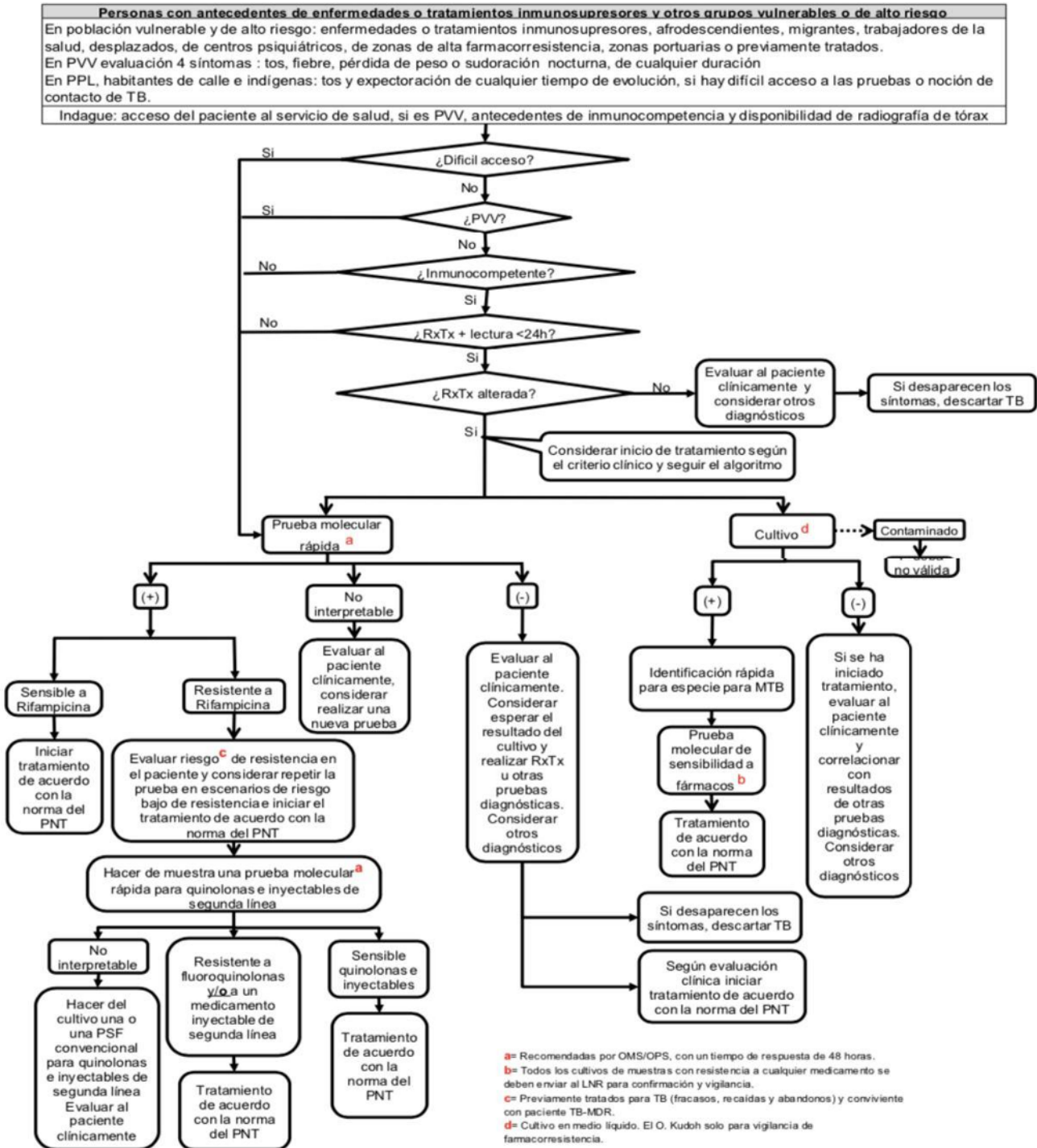


Ilustración 2: Abordaje de los pacientes con antecedentes de enfermedades o tratamientos inmunosupresores y otras personas vulnerables con sospecha de tuberculosis. Tomado de la Resolución No. 227 de 2020. Ministerio de Salud y Protección Social.

La OMS en su guía consolidada de TB pretende simplificar un poco el algoritmo diagnóstico, al considerar inicialmente que, para los adultos con signos y síntomas, estudio radiológico compatible o ambos, como parte del estudio programático e independiente del grupo de riesgo y del estado inmunológico, se les haga como primera medida un *MTB/Rif* o un *Ultra* a un solo espécimen de esputo, sin necesidad de hacer microscopía o cultivo. En adultos el resultado “Trazas” (en la prueba *Ultra*) se debe interpretar de acuerdo a la situación clínica, la probabilidad pre-test de tuberculosis y según si el paciente ha sido tratado recientemente (<5 años) para tuberculosis, y no se recomienda una segunda prueba independientemente de la prevalencia de la enfermedad en el medio. También recomienda las pruebas del laboratorio Molbio, aunque con certeza de la evidencia moderada para el diagnóstico y muy baja para la prueba de sensibilidad a rifampicina. El primer paso sería usar el *Truenat MTB* o *MTB plus* en reemplazo de la baciloscopia y cultivo, y el *MTB-RIF Dx* como segundo paso en caso de que el primero sea positivo. No hay otras recomendaciones adicionales para su uso y hay incertidumbre sobre la precisión, sobre todo en la población de PVIH.

Los FL-LPA están actualmente aprobados como medida inicial para evaluar la sensibilidad a rifampicina e isoniacida en muestras de esputo con baciloscopia positiva o en muestras de cultivo, y no están aprobadas para hacer pruebas de susceptibilidad directa en muestras con baciloscopia negativa, es de destacar que estas pruebas no reemplazan las pruebas de susceptibilidad a fármacos fenotípicas (basadas en cultivo), por lo tanto, estas son necesarias cuando hay que evaluar la resistencia a otros antimicrobianos, vigilar la emergencia de nuevas resistencias, y cuando no marca resistencia a isoniacida, en caso de TB-MDR/RR, se recomiendan las pruebas de segunda línea. Es de destacar que los FL-LPA no son completamente necesarios en el algoritmo de la OMS, pero la OPS los propone en caso de que se sospeche resistencia a isoniacida (H): >10 % de prevalencia en el medio (no es el caso de Colombia), contacto estrecho de un caso en el que se conoce resistencia o quimioprofilaxis con el fármaco. De no estar disponible, se recomienda entonces prueba de susceptibilidad fenotípica (7,12).

En el segundo paso del algoritmo se usan los SL-LPA, aprobados en vez de las pruebas de sensibilidad fenotípicas cuando hay TB multidrogorresistente/resistente a rifampicina (TB-MDR/RR), son rápidas, tienen alto rendimiento y tienen menos requerimientos de bioseguridad que las pruebas de

sensibilidad fenotípicas. Sirven para detectar la presencia de resistencia a FQ y a inyectables de segunda generación tanto en muestras de esputo (independientemente del resultado de la baciloscopia) como para muestras de cultivo. Nuevamente, como en el caso de las FL-LPA siguen estando vigentes las pruebas de sensibilidad a fármacos fenotípicas para confirmar la resistencia a otros, monitorear la emergencia de resistencias nuevas y en los casos en los que haya alta probabilidad de resistencia a FQ e inyectables con una SL-LPA negativa. Un resultado positivo para resistencia a FQ se correlaciona muy bien con resistencia fenotípica a ofloxacina y levofloxacina, pero los datos son menos claros para moxifloxacina y gatifloxacina, por lo que de elegirse para un esquema terapéutico se requiere tener en cuenta los resultados de las pruebas fenotípicas.

La OMS recomienda como prueba adicional a las pruebas rápidas (y según el juicio clínico) el LF-LAM en el contexto de PVIH hospitalario en los pacientes con signos o síntomas de TB pulmonar (o extrapulmonar), en pacientes gravemente enfermos o con enfermedad clínicamente avanzada o con recuento de CD4 <200/mm<sup>3</sup> y en el contexto ambulatorio solo si hay signos o síntomas de TB pulmonar o CD4 <100/mm<sup>3</sup>. Esta prueba no debe reemplazar las pruebas rápidas (*MTB/Rif* o *Ultra*) en los pacientes que pueden expectorar.

## Conclusión

Ha habido avances significativos en el campo del diagnóstico de la tuberculosis pulmonar, y año tras año la OMS promueve la adopción de nuevas tecnologías que acerquen a la humanidad al objetivo trazado de erradicar la tuberculosis en el año 2035, sin embargo, falta aún mucho para que los países de bajos y medianos ingresos, incluido Colombia, se fortalezcan en infraestructura de laboratorio para afrontar ese reto, y aunque el cambio ha sido lento se han tomado acciones decisivas para fomentarlo. El panorama en cuanto al diagnóstico molecular cada vez se hace menos costoso, más ampliamente disponible (en parte por la producción de pruebas en países de medianos y bajos ingresos), y se requiere menor complejidad y entrenamiento para su empleo. En cuanto a medios de cultivo se ha avanzado poco desde la década pasada y muy probablemente se seguirá experimentando con otros métodos diagnósticos basados en detección de sustancias volátiles, y todavía hay tela para cortar en lo que se refiere a métodos antigénicos, sobretodo en PVIH.

### Bibliografía

1. Schito M, Migliori GB, Fletcher HA, et al. Perspectives on Advances in Tuberculosis Diagnostics, Drugs, and Vaccines. *Clin Infect Dis*. 2015;61:S102-S118. doi:10.1093/cid/civ609
2. Resolución No. 227 de 2020. Ministerio de Salud y Protección Social.; 2020:1-157.
3. Organismo Andino de Salud - Convenio Hipólito Unanue. Manual para el Diagnóstico Bacteriológico de la Tuberculosis. Parte 1: Manual de actualización de la Baciloscopia.
4. Ravenel JG, Chung JH, Ackman JB, et al. ACR Appropriateness Criteria® Imaging of Possible Tuberculosis. *J Am Coll Radiol*. 2017;14(5):S160-S165. doi:10.1016/j.jacr.2017.02.022
5. Skoura E, Zumla A, Bomanji J. Imaging in tuberculosis. *Int J Infect Dis*. 2015;32:87-93. doi:10.1016/j.ijid.2014.12.007
6. Organization WH. Molecular Assays Intended as Initial Tests for the Diagnosis of Pulmonary and Extrapulmonary TB and Rifampicin Resistance in Adults and Children: Rapid Communication. World Health Organization; 2020.
7. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis Module 3: Diagnosis - Rapid diagnostics for tuberculosis detection.
8. MacLean E, Kohli M, Weber SF, et al. Advances in molecular diagnosis of tuberculosis. *J Clin Microbiol*. 2020;58(10). doi:10.1128/JCM.01582-19
9. [ Eiken GENOME SITE ] - The principle of LAMP method. Accessed February 2, 2021. <http://loopamp.eiken.co.jp/e/lamp/principle.html>
10. Arias M. F, Herrera M. T. Nuevos métodos para el diagnóstico de la tuberculosis. *Rev Chil Enfermedades Respir*. 2016;32(4):254-259. doi:10.4067/S0717-73482016000400007
11. Organización Panamericana de La Salud. Manual Para El Diagnostico Bacteriológico de La Tuberculosis: Normas y Guía Técnica. Parte II Cultivo.
12. Manual de Algoritmos para el Diagnóstico de Tuberculosis - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud. Accessed January 11, 2021. <https://www.paho.org/es/documentos/manual-algoritmos-para-diagnostico-tuberculosis>
13. Plan Estratégico “Hacia el fin de la Tuberculosis” Colombia 2016-2025. Herramientas de adaptación del Plan Estratégico Colombia Libre de Tuberculosis post 2015, Ministerio de Salud de Colombia, 2015. <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/INTOR/Plan-estrategico-fin-tuberculosis-colombia-2016-2025.pdf>

# Capítulo 9

---

**Sebastián Peláez García**

Médico general, Universidad del Quindío  
Residente de Medicina Interna,  
Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

**Lina Paola Tovar**

Médica general,  
Especialista en Medicina Interna





### Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una entidad extremadamente frecuente en la población adulta y uno de los principales motivos de consulta de los pacientes en la consulta externa y en los seguimientos de control de comorbilidades crónicas de Medicina Interna; es, además, la principal enfermedad neumológica en prevalencia en el mundo entero (1).

Se define como una patología común, prevenible y tratable; se caracteriza por una limitación del flujo aéreo persistente en el tiempo, con la particularidad de progresar paulatinamente. Fisiopatológicamente se presenta una inflamación crónica y sostenida de la pequeña vía aérea, lo que lleva a un fenómeno obstructivo en forma de "válvula", que permite la entrada del aire pero limita la salida del mismo, y lleva así a fenómenos de atrapamiento de aire que a su vez causan hiperinsuflación, cambios remodelativos a nivel de la vía aérea y la caja torácica, síntomas crónicos que tienden a empeorar con el tiempo y alteraciones en las concentraciones de oxígeno en la sangre por trastornos en el intercambio gaseoso secundario a la destrucción de la barrera alveolocapilar, fenómenos que generalmente son causados por la exposición crónica a partículas tóxicas nocivas (2) (Figura 1).

Epidemiológicamente representa una alta carga de prevalencia mundial. Se estima que afecta aproximadamente al 5 % de la población mundial y el número de afectados aumenta exponencialmente cada año, por lo que se espera que para el año 2060 haya 5,4 millones de muertes relacionadas con EPOC anualmente, comparadas con las 3 millones de muertes que se presentan en la actualidad (3).

Para el año 2010 se registraron 384 millones de casos nuevos en el mundo. La prevalencia global es divergente y depende de la población estudiada. Las guías GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) 2020 calculan una prevalencia mundial de aproximadamente 11,7 % (Intervalo de confianza [IC] 95 % = 8,4 % - 15,0 %). En Latinoamérica se ha estudiado esta entidad ampliamente con múltiples cohortes evaluadas en diferentes países: el estudio PLATINO (4) evaluó la prevalencia de EPOC en las poblaciones de 5 países latinoamericanos (México, Venezuela, Brasil, Uruguay y Chile), con prevalencias entre 7,8 y 19,7 %, con el reporte más bajo en Ciudad de México y más alto en Uruguay. La prevalencia en Colombia fue estudiada en el 2008 a través del estudio PREPOCOL (5), que incluyó centros de varias ciudades principales del país con una prevalencia de 8,9 % en personas mayores de 40 años, para Medellín con la mayor prevalencia (13,5 %) y se halló como la sexta causa de mortalidad en el territorio colombiano.

Los factores de riesgo para desarrollar EPOC han sido ampliamente descritos y en la actualidad se conoce su relación directa con el consumo de cigarrillo y la inhalación crónica de otros gases nocivos (por ejemplo a combustión de biomasa) (6); además de esto participan factores genéticos (deficiencia de alfa-1-antitripsina), edad avanzada, género masculino, alteraciones en el desarrollo pulmonar en la infancia y presencia de comorbilidades predisponentes como asma, hiperreactividad bronquial e infecciones respiratorias a repetición (7).

Para fines prácticos, este capítulo se desarrollará en forma de siete preguntas, su desarrollo y recomendaciones a tener en cuenta para entender los conceptos clave y tratar adecuadamente al paciente con EPOC en el consultorio.

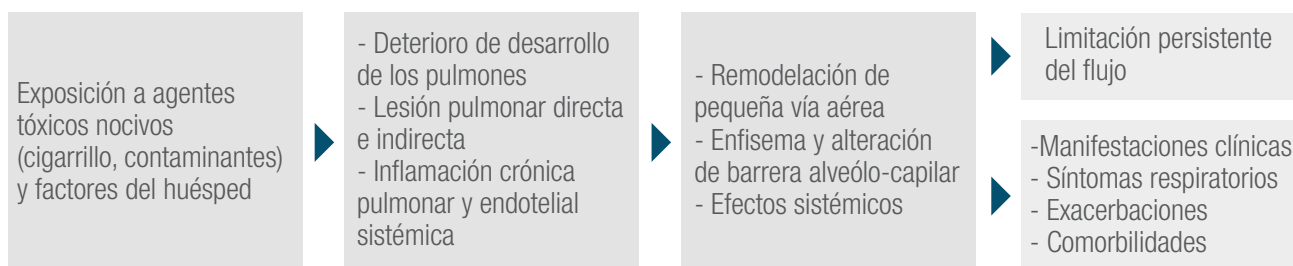


Figura 1. Fenómenos fisiopatológicos en enfermedad pulmonar obstructiva crónica EPOC.

Nota: tomado y Adaptado de 2020 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.



## Pregunta 1. ¿Cómo sé que el paciente tiene EPOC?

El enfoque inicial de la EPOC se realiza, al igual que la mayoría de las patologías, de forma asistida por el interrogatorio clínico y el examen físico. Se debe sospechar esta entidad en todos los pacientes que presenten antecedentes de exposición a partículas inhaladas tóxicas, así la noxa haya sido suspendida con anterioridad, acompañados de síntomas y signos clínicos compatibles con el cuadro (8).

Los pacientes con EPOC presentan síntomas principalmente a nivel respiratorio, sin embargo, pueden en ocasiones y según la gravedad de la enfermedad presentarse con síntomas sistémicos. Los tres síntomas cardinales de la EPOC son la disnea, la tos crónica y la producción de esputo, y es la disnea de esfuerzos generalmente el síntoma de aparición más temprana (9).

Los signos del examen físico deben ser dirigidos a las quejas del paciente, para hacer principal hincapié en el examen cardiopulmonar y en los hallazgos a la revisión por sistemas que orienten a una hipoxemia crónica y atrapamiento aéreo. Los signos y síntomas más comunes de los pacientes con EPOC se encuentran resumidos en la **Tabla 1**.

Es importante tener en cuenta que no todo paciente que presente síntomas respiratorios crónicos tiene necesariamente EPOC. Se deben siempre tener en cuenta los diagnósticos diferenciales según los hallazgos en la anamnesis y el examen físico, y es necesario excluir causas potencialmente graves cuyo tratamiento difiere al de la EPOC (por ejemplo, tuberculosis pulmonar, algunos tipos de cánceres, falla cardíaca, asma, entre otros) (2).

Síntomas	Signos
<p><b>Disnea</b> Se presenta inicialmente con los esfuerzos, pero puede evolucionar hasta presentarse en el reposo</p>	<p><b>Tórax</b> - Hiperexpansión de los pulmones con aumento del perímetro anteroposterior del tórax; aumento de la fase espiratoria de la respiración. - Auscultación: disminución generalizada del murmullo vesicular; en ocasiones acompañada de sibilancias, roncus - Aumento del trabajo respiratorio: Uso de músculos accesorios de la respiración, retracciones</p>
<p><b>Tos crónica</b> Generalmente mayor a 2 meses, aumenta con el ejercicio y en las noches</p>	<p><b>Otros sistemas</b> - Cianosis distal y perioral si se acompaña de hipoxemia grave - Acropaquia: Poco común en EPOC solamente, se debe descartar procesos alternos como cáncer pulmonar, Enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) o bronquiectasias - Signos de falla cardíaca derecha e hipertensión pulmonar</p>
<p><b>Expectoración</b> Producción moderada a aumentada, generalmente blanquecina, pero puede cambiar a verdosa o amarillenta</p>	
<p><b>Sibilancias o roncus</b> Presencia de ruidos pulmonares sobreagregados que se presentan con la respiración</p>	
<p><b>Dolor torácico</b> Aumentado en presencia de exacerbaciones o con procesos infecciosos</p>	

Tabla 1. Signos y síntomas de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

### Pregunta 2. ¿Cuáles son las ayudas diagnósticas para solicitarle al paciente?

El abordaje diagnóstico debe ser multidisciplinario y completo. Se debe realizar laboratorios generales para evaluar el compromiso sistémico y la homeostasia general, así como para descartar otros posibles diagnósticos diferenciales (8): hemoleucograma en el que se puede encontrar poliglobulia secundaria o aumento del conteo leucocitario si se trata de una infección, además, es fundamental el conteo de eosinófilos que dará valor pronóstico y de posible respuesta al tratamiento; gases arteriales en pacientes seleccionados con sospecha de disminución crónica de la oxigenación sanguínea, para evaluar hipercapnia e hipoxemia o trastornos en el equilibrio ácido base que se deban a la función anormal respiratoria, para lo que además serán de ayuda las pruebas de función renal; pruebas básicas de función cardíaca como el electrocardiograma convencional y en caso de sospecharse falla cardíaca asociada, los péptidos natriuréticos y el ecocardiograma podrán tener un valor diagnóstico. Otros paraclínicos generales deberán ser solicitados para evaluar compromiso en otros sistemas como glicemia sérica, perfil tiroideo, ionograma completo y otros según el contexto clínico del paciente (10).

No se recomienda el tamizaje rutinario para deficiencia de alfa-1-antitripsina, ya que la prevalencia en la población general es muy baja y los métodos no están tan ampliamente disponibles (11). Deberá ser sospechada en pacientes jóvenes con enfisema extenso (menores de 45 años), con antecedente familiar de trastornos pulmonares diagnosticados en edades tempranas, sin exposición crónica a los factores de riesgo tradicionales.

La radiografía de tórax en posición posteroanterior y lateral brinda una importante ayuda, ya que puede ser útil para determinar la presencia radiológica de signos de atrapamiento aéreo, enfisema, signos indirectos de bronquitis crónica y otros hallazgos que pueden orientar hacia otras patologías (masas, consolidaciones, atelectasias, derrame pleural, cardiomegalia). No obstante, la tomografía axial computarizada de tórax (TAC) tiene mayor sensibilidad y especificidad para hallar defectos anatómicos en la vía aérea como el enfisema (12), por lo cual debe ser considerada como opción en pacientes seleccionados.

Con los hallazgos clínicos, los antecedentes de exposición

a factores de riesgo y los laboratorios básicos se realiza la sospecha diagnóstica inicial de EPOC, sin embargo, el diagnóstico definitivo se debe realizar con la espirometría, la cual mide la cantidad de aire que un sujeto es capaz de desplazar (inhalar o exhalar) de manera forzada en función del tiempo (13).

Se considera que una relación entre el volumen de espiración forzada en un segundo y la capacidad vital forzada menor del 70 % ( $VEF1/CVF = <0,7$ ) confirma la presencia de limitación persistente del flujo aéreo (8); sin embargo, se debe tener en cuenta que no todos los fenómenos obstructivos obedecen a la EPOC. La clave radica en la respuesta al broncodilatador, la cual en el caso de la EPOC no debe variar significativamente y debe persistir la limitación del flujo aéreo (10).

De esta forma, los pacientes que no cumplan con los criterios espirométricos se considera que no tienen el diagnóstico de EPOC y se deberá buscar causas alternas en caso de presentar síntomas respiratorios persistentes (14). Si el paciente presenta una relación  $VEF1/CVF$  entre 0,6 y 0,8; las guías GOLD recomiendan una segunda espirometría separada en el tiempo para confirmar o descartar el diagnóstico (8).

### Pregunta 3. ¿Cómo clasificar la EPOC del paciente?

Una vez el diagnóstico de EPOC es confirmado por medio de la espirometría, el siguiente paso es clasificar la gravedad del paciente con la finalidad de 1) elegir el tratamiento más indicado y 2) conocer el pronóstico y el riesgo de progresión o de complicaciones. Las guías GOLD en su última versión del 2020 nos recomienda clasificar al paciente de dos formas (8):

- Por medio de la limitación al flujo aéreo: Esta distinción se logra por medio del porcentaje de  $VEF1$  predicha postbroncodilatador en la espirometría ( $\%VEF1$ ); demuestra el compromiso del flujo aéreo al pasar por las vías respiratorias y se clasifica en GOLD 1 a 4 según el porcentaje logrado en el intento más significativo (Tabla 2).

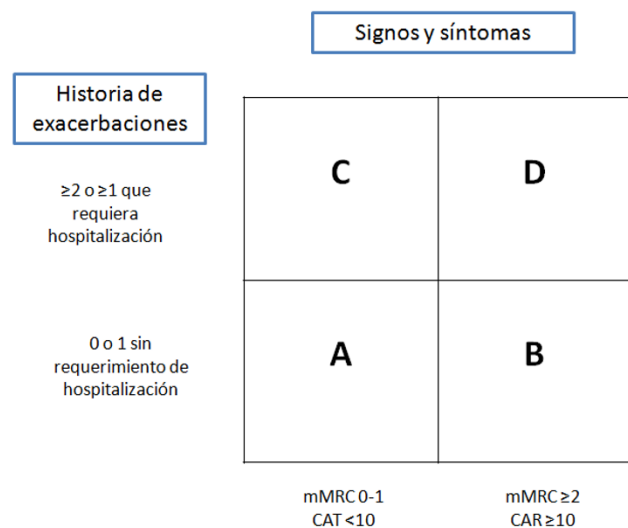
- Por medio de la herramienta ABCD: Se trata de una tabla que compara la historia de exacerbaciones que ameriten o no estancia hospitalaria con el grado de sintomatología del paciente medidos por la escala mMRC o CAT (escalas usadas para evaluación de síntomas respiratorios en pacientes con EPOC). Esta clasificación se encuentra ilustrada en la Figura 2.

Por medio de estas escalas podemos dirigir el tratamiento que mejor se ajuste al paciente. Es importante tener en cuenta que dichas escalas son dinámicas y se sugiere medirlas con frecuencia para evaluar la progresión de la enfermedad o la respuesta al tratamiento instaurado.

Clasificación GOLD	Grado de gravedad	%VEF1 predicho
<b>GOLD 1</b>	Leve	≥80 %
<b>GOLD 2</b>	Moderado	Entre el 50 y 79 %
<b>GOLD 3</b>	Grave	Entre el 30 y 49 %
<b>GOLD 4</b>	Muy grave	<30 %

**Tabla 2.** Clasificación de la gravedad de la limitación del flujo aéreo en la EPOC (basada en el VEF1 post broncodilatador).

**Nota:** Tomado y Adaptado de *2020 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*.



**Figura 2.** Herramienta ABCD de clasificación de la EPOC.

**Nota:** Tomado y Adaptado de *2020 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*.

## Pregunta 4. ¿Cuándo, cómo y con qué iniciar el tratamiento?

El tratamiento se debe iniciar en el momento en que el paciente sea diagnosticado con EPOC (14), sin embargo, el tipo de manejo será individualizado según las necesidades del paciente. Previo al inicio del tratamiento con medicamentos se deben tener siempre presente las recomendaciones de manejo no farmacológico en las cuales se hará énfasis más adelante.

La terapia farmacológica en el EPOC se fundamenta en el uso de medicamentos broncodilatadores (15). Estos incluyen dos grupos farmacológicos a saber: Los β-agonistas, medicamentos adrenérgicos que actúan a través de su acción simpaticomimética en receptores β2 en el músculo liso bronquial, al estimular la actividad de la adenilil-ciclasa y de esta forma abrir los canales de calcio para lograr la relajación del músculo del árbol bronquial; y los antimuscarínicos, los cuales inhiben reversible y competitivamente la actividad del receptor muscarínico en el músculo liso bronquial, para lograr su relajación y subsecuente broncodilatación (16).

Estos medicamentos a su vez se pueden clasificar según su tiempo de acción: corta acción (como salbutamol o terbutalina en caso de β-agonistas, SABA por sus siglas en inglés; o ipratropio en caso de antimuscarínicos, SAMA por sus siglas en inglés) y larga acción (salmeterol o formoterol en caso de β-agonistas o LABA por sus siglas en inglés; y tiotropio para los antimuscarínicos, o LAMA por sus siglas en inglés) (17).

Con lo anterior dilucidado, antes del inicio del tratamiento se debe estratificar la gravedad de la enfermedad del paciente, para lo cual la clasificación con la herramienta ABCD es de vital importancia. De esta forma los clasificados en el grupo A serán aquellos sin exacerbaciones y con síntomas leves o ausentes, para los cuales el manejo con un broncodilatador de corta acción a necesidad puede ser suficiente tratamiento; el grupo B está conformado por aquellos sin historia de exacerbaciones frecuentes, pero con sintomatología moderada a grave por lo cual se benefician de uso continuo de un broncodilatador de larga acción (LABA o LAMA). Los pacientes pertenecientes al grupo C son aquellos con síntomas leves basales, pero con historia de exacerbaciones frecuentes para los cuales se ha demostrado beneficio de uso continuo de LAMA. Y por último, aquellos pertenecientes al grupo D son aquellos con síntomas basales moderados a graves y con historia de varias exacerbaciones, razón por la cual se debe realizar tratamiento

## ¿Cómo manejar al paciente de EPOC en el consultorio?

óptimo con LAMA, LAMA+LABA (en caso de sintomatología marcada, por ejemplo CAT >20), o adicionar el uso de un corticosteroide inhalado, que ha demostrado beneficio principalmente en este grupo y en aquellos pacientes con conteo de eosinófilos en sangre >300 células/microlitro (8,18). Las recomendaciones para los diferentes grupos se resumen en la Figura 3.

### Pregunta 5. Si el paciente no responde, ¿qué se debe hacer?

En caso de no haber respuesta a la terapia inicial, el paso a seguir siempre debe ser reevaluar el diagnóstico preguntándose: ¿es realmente el diagnóstico del paciente? ¿el paciente se beneficia de este tratamiento, o de otro? ¿la clasificación inicial corresponde fidedignamente a la del paciente? ¿Cómo están los parámetros de adherencia y uso de los medicamentos? ¿se eliminaron todas las noxas que puedan empeorar o perpetuar el cuadro?

Si después de responder estas preguntas y corregir los posibles errores en el diagnóstico y enfoque inicial el paciente sigue sin responder, se debe escalar la terapia según el grupo en el cual esté clasificado; de esta forma, pacientes del grupo A que no tengan una buena respuesta a los medicamentos podrían beneficiarse del tratamiento del grupo B, y así sucesivamente. Esto conlleva a una reclasificación del paciente y una orientación nueva del esfuerzo terapéutico (19,20).

Si en definitiva el paciente no responde a este tratamiento, posiblemente se beneficie de una siguiente línea de manejo. Para esto la recomendación para el médico general es realizar una remisión oportuna a un especialista en el tema (Medicina Interna, Neumología) con el fin de realizar el tratamiento que más se adecúe a cada paciente. Las siguientes líneas de manejo incluyen medicamentos antiinflamatorios como corticosteroides inhalados, sistémicos (21), inhibidores de la fosfodiesterasa-4 como el roflumilast (20) y uso crónico de antibióticos como macrólidos y quinolonas con indicaciones específicas (22) que no son materia de discusión de este capítulo.

<b>Grupo C</b>  LAMA	<b>Grupo D</b>  LAMA o LABA+LAMA o LABA+ICS
<b>Grupo A</b>  Broncodilatador de corta o larga acción a necesidad	<b>Grupo B</b>  Broncodilatador de larga acción continuo (LABA o LAMA)

**Figura 3.** Manejo farmacológico de elección de primera línea en EPOC estable. **Nota:** tomado y Adaptado de *2020 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*.

### Pregunta 6. ¿Cada cuánto y cómo se debe hacer el seguimiento y la monitorización del paciente?

El seguimiento del paciente por parte del personal médico depende directamente de la gravedad de su enfermedad y de la calidad de sus síntomas y riesgo de exacerbaciones, por lo cual debe ser individualizado. El monitoreo no solo es responsabilidad del médico tratante sino del paciente mismo, razón por la cual se debe instruir con recomendaciones y signos de alarma claros para consultar en caso de ser necesario (23).

Por lo general, estos pacientes pueden ser evaluados inicialmente cada 3 a 6 meses, y si después de ello hay un adecuado control de síntomas y respuesta favorable al tratamiento se podrá considerar la evaluación anual. En cada consulta se deben actualizar los cuestionarios que involucran los síntomas y la calidad de vida, y nuevamente clasificar el estadio y orientar el manejo en caso de ser necesario.

### Pregunta 7. ¿Qué recomendaciones se deben dar al paciente?

La terapia farmacológica con broncodilatadores solamente es efectiva si previo a ella se realiza una adecuada educación y consejería sobre el manejo no farmacológico de la enfermedad

(24). La intervención de esta índole que más ha demostrado mejoría en disminuir la morbimortalidad relacionada con la enfermedad es el abandono del hábito tabáquico. La duración e intensidad del consumo de cigarrillo impacta directamente tanto en el desarrollo como en la progresión de la enfermedad y varía de individuo a individuo; se considera que un índice paquetes/año (IPA) menor de 10-15 es poco probable que lleve al individuo a padecer EPOC y los efectos deletéreos a nivel de la vía aérea se hacen más notorios en pacientes con IPA mayores a 40 (*likelihood ratio* [LR] =12; IC 95 % = 2,7 – 50). (25)

Para lograr este objetivo es crucial la adecuada educación de los pacientes y en caso de ser necesario asesorarse con grupos multidisciplinarios expertos en el tema como Toxicología Clínica, Psiquiatría y Psicología (19).

Otra medida importante a revisar en cada consulta es la técnica de inhalación y uso de los medicamentos broncodilatadores de los pacientes; la técnica inadecuada lleva en ocasiones a fallos en el tratamiento y ausencia de respuesta esperada, por lo cual antes de escalar el manejo siempre se debe tener en cuenta esto, junto a la adherencia (26).

Por último, la vacunación contra infecciones que agravan la morbilidad, exacerbaciones y mortalidad en estos pacientes juega un rol fundamental, por lo cual se debe propender por que todos los pacientes con EPOC tengan esta medida dentro de su tratamiento integral (se recomienda principalmente vacunación contra *Influenza* anual y *Neumococo*) (27,28).

Es importante incentivar todos los hábitos de vida saludable como el ejercicio físico, dieta balanceada, adherencia a controles médicos regulares, adecuadas condiciones biopsicosociales e impactar directamente en cada una de ellas cuando el paciente asista al consultorio (19). Se debe tener presente que un paciente con EPOC puede tener una expectativa de vida similar al resto de la población y la mejoría en la calidad de vida dependerá también de un adecuado control, objetivos que no solamente se logran con el uso de medicamentos sino al impactar en otros aspectos que el paciente requiera.

## Bibliografía

1. Lozano R, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012 Dec 15;380(9859):2095-128.
2. Silverman EK. Genetics of COPD. *Annu Rev Physiol*. 2020 Feb 10;82:413-431.
3. Nathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006; 3(11): e442.
4. López Varela MV, Muiño A, Pérez Padilla R, Roberto Jardim J, Tálamo C, Montes de Oca M, et al. Tratamiento de la EPOC en 5 ciudades de América Latina: estudio PLATINO. *Arch Bronconeumol*. 2008;44(2):58–64.
5. Caballero A, Torres-Duque CA, Jaramillo C, Bolívar F, Sana- bria F, Osorio P, et al. Prevalence of COPD in five colombian cities situated at low, medium, and high altitude (PREPOCOL study). *Chest*. 2008;133(2):343–9.
6. Wang C, Zhou J, Wang J, Li S, Fukunaga A, Yodoi J, Tian H. Progress in the mechanism and targeted drug therapy for COPD. *Signal Transduct Target Ther*. 2020 Oct 27;5(1):248.
7. Mouronte-Roibás C, Leiro-Fernández V, Fernández-Villar A, Botana-Rial M, Ramos-Hernández C, Ruano-Ravina A. COPD, emphysema and the onset of lung cancer. A systematic review. *Cancer Lett*. 2016 Nov 28;382(2):240-244.
8. 2020 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.
9. Polverino F, Sam A, Guerra S. COPD: To Be or Not to Be, That is the Question. *Am J Med*. 2019 Nov;132(11):1271-1278.
10. Montes de Oca, M., & Pérez-Padilla, R. (2017). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)-2017: la visión desde alat. *Archivos de Bronconeumología*, 53(3), 87–88.



11. Hazari YM, Bashir A, Habib M, Bashir S, Habib H, Qasim MA, Shah NN, Haq E, Teckman J, Fazili KM. Alpha-1-antitrypsin deficiency: Genetic variations, clinical manifestations and therapeutic interventions. *Mutat Res*. 2017 Jul;773:14-25.
12. Park KJ, Bergin CJ, Clausen JL. Quantitation of emphysema with three-dimensional CT densitometry: comparison with two-dimensional analysis, visual emphysema scores, and pulmonary function test results. *Radiology*. 1999;211(2):541.
13. Casas Herrera A, Montes de Oca M, López Varela MV, Agu- irre C, Schiavi E, Jardim JR, et al. COPD Underdiagnosis and misdiagnosis in a high-risk primary care population in four Latin American countries. A key to enhance disease diagnosis: The PUMA study. *PLoS One*. 2016;11(4):e0152266.
14. Lange P, Halpin DM, O'Donnell DE, MacNee W. Diagnosis, assessment, and phenotyping of COPD: beyond FEV<sub>1</sub>. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016 Feb 19;11 Spec Iss(Spec Iss):3-12.
15. Montes de Oca M, López Varela MV, Acuña A, Schiavi E, Rey MA, Jardim J, et al. Guía de práctica clínica de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) ALAT-2014. *Arch Bronconeumol*. 2015;51(8):403–16.
16. Pires N, Pinto P, Marçal N, Ferreira AJ, Rodrigues C, Bárbara C; GI DPOC Interest Group on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Pharmacological treatment of COPD - New evidence. *Pulmonology*. 2019 Mar-Apr;25(2):90-96.
17. Hillas G, Papaporfyriou A, Dimakou K, Papaioannou AI. Pharmacological treatment of stable COPD: need for a simplified approach. *Postgrad Med*. 2020 Mar;132(2):126-131.
18. Brusselle G, Pavord ID, Landis S, Pascoe S, Lettis S, Morjaria N, Barnes N, Hilton E. Blood eosinophil levels as a biomarker in COPD. *Respir Med*. 2018 May;138:21-31.
19. Jones PW, Watz H, Wouters EF, Cazzola M. COPD: the patient perspective. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016 Feb 19;11 Spec Iss(Spec Iss):13-20.
20. Vogelmeier CF, Román-Rodríguez M, Singh D, Han MK, Rodríguez-Roisin R, Ferguson GT. Goals of COPD treatment: Focus on symptoms and exacerbations. *Respir Med*. 2020 May;166:105938.
21. Agusti A, Fabbri LM, Singh D, Vestbo J, Celli B, Franssen FME, Rabe KF, Papi A. Inhaled corticosteroids in COPD: friend or foe? *Eur Respir J*. 2018 Dec 13;52(6):1801219.
22. Roche N. Stable COPD Treatment: Where are We? *COPD*. 2018 Apr;15(2):123-129.
23. Rogliani P, Ora J, Puxeddu E, Matera MG, Cazzola M. Adherence to COPD treatment: Myth and reality. *Respir Med*. 2017 Aug;129:117-123.
24. Sheikh K, Coxson HO, Parraga G. This is what COPD looks like. *Respirology*. 2016 Feb;21(2):224-36.
25. Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, Hanania NA, Criner G, van der Molen T, Marciniuk DD, Denberg T, Schünemann H, Wedzicha W, MacDonald R, Shekelle P; American College of Physicians; American College of Chest Physicians; American Thoracic Society; European Respiratory Society. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med*. 2011 Aug 2;155(3):179-91.
26. André S, Conde B, Fragoso E, Boléo-Tomé JP, Areias V, Cardoso J; GI DPOC-Grupo de Interesse na Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica. COPD and Cardiovascular Disease. *Pulmonology*. 2019 May-Jun;25(3):168-176.
27. Kopsaftis Z, Wood-Baker R, Poole P. Influenza vaccine for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jun 26;6(6):CD002733.
28. Walters JA, Tang JN, Poole P, Wood-Baker R. Pneumococcal vaccines for preventing pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jan 24;1(1):CD001390.



# Capítulo 10

---

**José Carlos Álvarez-Payares**

Residente de Medicina Interna,  
Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

**Tomás Urrego-Callejas**

Médico general, Universidad de Antioquia.  
Grupo de Inmunología Celular e Inmunogenética,  
Grupo de Estudio de las Vasculitis Sistémicas,  
Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

**José Luis Albarracín**

Fellow de Enfermedades Infecciosas,  
Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia



## Caso clínico:

Paciente femenina de 27 años sin antecedentes patológicos, quien consulta porque hace 14 días tuvo una relación sexual casual en la cual no utilizó preservativo. La persona con la que mantuvo dicha relación le contactó hace 5 días para informarle que en sus exámenes médicos resultó ser positivo para infección por VIH. ¿Qué paraclínicos se deben solicitar para confirmar la infección por VIH en este caso?

## Introducción

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) fue descrito como agente causal del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) a finales de la década de 1980. Aunque inicialmente la descripción estuvo limitada a minorías, posteriormente fue descrito en todos los grupos poblacionales, independiente de condiciones socioeconómicas, demográficas, o de otra índole (1). Es prioridad que la atención del paciente con sospecha o infección confirmada por VIH sea libre de estigmas y/o discriminación por raza, condición socioeconómica, orientación sexual, o género.

## El agente

El VIH hace parte de la familia retroviridae, y los dos tipos (VIH-1 y VIH-2) hacen parte del género lentivirus. El VIH-1 tiene amplia distribución a nivel mundial dada su mayor tasa de progresión y transmisibilidad, mientras que el VIH-2 está limitado a países de África occidental, por lo que se hará referencia a VIH haciendo alusión únicamente a VIH-1 (2).

Este virus se transmite a través de las vías parenteral, sexual, y vertical; y el factor más determinante para ello es la carga viral. De allí que uno de los factores claves para disminuir la transmisibilidad, además del uso del preservativo y el tamizaje en mujeres embarazadas, sea la captación temprana y el inicio de la terapia antirretroviral (TAR).

## Ciclo biológico

La célula diana del VIH son principalmente los linfocitos T CD4+. El virus ingresa a estos a través de la interacción con el receptor CD4, y entre sus glicoproteínas de membrana 120/41 y los correceptores de quimioquinas CCR5 o CXCR4. Posteriormente se da la fusión con la membrana de la célula diana, el desmontaje de la cápside y la liberación de los complejos de ARN viral. Luego se da la transcripción reversa,

y el ADN resultante es importado al núcleo e integrado al genoma del hospedero. Entonces, se realiza la transcripción de ADN a ARN mensajero que es trasladado al citoplasma donde ocurre la traducción (síntesis de proteínas virales), el ensamblaje de viriones, y finalmente, la gemación y la maduración (1). Esta infección se disemina a través de la circulación linfática, se establece un reservorio viral, y se da la destrucción del tejido linfoide asociado con el intestino (GALT, por sus siglas en inglés), donde se concentra gran parte de la población de linfocitos T CD4.

Se destacarán ciertos aspectos de la replicación viral y de la respuesta inmune dada su relevancia en el diagnóstico de la infección: en la fase aguda de la infección (aproximadamente 10 días) se observa un pico de carga viral a nivel plasmático. Seguido a esto, se presenta el periodo de antigenemia, el cual se puede detectar desde 2-3 semanas post-infección. Posterior a 12-16 semanas de la primoinfección, la respuesta inmune humoral (anticuerpos) es detectable en la mayoría de los casos, a pesar de que esté presente desde aproximadamente las 6 semanas (1).

## Epidemiología

Se han reportado más de 75 millones de personas infectadas por el VIH, de las cuales aproximadamente 38 millones ya fallecieron. De los 37 millones de personas que actualmente viven con VIH, tan solo 17 millones están con TAR: el pilar para disminuir la replicación y transmisión del virus, ralentizar la inmunosupresión causada, y evitar las complicaciones infecciosas y neoplásicas características de los estados de inmunosupresión avanzada.

Por esto, la estrategia global de salud pública en VIH 2016-2021 plantea cinco directrices estratégicas: 1) fortalecimiento de programas nacionales de VIH a través de la información y el buen gobierno; 2) definición de un paquete de servicios esenciales y de alto impacto en VIH; 3) adaptar y entregar todo el espectro de servicios relacionados a VIH en diferentes localidades y poblaciones para maximizar la calidad y una cobertura equitativa; 4) implementar sistemas de financiación para servicios de VIH; y 5) adoptar innovación en búsqueda de progresión acelerada. Uno de los principales desafíos que plantea la estrategia es que la velocidad de implementación de los programas es lenta, y esto a su vez se puede deber a que 17 millones de personas que viven con VIH desconocen su estado inmunoserológico (3).

De allí se deriva el objetivo de revisar el enfoque del paciente con diagnóstico de novo de VIH, pues es menester del personal de salud, apoyado en robustos programas institucionales, optimizar la captación temprana de estos pacientes para obtener mejores desenlaces en términos individuales y colectivos.

## Tamizaje

El grupo de trabajo de servicios preventivos de Estados Unidos (USPSTF, por sus siglas en inglés) recomienda tamizaje para infección por VIH en todos los adolescentes y adultos entre 15 y 65 años, y en todas las pacientes embarazadas. Cabe resaltar que dicho rango de edad puede no ser compatible con nuestra población, al tener en cuenta presentaciones tardías, condición rural dispersa, entre otras. De igual manera, recomiendan la realización de tamizaje (y repetirlo anualmente) en aquellas personas con mayor riesgo de adquirir la infección: hombres que tienen sexo con hombres, hombres y mujeres que tienen sexo sin preservativo, usuarios de drogas intravenosas, historial de infecciones de transmisión sexual previas, parejas serodiscordantes, personas que solicitan el tamizaje para VIH, personas que tienen sexo anal, y víctimas de asalto sexual (4).

Por otro lado, a nivel intrahospitalario hay algunas condiciones no asociadas con SIDA que presentan una asociación significativa con el diagnóstico de VIH, como ya fue planteado en un estudio retrospectivo de casos y controles en Reino Unido; aquellas que presentaron una asociación más fuerte fueron: neumonía bacteriana (*Odds ratio* [OR] = 47,7; intervalo de confianza [IC] 95 % = 5,6 – 404,0), candidiasis oral (OR = 29,4; IC 95 % = 6,9 – 125,5), herpes zoster (OR = 25,4; IC 95 % = 8,4 – 76,1) y linfoma no Hodgkin (OR = 12,6; IC 95 % = 1,2 – 129,8). Dentro de los signos y síntomas con asociación significativa con diagnóstico de VIH, resaltan: pérdida de peso (OR = 13,4; IC 95 % = 5,0 – 36,0), linfadenopatía (OR = 11,3; IC 95 % = 4,5 – 28,3) y fiebre de origen desconocido (OR = 7,2; IC 95 % = 2,8 – 18,7) (5).

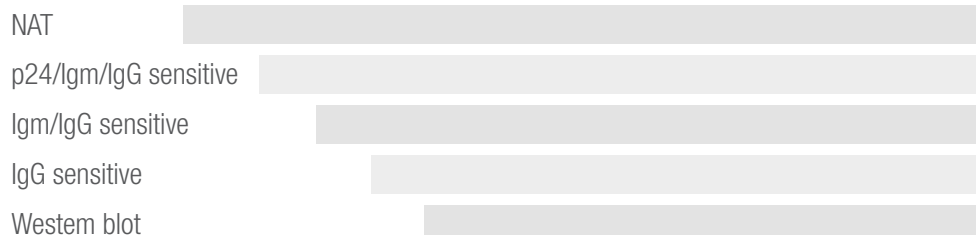
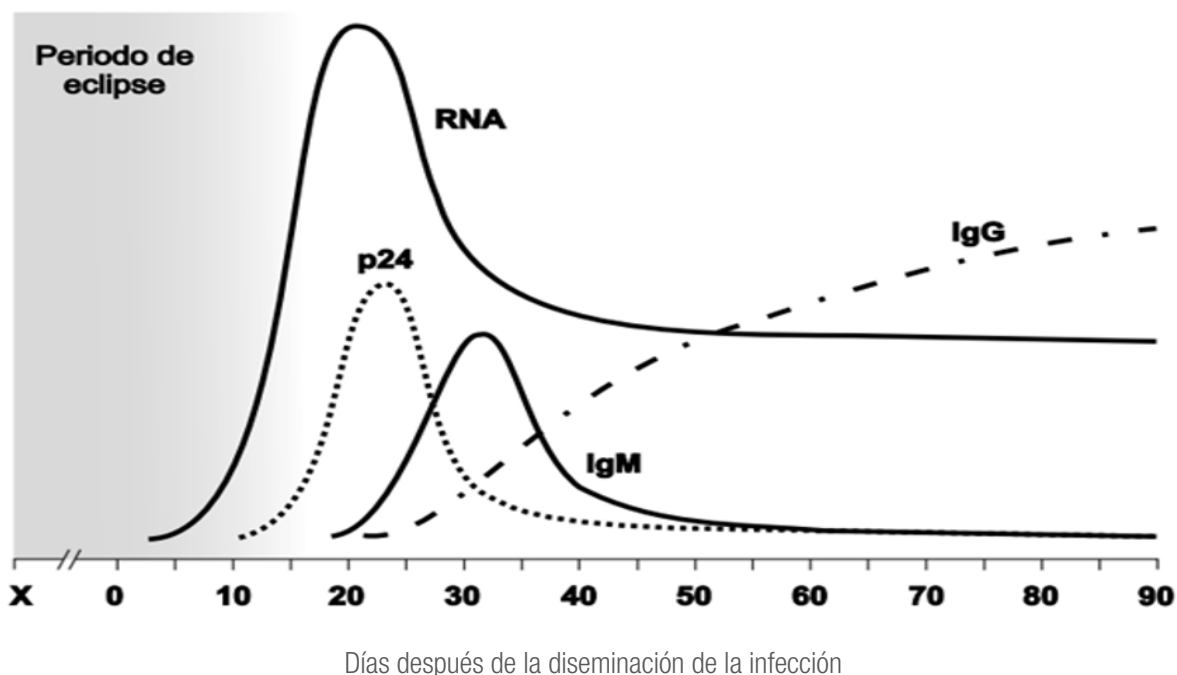
Se plantearán seis objetivos en el paciente con diagnóstico de novo de infección por VIH, tal y como fue planteado por Solomon en 2019 (6):

## Objetivo 1: Confirmar el diagnóstico

Para el diagnóstico de la infección por VIH se utilizan métodos directos (detección de antígeno o ARN viral) o indirectos (detección de anticuerpos dirigidos contra el virus). Como previamente se mencionó, cada uno de estos componentes requiere un tiempo mínimo para alcanzar los niveles de detección de las diferentes pruebas (denominado **periodo eclipse – presencia del virus previo a su detección**) (ver **Imagen 1**). Las pruebas más frecuentemente utilizadas como método de tamizaje son aquellas conocidas como de cuarta generación (utiliza el método de inmunoabsorción ligado a enzimas – ELISA) que detectan simultáneamente la presencia del antígeno viral p24, y anticuerpos de tipo IgG e IgM contra el virus, y que suele tener un tiempo medio para su detección entre 12 y 18 días. La detección de carga viral (usualmente determinada a través de reacción en cadena de polimerasa – PCR) se puede realizar tan temprano como 10 días post infección.

De tal manera, el algoritmo implementado por el centro de control de enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) es: tamizaje con una prueba de cuarta generación; en caso de ser negativa se descarta la infección; en caso de ser positiva, se debe realizar una prueba de diferenciación de anticuerpos. En caso de que esta sea positiva, se confirma la infección; en caso de que sea negativa, los resultados serológicos serían indeterminados por lo que se debería realizar una carga viral para confirmar o descartar la infección. Cabe resaltar que hasta un 4 % de los pacientes con ELISA de cuarta generación positiva pueden presentar carga viral negativa, con posterior confirmación de la infección con pruebas de tipo Western Blot (7,8).

## Enfoque del paciente con diagnóstico de novo de infección por VIH



**Imagen 1.** Cronología de los eventos virológicos y serológicos posteriores a la infección por VIH. **Nota:** Adaptado de (8).

### Objetivo 2: determinar el grado de inmunosupresión

Para esto se utilizan dos criterios: el clínico (condiciones definitorias de SIDA) y el conteo de células T CD4+ (ver **Tabla 1 y 2**). Cabe aclarar que todos los pacientes con infección por VIH deben recibir TAR; el conteo de CD4+ solo determinará el grado de inmunosupresión que presenta el paciente y no debe ser usado como criterio para aplazar el inicio de TAR (9).

Es de resaltar que hay múltiples factores que alteran el conteo absoluto de linfocitos T CD4+, y por lo tanto, en estos casos podría ser más prudente la interpretación del porcentaje de CD4+: infecciones agudas, enfermedad hepática y consumo de alcohol, medicamentos como interferón y consumo agudo de glucocorticoides, y el embarazo, disminuyen el conteo absoluto. Por otro lado, los pacientes con consumo crónico de glucocorticoides, y los pacientes esplenectomizados pueden presentar un conteo absoluto falsamente elevado (10-14).

Estadio	Conteo de células CD4+ (cels/microlitro)	% CD4+ (CD4+/linfocitos totales)	Clínica
0	Infección temprana por VIH		
1	≥500	≥26	No condición definitiva de SIDA
2	200 - 499	14 - 25	No condición definitiva de SIDA
3	<200	<14	Condición definitiva de SIDA
Desconocido	Sin información		

**Tabla 1.** Definiciones de caso para adolescentes y adultos con infección por VIH, CDC 2014.

<p>Múltiples infecciones bacterianas o recurrentes*. Candidiasis esofágica, bronquial, traqueal o pulmonar. Cáncer cervical, invasivo**. Coccidioidomicosis diseminada o extrapulmonar. Criptococosis extrapulmonar. Criptosporidiosis crónica. Citomegalovirus (incluida retinitis). Herpes simplex (úlceras crónicas, bronquitis, neumonitis, o esofagitis). Histoplasmosis diseminada o extrapulmonar. Isosporiasis crónica. Sarcoma de Kaposi.</p>	<p>Linfoma (Burkitt, inmunoblástico, primario del sistema nervioso central). Infección por complejo Mycobacterium avium diseminada o extrapulmonar. Mycobacterium tuberculosis, de cualquier sitio, pulmonar**, diseminada o extrapulmonar. Pneumocistosis. Neumonía recurrente. Leucoencefalopatía multifocal progresiva. Salmonelosis recurrente. Toxoplasmosis cerebral. Síndrome de emaciación/desgaste por VIH.</p>
<p>* En pacientes pediátricos &lt;6 años ** Pacientes adultos, adolescentes, y pediátricos &gt;6 años</p>	

**Tabla 2.** Condiciones definitorias de SIDA, de acuerdo con el sistema de clasificación del CDC de 2014.

### Objetivo 3: preparar al paciente para la TAR

Se deben realizar paraclínicos básicos, como hemograma completo y conteo de plaquetas, paraclínicos de función renal, perfil hepático, glicemia en ayunas o hemoglobina glicosilada, perfil lipídico, prueba de embarazo, y uroanálisis. La mayoría de ellos para determinar el punto de partida y el monitoreo de efectos adversos de la TAR (citopenias, nefropatía, injuria hepática, intolerancia oral a carbohidratos, dislipidemia). El embarazo no contraindica, pero sí modifica la elección de la TAR. Por otro lado, la preexistencia de enfermedad renal crónica podría limitar el uso de antirretrovirales como tenofovir disoproxil fumarato o tenofovir alafenamida (6,15).

En la literatura se sugiere solicitar haplotipos (principalmente la presencia de HLA B\*5701 que predispone a reacciones de hipersensibilidad potencialmente fatales al abacavir), ensayo de tropismo para CCR5 (en caso de considerarse un antagonista de CCR5 dentro del régimen de TAR), y genotipo del VIH para determinar perfil de resistencia (6,15).

### Objetivo 4: evaluar coinfecciones y exposiciones previas

Se debe hacer una búsqueda activa de otras ITS, con apoyo en la anamnesis y el examen físico: síndrome de descarga uretral o cervical, síndrome ulceroso, adenopatías inguinales, entre otros. La presencia de sífilis en pacientes VIH+ es mayor que en la población VIH-, ya que la posibilidad de transmisión de la una se amplifica en presencia de la otra (6,15).

De igual manera, se deben descartar infección por virus hepatotropos (hepatitis A, B, y C) ya que la coinfección puede impactar drásticamente en la elección del régimen antirretroviral (6,15).

Con respecto a la tuberculosis, no debe bastar con una radiografía de tórax normal, puesto que, en los pacientes con diagnóstico de SIDA, hasta un 15 % de la mortalidad es explicada por tuberculosis. El diagnóstico de tuberculosis latente se establecerá de acuerdo con una prueba de tuberculina positiva (induración >5 mm. en pacientes inmunosuprimidos) o un ensayo de liberación de interferón (IGRA, por sus siglas en inglés) positivo. Cabe resaltar que, en los pacientes con infección por VIH que presentaron contacto estrecho con una persona bacilífera y no presentan signos de infección activa, o en pacientes en quienes se sospecha exposición previa y no hay disponibilidad de tuberculina o IGRA, se deben tratar como tuberculosis latente (16).

La determinación de IgG para Toxoplasma, y el antígeno sérico para Cryptococcus pueden ser de utilidad sobre todo en aquellos pacientes con conteo absoluto de CD4+ bajo (<100), pues estos pacientes se podrían beneficiar de profilaxis (Toxoplasma) o de tratamiento temprano (criptococosis) (15). La determinación de IgG para Citomegalovirus puede ser útil ya que en pacientes seronegativos que tienen mayor riesgo de primoinfección, se debe administrar productos sanguíneos leucorreducidos en caso de ser necesarios (6).

Finalmente, se podría determinar la presencia de IgG contra varicela, ya que, en aquellos pacientes seronegativos con posible exposición, y conteo de células CD4+ <200, se podrían beneficiar de inmunoglobulina contra varicela (6).

### Objetivo 5: monitorear la respuesta al tratamiento y evaluación de eventos adversos

La carga viral es un marcador útil de respuesta y/o adherencia a la TAR. Suele haber una caída de la carga viral 4-6 semanas posterior al inicio de la TAR, y se debe repetir cada 3 meses hasta que se logre la supresión viral (6,15).

Por otro lado, el cambio entre dos mediciones de células CD4+ es significativo en caso de que sea mayor al 30 % en el conteo absoluto, o de 3 % en porcentaje CD4+/linfocitos totales. Es de crucial importancia la determinación seriada de CD4+, sobre todo en pacientes con conteos bajos desde el

diagnóstico, ya que esto determina el uso de medicamentos profilácticos. Sin embargo, la tasa de recuperación de células CD4+ puede ser muy lenta, y se puede ver afectada por los factores externos previamente mencionados (6,15).

Se debe hacer seguimiento de la función renal, perfil hepático, y perfil metabólico (lípidos, HbA1c) 4-6 semanas posterior al inicio de la TAR, y cada 3-6 meses para la detección temprana de complicaciones secundarias a la TAR (6). Adicionalmente, se debe evaluar parámetros antropométricos y la distribución de la grasa, ya que uno de los efectos de la TAR es la lipoatrofia y la lipohipertrofia, que a su vez puede llevar al desarrollo de comorbilidades como diabetes mellitus tipo 2, enfermedad hepática grasa no alcohólica, aterosclerosis, enfermedad coronaria, entre otros (17).

### Objetivo 6: medidas de promoción y prevención de la salud en pacientes con infección por VIH

Dentro de las estrategias de promoción y prevención para esta población resaltan algunas estrategias: Búsqueda activa de enfermedad mental; tamizaje para abuso de sustancias - en caso de tabaquismo-, manejo multidisciplinario con toxicología; valoración anual por odontología (15).

Con respecto a la vacunación, las vacunas replicativas (herpes zoster, triple viral, varicela, influenza viva atenuada) están contraindicadas en pacientes con CD4 <200 células/microlitro. Sin embargo, se puede optimizar el esquema de vacunación con vacunas no replicativas (Hepatitis A, B, Virus de papiloma humano, neumococo, tétano, difteria y Pertussis), y posterior a la reconstitución de células CD4+ se podría considerar la vacunación con vacunas replicativas en caso de ser necesario (18).

Se debe realizar un tamizaje oncológico con citología cervicovaginal anual (cotest con detección de material genético de VPH en caso de mayores de 30 años) y citología anal (en caso de subgrupos de alto riesgo como quienes tengan presencia de condilomas y hombres que tienen sexo con hombres). Los pacientes con resultados anormales deben ser remitidos para valoración por colposcopia o anoscopia, respectivamente (15). El tamizaje de otras neoplasias como mama, próstata, colon, o hepatocarcinoma debe ser individualizado y de acuerdo con los factores de riesgo y la edad de cada paciente.



## Conclusiones

En el enfoque inicial del paciente con VIH, las pruebas de laboratorio son la piedra angular para estadificar la condición inmunológica inicial, guiar el tratamiento y monitorizar a los pacientes durante el manejo con TAR. Un enfoque organizado para la solicitud de los laboratorios puede ayudar a los médicos a comprender la utilidad de cada prueba, garantizar una evaluación completa y disminuir el uso de pruebas innecesarias. Se debe tener claro que el VIH desde hace muchos años es una enfermedad crónica que se puede controlar si el diagnóstico y manejo son oportunos, por esto, el educar a los pacientes sobre la historia natural de la enfermedad, involucrarlos como participantes activos en su atención y capacitar a los pacientes con VIH para que vivan vidas saludables, son aspectos imprescindibles en el manejo de esta enfermedad.

## Bibliografía

1. Deeks SG, Overbaugh J, Phillips A, Buchbinder S. HIV infection. *Nat Rev Dis Prim.* 2015;1(October).
2. Maartens G, Celum C, Lewin SR. HIV infection: Epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. *Lancet.* 2014;384(9939):258–71.
3. WHO. Global Health Sector Strategy on HIV 2016-2021. World Health Organization. 2016. 60 p.
4. Owens DK, Davidson KW, Krist AH, Barry MJ, Cabana M, Caughey AB, et al. Screening for HIV Infection: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2019;321(23):2326–36.
5. Damery S, Nichols L, Holder R, Ryan R, Wilson S, Warmington S, et al. Assessing the predictive value of HIV indicator conditions in general practice: A case-control study using the THIN database. *Br J Gen Pract.* 2013;63(611):370–7.
6. Solomon DA. HIV Initial Assessment and Routine Follow-up: What Tests to Order and Why. *Infect Dis Clin North Am.* 2019;33(3):647–62.
7. Branson BM. HIV Diagnostics: Current Recommendations and Opportunities for Improvement. *Infect Dis Clin North Am.* 2019;33(3):611–28.
8. Hurt CB, Nelson JAE, Hightow-Weidman LB, Miller WC. Selecting an HIV Test: A Narrative Review for Clinicians and Researchers. *Sex Transm Dis.* 2017;44(12):739–46.
9. Centers for Disease Control. Revised Surveillance Case Definition for HIV Infection. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2014;63(3):29–31.
10. Nath S, Nath S, Lazarte S. Interpreting CD4 Counts in a Patient with HIV. *JAMA Intern Med.* 2019 Nov 1;179(11):1578–9.

11. Towers C V., Rumney PJ, Ghamsary MG. Longitudinal study of CD4+ cell counts in HIV-negative pregnant patients. *J Matern Neonatal Med.* 2010 Oct;23(10):1091–6.
12. Claassen CW, Diener-West M, Mehta SH, Thomas DL, Kirk GD. Discordance between CD4 + T-lymphocyte counts and percentages in HIV-infected persons with liver fibrosis. *Clin Infect Dis.* 2012 Jun 15;54(12):1806–13.
13. Pol S, Artru P, Thepot V, Berthelot P, Nalpas B. Improvement of the CD4 cell count after alcohol withdrawal in HIV-positive alcoholic patients. *AIDS.* 1996;10(11):1293–4.
14. Schechter M, Harrison LH, Halsey NA, Trade G, Santino M, Moulton LH, et al. Coinfection With Human T-Cell Lymphotropic Virus Type I and HIV in Brazil: Impact on Markers of HIV Disease Progression. *JAMA J Am Med Assoc.* 1994 Feb 2;271(5):353–7.
15. Thompson MA, Horberg MA, Agwu AL, Colasanti JA, Jain MK, Short WR, et al. Primary Care Guidance for Persons With Human Immunodeficiency Virus: 2020 Update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2020;1–33.
16. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV.
17. Koethe JR, Lagathu C, Lake JE, Domingo P, Calmy A, Falutz J, et al. HIV and antiretroviral therapy-related fat alterations. *Nat Rev Dis Prim.* 2020;6(1).
18. Adult Immunization Schedule by Vaccine and Age Group | CDC [Internet]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/adult.html>

# Capítulo 11

---

**Juan Esteban Vélez Hernández**

Residente de Medicina Interna,  
Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

**Tania Paola Lujan Chavarría**

Residente de Medicina Interna,  
Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

**David Vélez Hurtado**

Médico Internista, Hospital San Vicente Fundación.



## Introducción

Las infecciones del tracto urinario (ITU) son una de las infecciones bacterianas más comunes, que afectan 150 millones de personas cada año en el mundo. Estas infecciones se clasifican con base en diferentes criterios. De acuerdo con su localización pueden ser de vías urinarias altas o bajas; por epidemiología se dividen en adquiridas en la comunidad o asociadas al cuidado de la salud; por la presentación clínica, en sintomática o asintomática; y por los factores asociados y gravedad, en complicadas o no complicadas. Esta última clasificación cumple varios objetivos: en primer lugar, describe un grupo de pacientes con mayores enfermedades asociadas que por lo general necesitan un ciclo prolongado de tratamiento; en segundo lugar, selecciona a los pacientes que pueden necesitar terapias de intervencionismo como cirugías o drenajes; y en tercer lugar, probablemente estos pacientes necesitarán ser tratados por un especialista, y por lo tanto, la remisión a un hospital de mayor nivel de complejidad. Debido a lo anterior, es de vital importancia determinar si en el episodio de ITU se presentan estos factores que pueden conducir a fallas en el tratamiento, infecciones repetidas o desenlaces desfavorables.

## Definición

Las ITU complicadas se refieren a infecciones en un tracto urinario con anomalías funcionales o estructurales. En general, las infecciones en hombres, embarazadas, niños y pacientes hospitalizados o en entornos asociados a la atención sanitaria pueden considerarse complicadas, y las infecciones que comprometen el tracto urinario superior pueden ser complicadas o no complicadas de acuerdo con las características acompañantes (ver **Tabla 1**).

ITU complicada	Características
ITU complicada	Todos
Niños	Todos
Infecciones nosocomiales	Todos
Mujeres	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anormalidades del tracto urinario anatómico o funcional / Obstrucciones del tracto urinario.</li> <li>- Embarazo.</li> <li>- Diabetes Mellitus.</li> <li>- Inmunosupresión.</li> <li>- Lesión del cordón espinal / Enfermedad neurológica que afecta la vejiga.</li> <li>- Cateterismo crónico o reciente instrumentación de vía urinaria.</li> <li>- Factores de riesgo para necrosis papilar: enfermedad de células falciforme, abuso de analgésicos, infección por <i>Pseudomonas spp.</i></li> <li>- Infección por microorganismo inusual (<i>M. tuberculosis</i>)</li> <li>- Sospecha de lesión por historia: ITU no resuelta a pesar de tratamiento, ITU recurrente o persistente, microorganismos que metabolizan urea y fiebre recurrente.</li> <li>Sospecha de lesión por síntomas: fiebre, cólico renal o hematuria macroscópica.</li> </ul>

**Tabla 1.** Definición de ITU complicada.

**Nota:** Adaptado de Rubenstein JN, Schaeffer AJ. Managing complicated urinary tract infections: The urologic view. Vol. 17, Infectious Disease Clinics of North America. W.B. Saunders; 2003. p. 333–51.

## Epidemiología

En el año 2015 en Estados Unidos se presentaron 10,5 millones de consultas ambulatorias por ITU y 2-3 millones en el servicio de urgencias. En estudios de mujeres jóvenes se ha reportado incidencia de cistitis aguda de 0,7 episodios por persona-año, de igual manera el 55 % de las mujeres tendrán al menos una ITU en su vida y la proporción que recurre en los primeros 6 meses posterior a la primera infección es 25 %. La pielonefritis aguda por su parte es mucho menos común que la cistitis aguda con tasas anuales de pielonefritis en hombres y mujeres de 2-3 y 12-13 casos por 10.000 respectivamente.

Colombia no es ajena a estas estadísticas. En un estudio realizado en un Hospital de Cartagena en el año 2016 se encontró una prevalencia de ITU del 28 % con base del total de urocultivos y los principales patógenos identificados fueron *E.Coli*, *Enterococcus spp* y *Klebsiella spp*, de los cuales *E.Coli* es el microorganismo más frecuentemente encontrado, pero con reporte de Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE) en un 5,04 % del total de la población estudiada.

La incidencia de ITU complicada se presenta en personas con características específicas. Se ha reportado un riesgo diario de 10 % en desarrollo de bacteriuria en pacientes con catéter vesical permanente de los cuales 25 % progresarán a ITU. Por su parte, la bacteriuria ocurre en un 14 % de mujeres diabéticas, y un 25 % de los pacientes sometidos a trasplante renal desarrollarán ITU en el primer año posterior al trasplante. De igual manera, aproximadamente 20-30 % de los pacientes que se presentan en el servicio de urgencias con fiebre, ITU complicada o pielonefritis tienen bacteriemia.

## Fisiopatología

Existen 3 mecanismos por los cuales los microorganismos pueden invadir y extenderse por el tracto urinario: ascendente, hematógena y linfática. Con respecto a la vía ascendente la uretra suele estar colonizada por bacterias, por lo cual su masaje en las mujeres, el sondaje de la vejiga y las relaciones sexuales pueden forzar a las bacterias a introducirse en la vejiga. Por su parte, en la vía hematógena se producen infecciones del parénquima renal por microorganismos transportados por la sangre (más común en usuarios de drogas intravenosas, *Tuberculosis spp.*, entre otros), lo cual explica que el riñón sea un lugar frecuente donde se forman abscesos en los pacientes con endocarditis o bacteriemia

por *Staphylococcus aureus* e incluso por *cándida spp*. Por último, la vía linfática permanece interrogada debido a que consiste en la demostración de conexiones linfáticas entre los uréteres y los riñones en los animales, y en el hecho de que el aumento de la presión en la vejiga puede causar un flujo linfático dirigido hacia el riñón, por lo cual en la vía linfática un componente ascendente podría ser la explicación.

El catéter permanente en las vías urinarias predispone a la presencia de infección urinaria, sin embargo, los hallazgos urinarios pueden ser indistinguibles de aquellos sin infección urinaria, debido a que la orina se coloniza en un periodo de 2 semanas posterior a la inserción. Por su parte, la lista de complicaciones del cateterismo de vía urinaria está bien establecida e incluye urolitiasis, cistitis hemorrágica, aumento de presión vesical con reflujo vesículo-ureteral, erosión uretral, cáncer e ITU.

La complicación más común de la urolitiasis es la obstrucción, aunque en general los cálculos menores a 5 mm. pasarán espontáneamente las vías urinarias, sin embargo, ciertos cálculos son el resultado directo de infecciones (ver más adelante). Por otro lado, si las bacterias entran en contacto con otro tipo de cálculos pueden depositar una nueva matriz y crear una mezcla de material del cálculo.

Por otro lado, los pacientes con diabetes mellitus (DM) son más susceptibles a infecciones urinarias, pero también la mayoría de las complicaciones ocurren en esta población. Los abscesos perinéfricos son raramente vistos en pacientes sin obstrucción, excepto en los diabéticos; además, es más común la nefronía lobar, abscesos intrarrenales y pielonefritis enfisematosa, con tasas de mortalidad hasta del 40 %. De igual manera, la DM es un estado de inmunodepresión complicado por otros factores como neuropatía diabética, estasis urinaria, microangiopatía, disfunción leucocitaria y frecuente instrumentación de vía urinaria, todo lo cual predispone a infecciones complicadas del tracto urinario.

La reducción del flujo sanguíneo renal en personas con lesión renal incluye una respuesta inmune reducida tanto local como sistémica debido a que la uremia debilita el sistema inmune; además, la erradicación de la infección se torna abrumadora debido a que la administración de antibióticos en cualquier parte del tracto urinario está comprometida. Por otra parte, cuando se presenta cirugía en vía urinaria las alteraciones del urotelio pueden servir como punto de inicio de ITU o la

creación de la obstrucción, y además, en ocasiones persiste material de sutura incluso cuando es absorbente que puede ser colonizado e incluso generar cálculos.

El útero grávido de acuerdo con las semanas de gestación causa una alteración anatómica debido a una uropatía obstructiva relativa; además, los niveles de progesterona reducen la motilidad ureteral, y ambos predisponen a ITU complicada. Por último, la disfunción miccional incluye los pacientes con vejiga neurogénica, lesión de médula espinal, atonía miogénica, espina bífida y agenesia sacra en los cuales se presenta un vaciamiento incompleto, y por tanto, aumento del residuo urinario y un medio para el crecimiento bacteriano; y a estas condiciones se suma la complicación de la micción por alta presión que lleva a la reducción del suministro de sangre que afecta la respuesta del huésped y predispone a lesión renal. De igual manera, las altas presiones rompen la capa uromucoide que predispone a la colonización, y por último, surgen daños vesicales con divertículos y reflujo vesículo-ureteral secundario, incluidos a factores de riesgo como pobre higiene personal y disminución en la defensa del huésped por enfermedad crónica.

### Microbiología

La mayoría de las infecciones urinarias son causadas por microorganismos que colonizan el tracto urogenital con flora rectal y perineal (enterobacterias gramnegativas). Los organismos más comunes son *Escherichia coli* y *Klebsiella spp.* (90 %). Entre las causas menos frecuentes de ITU tenemos el *Corynebacterium urealyticum* (conocido como el grupo de *Corynebacterium D2*) el cual ha sido reconocido como un importante patógeno nosocomial capaz de metabolizar la urea, con lo que genera incrustaciones en la vejiga y en el sistema colector, con litos de estruvita especialmente en pacientes inmunocomprometidos y trasplantados renales. Es altamente resistente, aunque usualmente sensible a la vancomicina. Otros microorganismos más frecuentes que pueden causar urolitiasis al incrementar el pH urinario son *Proteus spp.* y *Klebsiella spp.*

Recientemente las enterobacterias han adquirido nuevas resistencias y se han encontrado otros microorganismos con resistencia intrínseca alta como *Acinetobacter spp.*, microorganismos productores de BLEE, betalactamasas tipo AMP-C y productores de carbapenemasas. Por otro lado, es raro que los organismos anaerobios sean patógenos en el tracto urinario: *Actinobaculum schaalii* y otras especies de

*Actinobaculum spp.* son bacilos grampositivos frecuentemente no identificados en los cultivos por su crecimiento lento o suelen ser confundidos como flora urinaria, los cuales son susceptibles a ampicilina, cefalosporinas y vancomicina, pero resistentes a fluoroquinolonas y trimetoprim sulfametoxazol; y se han reportado casos de urosepsis en pacientes mayores de 65 años con litos renales posteriores a litotripsia u otra instrumentación.

Los pacientes diabéticos y con catéteres de cualquier forma o inmunocomprometidos pueden ser colonizados por *candida spp.* Por su parte, la tuberculosis genitourinaria es una de las manifestaciones más comunes de tuberculosis extratorácica, forma local de infección generalizada. *Mycobacterium tuberculosis* es el organismo infectante más frecuente de esta familia, otros como *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium avium* o *Mycobacterium kansasii* han sido documentados en inmunocomprometidos. Otro microorganismo que puede causar infección complicada es el *equinococo granulosa*, este platelminto genera masas calcificadas en la corteza de los riñones con múltiples quistes multiloculados en pacientes asintomáticos.

Con respecto a los abscesos perinéfricos, generalmente son causados por gérmenes con diseminación hematógena como *Staphylococcus aureus* pero actualmente las infecciones ascendentes causadas por los microorganismos previamente descritos (es decir, gramnegativos) son la causa más frecuente, entre ellos *E.coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.* y *pseudomonas aeruginosa*. Ocasionalmente pueden ser causadas por organismos anaerobios o infecciones oportunistas como *Cándida*, *Toriolopsuss glabrata*, y *aspergillus spp.* (pacientes inmunocomprometidos o diabéticos mal controlados).

### Diagnóstico

Para hacer el diagnóstico de ITU siempre deben existir síntomas; que varían según la vía urinaria afectada (cistitis o pielonefritis). El dolor severo con irradiación a la ingle es atípico de infección urinaria y hace pensar más en nefrolitiasis concomitante. Al mismo tiempo, se debe estar frente a un escenario clínico en el que la infección del tracto genitourinario sea la explicación más plausible para estos síntomas.

Las infecciones urinarias graves pueden presentarse como sepsis indiferenciada o incluso shock séptico, otros síntomas no específicos y atípicos pueden ser delirium en los ancianos, con apariencia de abdomen agudo o como



crisis hiperglucémicas. Por su parte, los pacientes con lesión de médula espinal no presentan signos clásicos y síntomas de infección urinaria debido a su sensibilidad alterada y ausencia de patrones de evacuación urinaria. Por ejemplo, la pielonefritis puede ocurrir sin dolor en flancos y la nefrolitiasis puede ocurrir sin cólicos; en vez de ello, pueden presentar dolor abdominal vago o lumbalgia poco específica, malestar, letargia, aumento de la espasticidad y disreflexia autonómica.

Las infecciones asociadas a catéter vesical requieren de mayor esfuerzo diagnóstico al manifestarse con fiebre, escalofríos, alteración del estado mental, malestar general o letargia sin otras etiologías identificables. También pueden presentarse otros signos localizadores como dolor en flancos o región costovertebral, hematuria aguda o molestia pélvica.

Previo al inicio de cualquier antibiótico, siempre se debe solicitar uroanálisis con sedimento para microscopía en el que generalmente hay un conteo celular anormal sea de eritrocitos o leucocitos, cilindros eritrocitarios, cilindros leucocitarios o presencia de proteinuria que usualmente es leve. Una buena calidad del espécimen urinario es vital para realizar el diagnóstico, si hay hallazgos sugestivos de contaminación como presencia de células epiteliales en la microscopía o el paciente es incapaz de orinar, se podría realizar una muestra por sonda evacuante, aspiración suprapúbica o repetir la muestra según sea el caso. Se debe tener en cuenta que la piuria franca no es diagnóstica de infección urinaria asociada a catéter, sin embargo, si el paciente no presenta piuria en un contexto de signos y síntomas de infección urinaria alta, es poco probable que tenga una ITU.

La prueba de oro en un contexto de síntomas de ITU es el urocultivo (ver **Algoritmo 1**). Las guías de la Sociedad de enfermedades infecciosas de América (IDSA, por sus siglas en inglés) recomiendan como rango diagnóstico  $10^2$  Unidades formadoras de colonias (UFC) si corresponde a un uropatógeno, y en microorganismo no uropatógenos el punto de corte de UFC sería entre  $10^{4-5}$ . En pacientes portadores de catéter permanente, es necesario cambiar el catéter previo a la recolección de orina.

Los hemocultivos son útiles en los pacientes con sepsis, además, un hemocultivo positivo puede ayudar también a corroborar el resultado de una muestra de orina y disminuir la sospecha de contaminación.

La prostatitis es una enfermedad urológica conformada por 4 entidades: prostatitis bacteriana aguda, prostatitis bacteriana crónica, dolor pélvico crónico y prostatitis asintomática. La prostatitis bacteriana aguda es una entidad urgente que se presenta con fiebre, dolor perineal, pélvico y síntomas obstructivos irritativos. En la prostatitis crónica los síntomas son persistentes o con patrones de recaída-remisión. Aquellos con verdadera prostatitis bacteriana crónica reportan historia de ITU recurrentes. Los factores de riesgo incluyen cateterización uretral o instrumentalización, disfunción vesical, uso de catéteres tipo condón y sexo anal sin protección. El diagnóstico se realiza con la prueba de cuatro muestras. Un aumento de 10 veces del conteo bacteriano en el espécimen que contiene secreciones prostáticas comparadas con el de la uretra y de la vejiga es diagnóstico de prostatitis bacteriana crónica.

La pielonefritis se considera una infección complicada, pero el diagnóstico no requiere siempre hospitalización para tratamiento intravenoso en pacientes sanos y estables sin otros factores de riesgo como obstrucción o complicaciones, ni tampoco imágenes diagnósticas; se debe hacer un seguimiento a las 48-72 horas para valorar mejoría, y si no la hay se deben de evaluar complicaciones asociadas a estas infecciones con imágenes. Aquellos con riesgo de obstrucción o complicación, sepsis, o comorbilidades significativas deben ser admitidos para hidratación intravenosa, antimicrobianos e imágenes de manera inicial.

Respecto a los abscesos perinéfricos, los pacientes pueden presentar síntomas gastrointestinales inespecíficos, sudoración nocturna, fiebre o malestar leve en flancos, mientras que otros pueden tener síntomas de infección urinaria del tracto superior sin mejoría posterior a cuatro días de antibiótico; se debe tener un umbral bajo de sospecha especialmente en pacientes con urolitiasis, cirugías genitourinarias, DM no controlada (30 a 50 % de los casos), enfermedad renal poliquística, obstrucción urinaria, cáncer o inmunosuprimidos. El uroanálisis y el conteo celular pueden ser negativos a menos que los abscesos estén en contacto con el sistema pielocolector (30 % uroanálisis normal, 40 % cultivos estériles).

En la tuberculosis genitourinaria se presentan síntomas vagos como nicturia y aumento de la frecuencia, o infecciones urinarias recurrentes por *E.Coli* u otros organismos. En un uroanálisis se encuentra frecuentemente piuria estéril o hematuria. Para el diagnóstico se deben tomar 3 a 6 muestras

de orina matutinas para cultivo, PCR-MTB (geneXpert) y tinción ácido alcohol resistente.

La toma de imágenes, sea ultrasonido o tomografía, son útiles para el diagnóstico de abscesos perinéfricos, retención urinaria, hidronefrosis y obstrucción causada por litos en pacientes sépticos. La imagen ideal es la tomografía, ya que la limitación mayor de la ultrasonografía es la dificultad en identificar urolitiasis especialmente de manera distal; el único caso en el que es primera elección sería en pacientes embarazadas. Además, la tomografía contrastada permite identificar defectos diferentes de cálculos o masas y realizar un adecuado diagnóstico diferencial tanto del tracto genitourinario como de patologías abdominales. Todo paciente que no mejore a las 48-72 horas debe contar con imágenes para excluir complicaciones como las ya descritas (esto en pacientes con pielonefritis no complicadas inicialmente) y otras infecciones urinarias complicadas deben ser llevadas a imágenes de manera inicial.

Se deben tener en cuenta las imágenes en pielonefritis y cistitis enfisematosas, las cuales ocurren de manera más frecuente en diabéticos mal controlados, en las que se encuentra aire en el parénquima renal y paredes vesicales. Otras condiciones identificables con imágenes son la pielonefritis xantogranulomatosa y malacoplaquia (enfermedad granulomatosa localizada asociada a cistitis crónica). En infecciones urinarias asociadas a cambios radiológicos, estos pueden demorar varios meses en resolverse, por lo que se debe de interpretar de manera individual en infecciones recurrentes.

### Tratamiento

Los pacientes sépticos requerirán de manera inicial tratamiento con líquidos endovenosos y antibióticos de amplio espectro iniciados dentro de la primera hora en urgencias. El tratamiento antibiótico depende de las guías locales y patrones de resistencia local. Los antibióticos iniciales (ver **Tabla 2**) pueden ser piperacilina-tazobactam, cefalosporinas de tercera generación, aztreonam o carbapenémicos, pero la elección depende de la microbiología local, la resistencia en la institución, terapia antimicrobiana previa, cultivos previos, alergias, disfunción de órganos y gravedad, sin embargo, posteriormente se debe de estrechar el tratamiento según el reporte del antibiograma.

Tener presente que los pacientes estables pueden dar tiempo (al individualizar cada paciente) al inicio de terapia antibiótica preferiblemente si es posible con cultivos. Los pacientes con recaídas (síntomas 2 semanas después de tratamiento previo) pueden ser tratados inicialmente con uso del cultivo previo hasta que nuevos cultivos estén disponibles.

La resistencia antibiótica es una preocupación en gramnegativos, ya que son la etiología dominante en ITU complicadas. La resistencia antimicrobiana de primera línea es altamente frecuente en *E.Coli*; también para trimetoprim sulfametoxazol y fluoroquinolonas. La fosfomicina y la nitrofurantoina se reserva únicamente para el tratamiento de infección de tracto urinario inferior y están contraindicadas en infección urinaria alta. Las bacterias productoras de AMP-C median resistencia a cefazolina, cefotaxime, ceftazidime, y ceftriaxona, la mayoría de penicilinas e inhibidores de  $\beta$ -lactamasa; por lo que el tratamiento ideal es con carbapenémicos o cefepime en concentración mínima inhibitoria (MIC)  $<2$  con infecciones de bajo inóculo (ver **Tabla 3**), debido a que en un estudio de cohorte en quienes los pacientes fueron tratados con cefepime en comparación con meropenem (infecciones intrabdominales, pulmonares y bacteriemia por *enterobacter spp*, *serratia spp* o *citrobacter spp* en comparación por *propensity*) no se encontraron diferencias entre la mortalidad a 30 días o tiempo de estadía hospitalaria, en cambio en infecciones de bajo inóculo se podrían utilizar las quinolonas y aminoglucósidos según el antibiograma.

Con respecto a las infecciones mediadas por BLEE, en el estudio MERINO (ensayo clínico aleatorizado de no inferioridad de grupos paralelos, comparadas bacteriemia por bacterias BLEE el tratamiento con Piperacilina Tazobactam vs. Meropenem) con desenlace primario de mortalidad por cualquier causa a 30 días, el 12 % de los pacientes con piperacilina tazobactam presentaron el desenlace primario frente a 3,7 % de los pacientes con meropenem, sin lograr el desenlace de no inferioridad; aun así, en el subgrupo de pacientes con infección urinaria como fuente de infección presentarán menor mortalidad (6,9 %). Aunque no logró la no inferioridad, el poder del estudio no estaba hecho para diferenciar en este subgrupo, por lo que en pacientes con pielonefritis sin bacteriemia se podría tratar con piperacilina tazobactam preferiblemente con MIC  $<8$ .

Las carbapenemasas generan resistencia a todos los betalactámicos, y es importante en estos casos involucrar a los servicios de infectología ya que requerirán tratamiento con múltiples antibióticos como polimixina, tigeciclina y antibióticos de nueva generación.

Un catéter vesical se recomienda en pacientes con volúmenes residuales altos. Si hay obstrucción o alguna anomalía anatómica se debe de minimizar este efecto obstructivo en el flujo urinario e iniciar tratamiento empírico de manera temprana. La demora en la resolución de la obstrucción puede llevar al aumento de la morbilidad y mortalidad. El tratamiento inicial puede realizarse con tubos de nefrostomía, los cuales se deben cultivar, puesto que generan un cambio del tratamiento antibiótico en el 78 % de los pacientes. Los esfuerzos para resolver la causa primaria de la obstrucción no se deben realizar hasta que el tratamiento de la infección sea completo o al menos haya 3 - 5 días de terapia antibiótica. La terapia antimicrobiana se contará como efectiva solo después de intervenida la obstrucción (stents - nefrostomía).

Las infecciones por catéter se tratan con 7 días de tratamiento antimicrobiano en quienes presentan resolución temprana de los síntomas, y 10 a 14 días para los pacientes con mejoría tardía. Por su parte, los pacientes sanos que están estables clínicamente sin signos de obstrucción pueden recibir un tratamiento de siete días de antibioticoterapia.

Los abscesos perirrenales deben ser tratados con terapia antibiótica intravenosa y el drenaje depende del tamaño y características del absceso, el escenario clínico y las enfermedades concomitantes. Para lesiones menores de 3 cm. el tratamiento antibiótico inicial con monitoreo continuo para identificar mejoría clínica es la elección si el paciente está estable y sin inmunocompromiso. Para lesiones entre 3 a 5 cm. o con contenido de gas, inmunocomprometidos o inestabilidad clínica, el drenaje percutáneo está recomendado. La nefrectomía puede considerarse en pacientes con riñones no funcionantes. La terapia antimicrobiana efectiva se contará solo después del drenaje.

La pielonefritis enfisematosa tiene alta mortalidad, lo cual ha mejorado en los últimos años; tal vez por el tratamiento conservador renal con drenaje percutáneo de colecciones productoras de gas opuesto a la nefrectomía que se está utilizando de manera frecuente guiado por urología.

Con respecto a las constricciones uretrales tuberculosas, el edema que rodea las lesiones mejora con el tratamiento antituberculoso. El tratamiento quirúrgico solo se indica en caso de hidronefrosis bilateral grave, obstrucción en pacientes con riñón único, sepsis o deterioro progresivo de la función renal aún con terapia antituberculosa instaurada. Si se realiza nefrostomía percutánea para la descompresión de tracto urinario generalmente se requiere más de un tubo de nefrostomía debido a estenosis calcial. Si una estenosis no mejora después de 3 semanas de terapia se podrían añadir esteroides, si la lesión no mejora a las 6 semanas se podría considerar la corrección quirúrgica. La nefrectomía está indicada solo si más de 2 cálices o 2/3 del riñón están destruidos o si hay complicación asociada a fístula, y si es posible se prefiere la nefrectomía parcial sobre la total. Se debe hacer seguimiento con cultivos de orina para micobacterias a los 3, 6 y 12 meses.

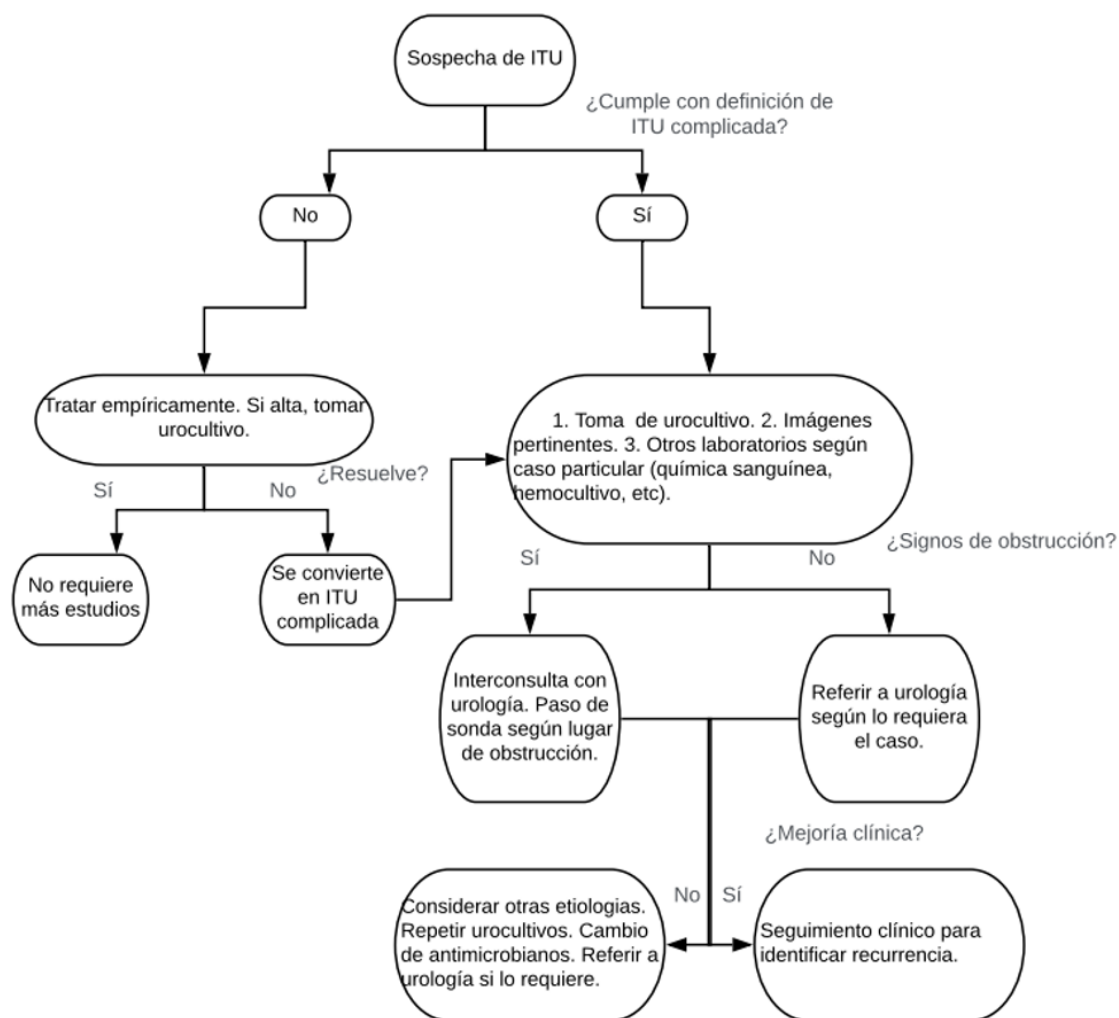
El tratamiento de los quistes de equinococo es quirúrgico. La aspiración percutánea está contraindicada por el riesgo de derramar el contenido quístico altamente antigénico que puede generar una reacción anafiláctica. En casos graves puede requerir nefrostomía.

Las infecciones por candidiasis ocurren en los pacientes con catéteres vesicales, y el retiro del catéter generalmente cura la candiduria en el 30 a 40 % de los casos. La irrigación continua con anfotericina B o Fluconazol 200 a 400 mg al día por siete días asociada al retiro o reemplazo del catéter puede ser efectiva para la eliminación de la candiduria a corto plazo, sin embargo, el seguimiento con fluconazol oral no es más efectivo que no ofrecer terapia. No se ha demostrado beneficio en el tratamiento de la infección asintomática, por lo tanto, la terapia no está recomendada (incluso en trasplantados renales). Las excepciones incluyen los pacientes que van a ser llevados a procedimientos en el tracto urinario que resulten en alteración del urotelio, en cuyos casos se debe intentar eliminar o suprimir la candiduria con fluconazol oral. Infrecuentemente la infección ascendente resulta en pielonefritis, especialmente en pacientes diabéticos o con obstrucción, lo que requiere tratamiento antifúngico y mejoría de la obstrucción. Los organismos susceptibles al fluconazol pueden ser tratados con este agente a dosis de 200 a 400 mg día por 14 días. La pielonefritis causada por *Candida glabrata* y *Candida Krusei* debe ser manejada con anfotericina B deoxicolato con o sin flucitosina oral. Los síntomas por cistitis son raros y son tratados con

fluconazol oral diariamente con 200 mg por 14 días, si son *cándidas* resistentes como *glabrata* o *krusei* deben de ser tratados con anfotericina B sistémica o por irrigación. Otros azoles diferentes al fluconazol ni las equinocandinas se recomiendan en el manejo de infecciones urinarias por su baja concentración de droga activa en la orina; por la misma razón, las formulaciones lipídicas de anfotericina B no están recomendadas.

## Conclusión

La ITU complicada es una infección relacionada con alta tasa de mortalidad y morbilidad que obliga a realizar una anamnesis y examen físico amplio para sospechar alteraciones en la vía urinaria y realizar un enfoque diagnóstico adecuado; además, en la mayoría de los casos se asocia a necesidad de antibioticoterapia intravenosa, monitoreo hospitalario y seguimiento estrecho.



**Algoritmo 1.** Abordaje de los pacientes con sospecha de infección del tracto urinario (ITU) complicada.

**Nota:** Adaptado de, Dielubanza, E., Mazur, D. and Schaeffer, A., 2014. Management of Non-catheter-associated Complicated Urinary Tract Infection. Infectious Disease Clinics of North America, 28(1), pp.121-134.

Diagnóstico	Oral	Parenteral
<b>Cistitis no complicada</b>	- Nitrofurantoína 100 mg cada 6 h, 5 días. - Fosfomicina 3 gr DU.	
<b>Cistitis complicada</b>		
Hombre o Mujer	- Nitrofurantoína 100 mg c/ 6 h, 7 días. - Fosfomicina 3 gr DU. - Otros según antibiograma.	
Mujer embarazada	- Fosfomicina o Nitrofurantoina* igual a complicada. - Cefalexina 500 mg c 6 h, 3 a 5 días. - Otros según antibiograma	
<b>Pielonefritis no complicada</b>		
Sin riesgo MDR**	- Levofloxacin 750 mg IV o VO <sup>^</sup> . - Ciprofloxacina 500 c 12 h VO <sup>^</sup> .	- Ceftriaxona 1 gr c 24 h. - Piperacilina Tazobactam 3,375 gr c 6 h / 4,5 gr c 6h. - Ciprofloxacina 400 c 12 h IV <sup>^</sup> . - Levofloxacin 750 mg IV o VO <sup>^</sup> . - Aztreonam 1 gr c 8 h
Con riesgo MDR**		- Meropenem 1 gr c 8 h - Imipenem 500 mg c 6 h - Doripenem 500 mg c 8 h
<b>Pielonefritis Complicada***</b>		
Sin riesgo MDR **		- Ceftriaxona 1 gr c 24 h. - Piperacilina Tazobactam 3,375 gr c 6 h / 4,5 gr c 6h - Aztreonam 1 gr c 8 h. - Ciprofloxacina 400 c 12 h IV <sup>^</sup> . - Levofloxacin 750 mg IV o VO <sup>^</sup> .
Con riesgo MDR **		- Meropenem 1 gr c 8 h - Imipenem 500 mg c 6 h - Doripenem 500 mg c 8 h

**Tabla 2.** Ejemplos de antibioticoterapia.

**Nota:** Adaptado de Bennett, J., Dolin, R. and Blaser, M., 2020. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 9th ed. Philadelphia: Elsevier.

\* Evitar en el tercer trimestre.

\*\* Colonización conocida con germen MDR, uso de TMP-SMX - FQ - B Lactámico amplio espectro, paciente internado en centro de atención médica (hospital, hogar de ancianos, centro de cuidado intensivo a largo plazo).

\*\*\* Obstrucción, comorbilidades médicas significativas, signos de enfermedad sistémica o gravedad (fiebre >39 grados, dolor en flancos severo, vómito, sepsis).

<sup>^</sup> Con antibiograma (alta resistencia en el medio).

MDR: Multidrug Resistant organism

Organismo	Antibiótico	Dosis	Comentarios
<b>Organismos productores de AmpC B Lactamasas</b> (Serratia, Pseudomonas, Proteus, Morganella, Providencia, Enterobacter, Citrobacter, Aeromonas, Acinetobacter)	Cefepime	1-2 gr IV c 8 h	Infecciones de bajo inóculo. MIC <2 preferiblemente. No cuando hay asociación con BLEE.
	Ciprofloxacina	400 c 12 h IV	Si susceptible
	Levofloxacina	750 mg IV o VO	Si susceptible
	Carbapenémicos	*Meropenem 1 gr c 8 h. *Imipenem 500 mg c 6 h. *Doripenem 500 mg c 8 h.	De elección en infecciones graves
<b>Organismos productores de BLEE</b> (E Coli, K Pneumonie, Enterobacter, Pseudomonas, Acinetobacter, Proteus)	Piperacilina Tazobactam	4,5 gr c 6 h	Infecciones urinarias sin bacteriemia, MIC <8.
	Carbapenémicos	*Meropenem 1 gr c 8 h. *Imipenem 500 mg c 6. h *Doripenem 500 mg c 8 h.	De preferencia en infecciones graves y bacteriemia.
<b>Carbapenemasas</b>	Interconsultar de manera urgente a infectología según el caso		
<b>Enterococcus Faecalis</b>	Ampicilina	1 a 2 gr c 6 h	
<b>Enterococcus Faecium</b>	Vancomicina	25 mg/Kg carga 15 a 20 mg/Kg c 12 h	Puede haber cepas resistentes a vancomicina, si lo son se puede utilizar linezolid.
<b>SAMR</b>	Vancomicina	25 mg/Kg carga 15 a 20 mg/Kg c 12 h	Pueden haber cepas con resistencia intermedia a vancomicina, si lo son se puede utilizar linezolid.

**Tabla 3.** Tratamiento para organismos multidrogo resistentes (MDR)

**Nota:** Adaptado de Dielubanza, E., Mazur, D. and Schaeffer, A., 2014. Management of Non-catheter-associated Complicated Urinary Tract Infection. *Infectious Disease Clinics of North America*, 28(1), pp.121-134.

SAMR: *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina.



## Bibliografía

1. Higuera NIA, Bronze MS. On the Subject of Urinary Tract Infections in the Elderly [Internet]. Vol. 360, American Journal of the Medical Sciences. Elsevier B.V.; 2020 [cited 2020 Dec 25]. p. 209–10. Available from: <https://aplicacionesbiblioteca.udea.edu.co:2598/32693915/>
2. Sabih A, Leslie SW. Urinary Tract Infections, Complicated [Internet]. StatPearls. StatPearls Publishing; 2018 [cited 2020 Dec 22]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28613784>
3. Cols CPO-M y. Prevalencia de infección urinaria, uropatógenos y perfil de susceptibilidad antimicrobiana. 2014.
4. Rubenstein JN, Schaeffer AJ. Managing complicated urinary tract infections: The urologic view. Vol. 17, Infectious Disease Clinics of North America. W.B. Saunders; 2003. p. 333–51.
5. Kang CI, Kim J, Park DW, Kim BN, Ha US, Lee SJ, et al. Clinical practice guidelines for the antibiotic treatment of community-acquired urinary tract infections. Infect Chemother [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2020 Dec 25];50(1):67–100. Available from: </pmc/articles/PMC5895837/?report=abstract>
6. Cols GM y. Enfermedades infecciosas principios y practica. 2012.
7. Herness J, Buttolph A, Hammer NC. Acute Pyelonephritis in Adults: Rapid Evidence Review. Am Fam Physician. 2020 Aug 1;102(3):173–80.
8. Geerlings SE. Clinical Presentations and Epidemiology of Urinary Tract Infections. 2016 [cited 2020 Dec 25]; Available from: [www.asmscience.org](http://www.asmscience.org)
9. Dielubanza EJ, Mazur DJ, Schaeffer AJ. Management of non-catheter-associated complicated urinary tract infection. Vol. 28, Infectious Disease Clinics of North America. W.B. Saunders; 2014. p. 121–34.
10. McLellan LK, Hunstad DA. Urinary Tract Infection: Pathogenesis and Outlook [Internet]. Vol. 22, Trends in Molecular Medicine. Elsevier Ltd; 2016 [cited 2020 Dec 31]. p. 946–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27692880/>
11. Bai AD, Bonares MJ, Thrall S, Bell CM, Morris AM. Presence of urinary symptoms in bacteremic urinary tract infection: a retrospective cohort study of Escherichia coli bacteremia. BMC Infect Dis [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2020 Dec 22];20(1):781. Available from: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-020-05499-1>
12. Antistio Alviz-Amador1, • Kevin Gamero-Tafur2, • Roger Caraballo-Marimon1 3 • José Gamero-Tafur4. Prevalencia de infección del tracto urinario, uropatógenos y perfil de susceptibilidad en un hospital de Cartagena, Colombia. 2016 [Internet]. Rev. Fac. Med. 2018 Vol. 66 No. 3: 313-7. 2018 [cited 2020 Dec 25]. p. 313–7. Available from: <http://www.scielo.org.co/pdf/rfmun/v66n3/0120-0011-rfmun-66-03-313.pdf>
13. Grupo Germen - Microorganismos [Internet]. [cited 2020 Dec 25]. Available from: <http://www.grupogermen.org/microorganismos.html>
14. Neal DE. Complicated Urinary Tract Infections. Vol. 35, Urologic Clinics of North America. Elsevier; 2008. p. 13–22.

# Capítulo 12

---

**Miguel Bernardo Giraldo Serna**

Residente de Medicina Interna,  
Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

**Sara Cristina Giraldo Serna**

Médica General,  
Universidad de Antioquia

**Andrés Felipe Barbosa Padierna**

Médico General, Universidad de Antioquia



## Introducción

La hipertensión arterial es una de las condiciones más prevalentes a nivel mundial que afecta a más de 1.000 millones de personas; además, es el principal factor de riesgo cardiovascular modificable, por lo que su identificación y manejo apropiados permitirá disminuir la incidencia y prevalencia de enfermedades cardiovasculares, que representan la primera causa de mortalidad en el mundo.

Del total de pacientes con hipertensión arterial, habrá entre un 5-10 % en quienes podremos identificar una causa clara de la misma, lo que constituye la presencia de hipertensión arterial secundaria. En ese sentido, se podrá tratar la causa y con ello, en muchos de los casos, curar al paciente de su hipertensión; esto principalmente en aquellos pacientes en quienes se realice el diagnóstico de manera temprana, con lo que se evitan los cambios irreversibles de la hipertensión arterial crónica.

Como la gran mayoría de los pacientes presentan hipertensión esencial y los estudios para el diagnóstico de hipertensión secundaria son costosos y dispendiosos, se debe reservar los mismos para un grupo selecto de pacientes en quienes exista una alta sospecha; es por eso que, en este capítulo se presenta el enfoque de dichos pacientes, con el fin de ofrecer al lector las herramientas para sospechar y diagnosticar la hipertensión arterial secundaria.

## Epidemiología

Como se mencionó previamente, del total de pacientes hipertensos, entre un 5 a 10 % pueden presentar hipertensión arterial secundaria, explicada por un número importante de causas, entre las que destacan la enfermedad reno-vascular, la apnea obstructiva del sueño y el hiperaldosteronismo primario, las cuales representan la mayoría de los casos; existen además, otras causas que completan los casos restantes: uso de drogas (tanto medicamentos como drogas de abuso), la presencia de coartación de la aorta y otras causas de origen endocrino como enfermedad tiroidea, síndrome de Cushing y feocromocitoma.

Si bien la hipertensión arterial secundaria se debe sospechar en pacientes jóvenes, algunas causas son más comunes en pacientes de edad avanzada, en especial en aquellos pacientes cuya causa es la enfermedad reno-vascular, sobre todo cuando esta es desencadenada por aterosclerosis, fenómeno mucho más común en adultos mayores.

## En quiénes sospechar hipertensión secundaria

Al tener en cuenta que la mayoría de los pacientes tienen hipertensión esencial, no se justifica la tamización para causas secundarias en todo paciente con la condición; sin embargo, existe un grupo de pacientes, con ciertas características, que sí se benefician de valoración específica en busca de causas secundarias:

- Hipertensión de aparición temprana: pacientes menores de 30 años sin historia familiar u otros factores de riesgo.
- Hipertensión resistente: persistencia de hipertensión (>140/90 mmHg) a pesar de tratamiento con 3 medicamentos que incluyan un diurético.
- Hipertensión grave (>180/110 mmHg) o emergencia hipertensiva.
- Elevación de la presión arterial en un paciente que previamente venía controlado.
- Presencia desproporcionada de daño de órgano blanco.
- Hipertensión de inicio súbito.
- Datos clínicos que hagan sospechar causas secundarias de hipertensión (ver más adelante).

Luego de tener la sospecha de hipertensión arterial secundaria, se debe descartar las posibles causas de pseudohipertensión y pseudorresistencia, para finalmente enfocar al paciente y solicitar los estudios de acuerdo con sus características clínicas y la sospecha etiológica que estas sugieran, en función de un uso razonable de los recursos disponibles.

## Pseudohipertensión y pseudorresistencia

Es fundamental evaluar la presencia de causas falsas de valores elevados de la presión arterial o por el contrario errores en el tratamiento o falta de adherencia de los pacientes que generen dicha elevación, a continuación, se mencionan los más relevantes:

En primer lugar es importante realizar la medición de la presión arterial con los aspectos técnicos y de preparación del paciente que permitan la aproximación más exacta

posible a la presión real, en este sentido se propone seguir las recomendaciones que enumera la guía de hipertensión arterial de la *American Heart Association* (AHA), la cual se referencia en la bibliografía; consta de varios pasos en los que se describe la preparación del paciente, los equipos adecuados para la medición, la técnica correcta, la documentación de las mediciones y su comunicación al paciente.

Existe un fenómeno de pseudohipertensión que se presenta principalmente en pacientes ancianos con arterias calcificadas y rígidas, en las que se obtiene cifras falsamente altas de presión arterial; cuando se sospeche dicho fenómeno se puede utilizar la maniobra de Osler, que consiste en la persistencia de palpación de la arteria radial y su pulso luego de insuflar el tensiómetro por encima de la presión arterial sistólica.

Una vez descartadas las situaciones anteriores, se debe analizar el tratamiento antihipertensivo del paciente; lo que ofrece dos situaciones específicas que pueden explicar la hipertensión, la primera de ellas es la inercia terapéutica y la segunda la falta de adherencia al tratamiento por parte del paciente, ambas deben ser corregidas o descartadas, antes de buscar causas secundarias.

Por último, se debe descartar la presencia de hipertensión de bata blanca, fenómeno en el que el paciente presenta elevación de la presión arterial en el consultorio, pero sus cifras de presión arterial reales se encuentran dentro de la normalidad. Siempre que se sospeche dicha presentación, se debe realizar un monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA), cuyo resultado confirma o descarta dicho diagnóstico y permite obtener más elementos o pistas sobre las características de la elevación de la presión arterial de los pacientes.

### Enfoque del paciente con sospecha de hipertensión secundaria

Luego de tener al paciente con sospecha y de haber descartado la presencia de pseudohipertensión o pseudorresistencia, se procede al último punto del enfoque de los pacientes con hipertensión arterial secundaria. En este momento de la evaluación es fundamental realizar un excelente interrogatorio y examen físico, pues de ellos dependen los paraclínicos solicitados para realizar el diagnóstico, siempre, como se ha mencionado previamente, con el uso adecuado y razonable de los recursos disponibles.

Para el desarrollo de este punto se describen las causas principales de hipertensión secundaria, cuáles son las características clínicas que las hacen sospechar y cuáles paraclínicos se debe ordenar para confirmar el diagnóstico.

**Apnea obstructiva del sueño:** (prevalencia del 5-30 %) se debe sospechar en pacientes obesos, con cuello corto y macroglosia que presenten ronquidos durante la noche, con somnolencia diurna exagerada y que tengan ausencia del fenómeno de *dipping* (descenso sostenido) de la presión arterial, o por el contrario presenten *dipping* inverso. Como forma de tamización, se puede utilizar la escala de Epworth o el cuestionario de Berlín; y para confirmar el diagnóstico se usa la polisomnografía, que sirve tanto para este motivo, como elemento para la titulación del dispositivo de presión positiva de la vía aérea (CPAP, por sus siglas en inglés), tratamiento de elección de dicha condición clínica.

**Enfermedad del parénquima renal:** (prevalencia del 2-10 %) normalmente se presenta de manera asintomática, pero puede existir historia de diabetes, infecciones urinarias a repetición, abuso de Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), nicturia e historia familiar de enfermedad poliquística renal; además, se puede identificar alteraciones de laboratorio como hematuria, proteinuria, elevación de la creatinina y otras alteraciones en el uroanálisis. Para su diagnóstico se complementan los paraclínicos para enfermedad renal crónica, entre los que destacan ecografía de vías urinarias y otros laboratorios según la causa de enfermedad renal que se sospeche. El tratamiento de este grupo va dirigido a tratar la causa de enfermedad renal, muchas ocasiones con necesidad de terapia de reemplazo renal; cabe anotar que en este grupo de pacientes es muy difícil lograr el control de las cifras tensionales.

**Enfermedad reno-vascular:** (prevalencia del 5-30 %) se puede presentar de dos formas: aquella relacionada con enfermedad aterosclerótica, la cual representa más del 80 % de las causas, o como displasia fibromuscular. La primera se presenta típicamente en pacientes de edad avanzada y con presencia de factores de riesgo cardiovascular, y es más común en hombres, mientras que la segunda es más común en mujeres jóvenes, sin factores de riesgo; en ambas se puede asociar a edema pulmonar repentino y hallazgo de soplos en la exploración abdominal, otro dato interesante que muchas veces se pasa por alto es el deterioro de la función renal luego del inicio de tratamiento antihipertensivo con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs)

o bloqueadores de los receptores de angiotensina II (ARA II). La tamización se hace con ecografía doppler de arterias renales y la confirmación diagnóstica requiere angiografía por tomografía o resonancia magnética. El tratamiento se basa en manejo médico (antihipertensivos orales), en caso de falta de respuesta o cuando la estenosis es bilateral o el paciente tiene un solo riñón se usa la angioplastia, preferiblemente percutánea.

**Hiperaldosteronismo primario:** (prevalencia del 1,4-23 %) representa la forma más prevalente de hipertensión arterial secundaria de origen endocrino; sus causas más comunes son el adenoma productor de aldosterona (APA) y el hiperaldosteronismo idiopático (HAI). Los pacientes presentan aumento de la secreción de aldosterona que induce un aumento en la reabsorción de agua y sodio a nivel renal, con eliminación de potasio, lo que genera aumento del volumen intravascular y elevación de la presión arterial. Clínicamente presentan hipertensión resistente, debilidad muscular, estreñimiento y fatiga, pero a menudo son pacientes asintomáticos. Solo un 40 % de ellos presentan hipocalcemia, que puede ir acompañada de alcalosis metabólica, excreción urinaria de sodio e hipernatremia. Para el diagnóstico es necesario evaluar la relación de aldosterona plasmática y la actividad de renina plasmática, cuyos valores varían según el método diagnóstico elegido, debido a las múltiples condiciones que pueden inducir errores en su determinación; por lo que se debe confirmar con la prueba de supresión de fludrocortisona o con la prueba de sobrecarga salina. Posterior al diagnóstico de hiperaldosteronismo primario se debe confirmar la localización con tomografía o resonancia magnética y muestreo selectivo de venas suprarrenales. La cirugía es el tratamiento de elección en los pacientes con APA e hiperplasia, mientras que el tratamiento medicamentoso con espironolactona o eplerenona es la terapia de elección en los pacientes con HAI.

**Síndrome de Cushing:** (prevalencia del <1 %) es una causa poco común. Los pacientes presentan las características típicas de la enfermedad como cara redonda o de luna llena, obesidad central, joroba, atrofia de la piel, estrías púrpuras y aparición de hematomas con facilidad. Para el diagnóstico se requiere medición de excreción de cortisol en orina de 24 horas o la prueba de supresión con dexametasona.

**Feocromocitoma:** (prevalencia del <1 %) los hallazgos clínicos se deben al aumento paroxístico de las catecolaminas plasmáticas, presentan hipertensión paroxística, cefalea pulsátil, sudoración, palpitaciones y palidez. El diagnóstico se

realiza mediante la determinación de metanefrinas en orina de 24 horas o de metanefrinas libres en plasma. Si es positivo, se debe realizar el diagnóstico de localización con resonancia magnética o tomografía abdominal; pero si son negativas, está indicada la gammagrafía con I-metayodobencilguanidina. El tratamiento de elección es la cirugía por vía laparoscópica después de bloqueo alfa adrenérgico.

**Enfermedad tiroidea:** (prevalencia del 1-3 %) tanto el hipertiroidismo como el hipotiroidismo se asocia con hipertensión arterial. Se debe sospechar ante la presencia de los síntomas característicos de dichas patologías. En el hipertiroidismo se presenta predominantemente elevación de la presión arterial sistólica, mientras que el hipotiroidismo se caracteriza por elevación de la presión arterial diastólica. En ambos casos se debe realizar pruebas de función tiroidea e iniciar el tratamiento específico.

**Uso de medicamentos:** (prevalencia del 2-4 %) múltiples medicamentos están asociados con la resistencia al tratamiento (**Tabla 1**). Siempre que los pacientes tengan el consumo de las sustancias mencionadas se debe sospechar que la hipertensión sea por estas y, en la medida de lo posible, se debe suspender su consumo.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)
Glucocorticoides
Fenilpropranolamina y sibutramina
Estimulantes (Anfetaminas y cocaína)
Descongestionantes (clorhidrato de fenilefrina, clorhidrato de nafazolina)
Anticonceptivos orales combinados
Antidepresivos (venlafaxina, inhibidores de la monoamino oxidasa)
Inmunosupresores (ciclosporina A, tacrolimus)
Inhibidores del factor de crecimiento vascular endotelial (bevacizumab)
Inhibidores de la tirosina quinasa (sunitinib, sorafenib)

**Tabla 1.** Fármacos relacionados con hipertensión arterial.

**Coartación de la aorta:** (prevalencia del <1 %) representa la segunda causa más común en niños y adolescentes y aproximadamente el 7 % de los casos de cardiopatía congénita. Se debe sospechar en pacientes con diferencia de presión arterial  $\geq 20/10$  mmHg entre las extremidades superiores e inferiores o entre el brazo derecho e izquierdo, asociado a pulsos femorales débiles, o índice tobillo brazo bajo; los pacientes presentan con frecuencia cefalea, frialdad en pies y dolor en las piernas durante la actividad física, además de soplo sistólico de eyección en la región interescapular. El método diagnóstico de elección es el ecocardiograma, pero también se puede realizar con tomografía o resonancia magnética. El tratamiento se puede realizar mediante reparación quirúrgica temprana o angioplastia percutánea con balón. En estos pacientes se recomienda el seguimiento a largo plazo, al menos cada 2 años con ecocardiograma y evaluación de la presión arterial mediante MAPA.

Una vez realizado el diagnóstico etiológico específico se procederá al tratamiento de dicha condición, en busca con del control de la presión arterial, cuya meta se podrá lograr en algunos pacientes, sobre todo cuando el diagnóstico se hace de manera temprana, antes de que el daño vascular de la hipertensión crónica genere cambios irreversibles.

## Conclusiones

La hipertensión arterial secundaria representa entre el 5-10 % de los casos de hipertensión arterial; si bien este porcentaje parece pequeño, termina afectando a un número importante de pacientes, dada la altísima prevalencia de hipertensión arterial en la población general.

Como se mostró a lo largo del capítulo, hay un grupo de pacientes en quienes se debe sospechar, y una vez se tenga dicha sospecha, se debe proceder de manera sistemática, con el fin de descartar la presencia de pseudohipertensión o pseudoresistencia, y finalmente enfocar al paciente en busca del diagnóstico etiológico basados en herramientas clínicas y paraclínicas de una forma prudente y razonable, en uso dirigido de las mismas, según la sospecha que se tenga, y no ordenando una batería de pruebas estándar a todos los pacientes.

Finalmente, una vez identificada la etiología, se debe dirigir la terapia con el fin de buscar un mejor control de la presión arterial y con ello la disminución del riesgo cardiovascular, para evitar así desenlaces adversos de morbilidad y mortalidad.

## Bibliografía

1. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D. International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. American Heart Association. 2020;75:1334-1357.
2. Rossi GP, Bisogni V, Rossito G, Maiolino G, Cesari M, Zhu R, Practice Recommendations for Diagnosis and Treatment of the Most Common Forms of Secondary Hypertension. High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention. 2020.
3. Rimoldi F, Scherrer Urs, Messerli H. European Society of Cardiology, Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen?. European Heart Journal (2014) 35, 1245–1254 doi:10.1093/eurheartj/eh534
4. B. Williams et al. Guía ESC/ESH 2018 sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial. Rev Esp Cardiol. 2019; 72(2):160.e1-e78.
5. Hernández H, Puello HL, Hipertensión arterial secundaria. Acta Médica Colombiana Vol.44N°2~Abril-Junio 2019: 40-46
6. Lamirault G, Artifoni M, Daniel M, Barber-Chamoux N et al, Resistant Hypertension: Novel Insights. Current Hypertension Reviews, 2019, 15, 1-12. DOI: 10.2174/1573402115666191011111402
7. Whelton et al. American College of Cardiology/American Heart Association, 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. 2018;71:e13-e115. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000065.
8. Villamil C , Badoui Rodríguez N. Abordaje diagnóstico de la hipertensión arterial secundaria. Univ. Med. 2018;59(1): 61-68.
9. National Heart Foundation of Australia. Guidelines for the diagnosis and management of hypertension in adults - 2016. Melbourne: National Heart Foundation of Australia, 2016.



# Capítulo 13

---

**Juliana González Franco**

Residente de Medicina interna,  
Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

**Camila Guerrero Bermúdez**

Residente de Medicina interna,  
Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

**Dr. Octavio Muñoz Maya**

Hepatólogo, Hospital Pablo Tobón Uribe



### Introducción

El hígado graso o esteatosis hepática se define como la acumulación anormal de grasa en los hepatocitos y clásicamente se ha dividido en hígado graso alcohólico (EHGA: enfermedad hepática grasa alcohólica) y en hígado graso no alcohólico (EHGNA: enfermedad hepática grasa no alcohólica). En este capítulo se hará referencia a la EHGNA.

### Definición

La esteatosis hepática se define como la presencia de infiltración grasa en más del 5 % de los hepatocitos, medido en una biopsia o por una fracción de densidad de protones > 5,6 % evaluada por medio de espectroscopia de resonancia magnética protónica. Si además de la esteatosis hay presencia de degeneración balonzante e inflamación lobular en la biopsia, entonces existe esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), una condición con un amplio espectro de severidad y que tiene el potencial de progresar a fibrosis, cirrosis y carcinoma hepatocelular (CHC) (1).

### Epidemiología

La EHGNA afecta aproximadamente al 30 % de la población mundial (2), es la causa más común de pruebas de función hepática alteradas en el mundo occidental y se encuentra estrechamente relacionada a desórdenes metabólicos; tanto así que se calcula que está presente hasta el 40-80 % de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y en 30-90 % de las personas obesas (1,3). Debido al aumento de la prevalencia de estilos de vida no saludables, la EHGNA cada vez es más frecuente y se considera un problema de salud pública global.

Dado que el diagnóstico definitivo es histológico y las biopsias se realizan en pacientes seleccionados, no se conoce su prevalencia real, pero sugiere que en promedio el 20 % pacientes con EHGNA tendrán EHNA, condición que actualmente está entre las 3 primeras causas de trasplante hepático en Estados Unidos (1,4).

### Fisiopatología

El exceso de grasa en el hígado se da por un desbalance entre la adquisición de lípidos y la remoción de estos a través de la oxidación, o su exportación en forma de VLDL. Múltiples vías explican este desbalance, lo que se conoce como modelo de múltiples hits. (3)

Inicialmente la ganancia de peso (por el excesivo consumo de glucosa, fructosa y ácidos grasos saturados) se asocia a expansión del tejido adiposo, lo que genera disfunción y muerte de adipocitos, lo que resulta a su vez en inflamación local y aumento de citocinas. Estas adipoquinas promueven la resistencia a la insulina (RI) y como efecto compensatorio para obtener energía de vías alternas se activan 2 procesos: 1. Aumento de la liberación de ácidos grasos libres (AGL) desde el tejido adiposo periférico y 2. Estimulo la lipogénesis de novo intrahepática; ambas estrategias aumentan la gluconeogénesis, con lo que se empeora la hiperglucemia y asimismo el acúmulo de grasa hepática (5).

Adicionalmente, se ha encontrado que factores como la edad relacionado con la reducción de la masa esquelética, el deterioro funcional y disminución de las hormonas sexuales lleva a una redistribución del tejido adiposo hacia los depósitos viscerales, y la genética principalmente estudiada a través de los genes PNPLA3 (relacionado con movilización de TAG de las gotas lipídicas), TM5SF2 (relacionado con secreción VLDL), GCKR (lipogénesis de novo) son factores predisponentes al desarrollo de EHGNA (6). (Ver Figura 1).

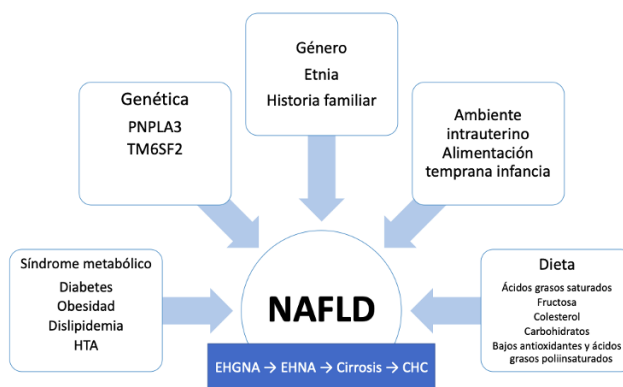


Figura 1. Teoría de múltiples hits en el desarrollo de esteatosis hepática. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD).

El metabolismo de los ácidos grasos se da por oxidación y este proceso genera especies reactivas de oxígeno (ROS) que no se alcanzan a aclarar completamente por las vías antioxidantes debido al influjo excesivo de AGL, lo que genera activación directa del sistema inmune, daño mitocondrial, alteración del ATP y muerte celular, fenómeno conocido como lipotoxicidad, proceso fundamental para el paso de la esteatosis simple a la esteatohepatitis (5,6).

Adicionalmente, el exceso de lípidos en las células de Kupffer favorece el cambio desde una respuesta M2 (anti-inflamatoria) a M1 (inflamatoria) y la obesidad se asocia a alteraciones en la microbiota intestinal (disbiosis), lo que afecta su función de barrera y favorece la translocación bacteriana o de productos bacterianos que inducen más inflamación tisular, y todo lo anterior confluye en el desarrollo de esteatohepatitis (5).

## Enfoque clínico

Algunos pacientes con EHNA pueden quejarse de fatiga, malestar general y disconfort abdominal inespecífico en cuadrante superior derecho, y al examen físico pudiera encontrarse hepatomegalia por la infiltración grasa, pero lo usual es que sean asintomáticos y en general no hay otros hallazgos diferentes a los propios del síndrome metabólico. En casos de cirrosis, las manifestaciones clínicas serán las típicas de esta enfermedad como: angiomas en araña, eritema palmar, ginecomastia y descompensaciones como ascitis, edema, sangrado digestivo o encefalopatía (7).

Si bien por la asociación de EHGNA con el síndrome metabólico suena lógico la utilidad de la tamización en pacientes de riesgo, esto es algo que no está recomendado universalmente, principalmente por los costos asociados y a la ausencia de una terapia eficaz (1,10). Por lo tanto, el escenario más frecuente para el diagnóstico de esta entidad es la evaluación de un paciente asintomático con un ultrasonido (US) que muestra esteatosis o una elevación aislada y leve de transaminasas que se encuentran de forma incidental; para su adecuado enfoque y diagnóstico es importante tener en cuenta los siguientes puntos:

1. **Laboratorio:** Los pacientes con EHGNA o EHNA típicamente cursan con ALT y AST entre 2-5 veces por encima del límite superior normal (LSN), aunque valores normales no excluyen el diagnóstico. La razón AST/ALT generalmente es menor de 1 (sobre todo en fases iniciales),

y cuando es mayor a 1 o en especial cuando es mayor de 2 es altamente sugestivo de enfermedad alcohólica. La fosfatasa alcalina puede estar elevada entre 2-3 veces el LSN, y otros análisis como la albúmina, bilirrubina y tiempos de coagulación son inicialmente normales y solo se alteran cuando se desarrolla cirrosis, al igual que la trombocitopenia y neutropenia (1).

Los pacientes con EHGNA pueden tener ferritina y saturación de transferrina elevada solo por inflamación, sin necesidad de tener una enfermedad por depósito de hierro asociada; incluso se propone que cuando la ferritina es mayor de 1,5 el LSN sugiere EHNA. De igual forma, la EHNA puede cursar con bajos títulos de anticuerpos antinucleares y antimúsculo-liso sin tener una hepatitis autoinmune, esto último se considera un epifenómeno y en ocasiones puede dificultar el diagnóstico.

2. **Imagen:** En caso de que no se tenga, la imagen de elección por relación costo beneficio es la ecografía; sin embargo, usualmente no tiene adecuada sensibilidad cuando la esteatosis es menor del 12,5-20 % como ocurre en enfermedad temprana (9).

3. **Exclusión de causas secundarias de esteatosis** (ver **Tabla 1**): En este punto es fundamental excluir el consumo significativo de alcohol, que es el principal diagnóstico diferencial por su frecuencia, y se define como más de 21 tragos estándar semanales o 2 diarios (un trago estándar contiene 14 gr. de alcohol) en hombres o más de 14 tragos estándar semanales o 1,5 al día en mujeres por un periodo mayor de 2 años (1).

Se ha propuesto un modelo predictivo para diferenciar enfermedad alcohólica de EHGNA, llamado ANI = *alcoholic liver disease to NAFLF index*, su ecuación se encuentra en internet y tiene en cuenta transaminasas, VCM (volumen corpuscular medio), IMC (índice de masa corporal) y sexo, y se considera que cuando es mayor de 0 favorece enfermedad alcohólica o menor de cero EHGNA, además, arroja una probabilidad de tener enfermedad alcohólica (15).

Las otras causas se descartan con la detección de hepatotropos (principalmente hepatitis C), un perfil lipídico y la historia clínica (principalmente medicamentos - ver **Tabla 1**) incluidos antecedentes familiares (Ej. Enfermedad de Wilson, abetalipoproteinemia, etc.)

Es importante tener en cuenta que la EHNA puede estar presente junto con otras causas de esteatosis o de enfermedad hepática crónica y ambas contribuir al desarrollo de cirrosis.

<b>Alcohol</b>	Medicamentos: Ácido valproico, antirretrovirales, amiodarona, metotrexate, tamoxifeno, esteroides, cocaína, AINEs, tetraciclinas, aspirina.
<b>Hepatitis C</b>	Nutrición parenteral
<b>Enfermedad celíaca</b>	Hígado graso agudo del embarazo
<b>Enfermedad de Wilson</b>	Inanición
<b>Lipodistrofia</b>	Síndrome HELLP
<b>Abetalipoproteinemia</b>	Errorres innatos del metabolismo (ejemplo, enfermedad de Wolman)

**Tabla 1.** Causas secundarias de esteatosis hepática.

**4. Exclusión de causas secundarias de enfermedad hepática crónica:** Se estudiarán únicamente en casos en que el contexto clínico sugiera su coexistencia. Algunas a considerar son:

- Deficiencia alfa 1 antitripsina: Tos crónica, disnea, diagnóstico de EPOC temprano, vasculitis o paniculitis, enfermedad hepática con hepatomegalia y enzimas hepáticas elevadas.
- Hepatitis autoinmune: Mujeres jóvenes, con antecedente de enfermedad tiroidea. Se solicitan ANA (anticuerpos antinucleares), ASMA (anticuerpos antimúsculo), antiLKM1 (anticuerpos antimicrosomales hígado-riñón tipo 1). Tener en cuenta que en NAFLD pueden existir títulos bajos de estos anticuerpos.
- Hemocromatosis hereditaria: Diabetes bronce, artritis, falla cardíaca, antecedente familiar. Solicitar hemoleucograma, ferritina, transferrina y test genéticos si se considera necesario (gen HFE).

- Enfermedad de Wilson: Manifestaciones neuropsicológicas asociado a enfermedad hepática temprana (<40 años) con antecedente familiar. Considerar cobre en orina de 24 horas, ceruloplasmina, genética.

Después de establecer el diagnóstico de EHNA se recomiendan los siguientes pasos: 1. Realizar una evaluación del riesgo cardiovascular (Glicemia, perfil lipídico, circunferencia abdominal, IMC, tabaquismo) e intervenir lo necesario y 2. Estratificar al paciente en cuanto al riesgo de tener esteatohepatitis y fibrosis.

### Estratificación del riesgo y seguimiento

La esteatosis simple en general tiene un curso indolente, puede ser seguida por el médico general a intervalos de un año o más y el enfoque está dirigido al control de otros factores de riesgo cardiovascular e identificar los pacientes con alto riesgo de tener EHNA con o sin fibrosis (grupo de riesgo de desarrollar cirrosis o CHC) para remitirlos al especialista, y que este realice un seguimiento más estrecho, defina la realización de biopsia y/o la búsqueda activa de complicaciones de la cirrosis, y en casos pertinentes determine la indicación de trasplante.

El diagnóstico definitivo de la EHNA es histológico, sin embargo, la biopsia hepática es un procedimiento costoso y con alta tasa de complicaciones (dolor, sangrado, variabilidad de la muestra, muerte), por este motivo no es viable realizarla en todos los casos y se reserva para aquellos con alta sospecha de fibrosis en caso de cambio el manejo, si hay una duda diagnóstica o se sospecha otra enfermedad hepática crónica además de la EHNA (Ej. Hepatitis autoinmune + EHNA) (10). Por lo tanto, la estratificación no invasiva para diferenciar la EHNA de la EHNA y la fibrosis es fundamental.

Estas técnicas se agrupan en 2 categorías, una biológica que se basa en la medición de biomarcadores asociados con enfermedad hepática o producidos por el parénquima fibrótico o inflamado, y otra física que parte de las propiedades viscoelásticas del tejido hepático y mide a través de imagen la presencia de rigidez como un marcador alterno de fibrosis (13).

Para diferenciar la EHNA de la EHNA actualmente no hay modelos de predicción con buena exactitud, clínicamente la podemos sospechar si el paciente tiene elevación de transaminasas, síndrome metabólico o solo DM2, que son factores asociados con la progresión de esteatosis simple a esteatohepatitis. La citoqueratina 18 es un biomarcador novedoso, producto de la apoptosis de hepatocitos que predice

adecuadamente la presencia de EHNA con sensibilidad en un rango de 66 a 88 % y especificidad de 82 a 87 % pero hasta el momento no está ampliamente disponible (10).

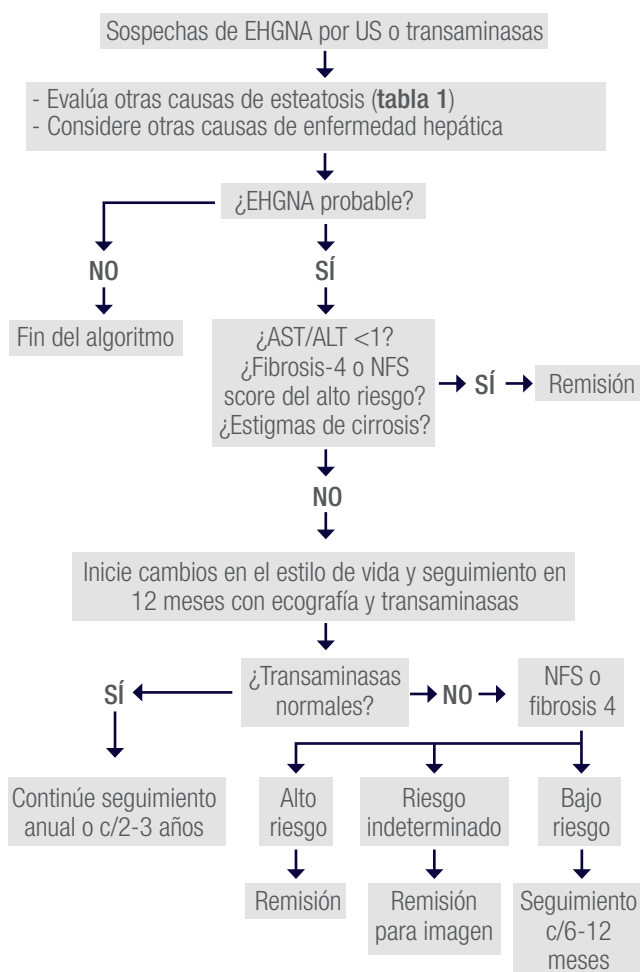
Ya en cuanto a la fibrosis, existen varias estrategias para estratificación no invasiva, todas ellas tienen en común un mejor rendimiento para identificar los casos de fibrosis avanzada y para excluir la presencia de esta, pero no son tan precisas en los casos de fibrosis inicial (12).

De los modelos clínicos los de mejor rendimiento son el score de NFS (NAFLD fibrosis score) y el fibrosis 4 score, ambos fácilmente accesibles (requieren exámenes simples como ALT, AST, plaquetas, albúmina, etc.) y tienen buenos valores predictivos negativos (alrededor del 88 %) por lo que son útiles para descartar la presencia de fibrosis (punto importante para el médico de atención primaria), pero los valores predictivos positivos no son tan buenos (alrededor del 70 %) por lo que cuando son positivos siempre requieren confirmación ya sea con una biopsia o una técnica de imagen (13); además, hasta en el 30 a 50 % de los casos pueden dar resultados indeterminados, lo que indica el uso de otra estrategia diagnóstica para definir la conducta (1,9).

Las técnicas de imagen tienen una mejor correlación con el grado de fibrosis y se hacen por ultrasonido (elastografía transitoria controlada por vibración [fibroscan], elastografía de ondas de corte [EOC], imágenes de impulso de fuerza de radiación acústica [IFRA]) o por resonancia magnética (elastografía por resonancia magnética) (14). La indicación es para pacientes con un NFS o fibrosis 4 score alto o indeterminado para precisar si tienen un grado de fibrosis clínicamente significativo (12) (ver **Algoritmo 1**).

De todas las anteriores, el fibroscan es el que cuenta con mayor evidencia en cuanto a la EHNA y tiene la ventaja de ser económico y con una sensibilidad y especificidad alrededor del 90 % (12), sin embargo, según la experiencia local puede ser fallido hasta en el 20 % de los casos (14) y el rendimiento es menor en obesos, pacientes con ascitis o elevación marcada de transaminasas.

La elastografía por resonancia tiene una mejor correlación con el grado de fibrosis sobre todo en fases iniciales; en grados de fibrosis 3 y 4 es muy similar al fibroscan, y la obesidad no interfiere con el resultado, sin embargo, es más costosa y no se recomienda de rutina (14).



**Algoritmo 1.** Abordaje de la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA). US: ultrasonido; NFS: NAFLD fibrosis score.

## Tratamiento

El control de los factores de riesgo cardiovasculares tradicionales (obesidad, hipertensión arterial, diabetes mellitus) tiene un impacto positivo tanto a nivel hepático como sistémico (2). Por otro lado, la evidencia acerca de otro tipo de moléculas es controversial, basada en estudios clínicos de muestra limitada, con desenlaces subrogados (cambios histológicos) sin seguimiento a largo plazo y su uso requiere una decisión compartida con el paciente. A modo de resumen tenemos que:

- La reducción de peso logra estabilizar la esteatosis, y cuando es mayor del 10 % puede revertir la esteatohepatitis. La cirugía bariátrica es útil por el mismo motivo, pero no se recomienda por EHNA pura, sino en pacientes obesos que cumplan requisitos para la misma (1,10).
- Los pacientes con EHNA en general tienen un perfil lipídico pro-aterogénico y se benefician del uso de estatinas para reducir el riesgo cardiovascular. Este grupo de pacientes no tienen un riesgo aumentado de hepatotoxicidad inducida y su uso posiblemente reduzca el nivel de aminotransferasas (10).
- La vitamina E ha demostrado mejoría histológica significativa de la inflamación en pacientes con EHNA comprobada por biopsia, la evidencia de mejor calidad proviene del estudio PIVENS, en donde se usó d-alfa-tocoferol a dosis de 800 UI/día. En ese ECA se excluyeron pacientes diabéticos, pero el efecto en este grupo de pacientes parece preservarse (11). Sin embargo, existe controversia sobre un posible aumento en la mortalidad, riesgo de cáncer de próstata y ACV hemorrágico, y no hay datos de alta calidad sobre seguridad, lo cual es importante tener en cuenta debido a que los efectos se mantienen mientras se consume el medicamento, por lo que requerirá un uso a largo plazo (1).
- La pioglitazona también ha demostrado mejoría histológica a dosis de 30 mg/día en pacientes con y sin diabetes, sin embargo, se ha asociado a aumento de peso y fracturas por fragilidad y se desconoce el balance riesgo-beneficio de su uso a largo plazo (1). Otros receptores del proliferador del peroxisoma como el fenofibrato no ha demostrado beneficio en cambios histológicos (12).
- De los análogos de GLP-1, puntualmente el liraglutide fue recientemente evaluado en un pequeño estudio de 50 pacientes y demostró mejoría histológica, sin embargo, es prematuro recomendarlo de forma rutinaria (10). Los ácidos grasos omega 3 y el ácido ursodesoxicólico hasta el momento no han demostrado cambios histológicos significativos en pacientes con EHNA (12).
- Existen múltiples ensayos clínicos fase 2 en curso con inhibidores de la carboxilasa del acetil Co-A, antagonistas del receptor  $\beta$  de hormona tiroidea y agonistas del receptor farnesoide, que posiblemente tengan impacto en el futuro cercano (4).

## Pronóstico

La esteatosis aislada en general tiene un curso indolente, sin embargo, tienen un riesgo de muerte mayor que en la población general y la principal causa de muerte es enfermedad cardiovascular, seguida de malignidad extra-hepática y en tercer lugar cirrosis y/o CHC. La presencia de esteatohepatitis acentúa el riesgo de muerte, principalmente debido a enfermedad hepática (cirrosis y CHC) (4). Finalmente, la EHNA aislada es una de las causas de CHC en hígado no cirrótico (10), sin embargo, debido a la alta prevalencia de la EHNA en la población y la poca frecuencia del CHC se asume que este riesgo es extremadamente bajo.

## Conclusiones

1. El hígado graso no alcohólico es la manifestación hepática del síndrome metabólico, desencadenado por hábitos de vida no saludables, frecuentemente coexiste con otros factores de riesgo cardiovascular y cada vez es más frecuente en la población.
2. El diagnóstico de esta entidad es por ultrasonido y generalmente se da en la evaluación de unas transaminasas elevadas de causa no clara. Siempre se requiere descartar otras causas de esteatosis, aunque el alcohol es la más frecuente también puede originarse por medicamentos, hepatitis c, alteraciones genéticas, enfermedad de Wilson, etc.
3. Después del diagnóstico es primordial diferenciar el hígado graso simple de la esteatohepatitis y la fibrosis, pues el pronóstico es diferente; para esto se puede hacer uso de herramientas no invasivas y en casos selectos la biopsia.
4. Hasta el momento no hay ninguna terapia médica aprobada, se debe insistir en cambios en el estilo de vida, considerar la vitamina E con sus posibles efectos adversos y comentarlo con el paciente para que sea una decisión compartida.



## Bibliografía

1. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), & European Association for the Study of Obesity (EASO) (2016). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of hepatology*, 64(6), 1388–1402.
2. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016; 64(1): 73-84.
3. Brunt EM, Wong VWS, Nobili V, Day CP, Sookoian S, Maher JJ, et al. Nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Dis Prim*. 2015;1(December):1–22.
4. Diehl, A. M., & Day, C. (2017). Cause, Pathogenesis, and Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. *The New England journal of medicine*, 377(21), 2063–2072.
5. Manne V, Handa P, Kowdley K V. Pathophysiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Liver Dis [Internet]*. 2018;22(1):23–37.
6. Stefan N, Häring HU, Cusi K. Non-alcoholic fatty liver disease: causes, diagnosis, cardiometabolic consequences, and treatment strategies. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(4):313–24.
7. Sheth SG and, Chopra S. Epidemiology, clinical features, and diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in adults. *Up To Date*. 2019;1–19.
8. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328–57.
9. Westfall E, Jeske R, Bader AR. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Common Questions and Answers on Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*
10. The Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases. 2019.
11. Fernando Bril et al. Role of Vitamin E for Nonalcoholic Steatohepatitis in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes care* 2019.
12. James Philippe G. Pharmacologic Treatment Strategies for Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterol Clin N Am*. 2020
13. Castera, L., Friedrich-Rust, M., & Loomba, R. (2019). Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*, 156(5), 1264–1281.e4.
14. Tapper EB, Loomba R. Noninvasive imaging biomarker assessment of liver fibrosis by elastography in NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018 May;15(5):274-282. doi: 10.1038/nrgastro.2018.10. Epub 2018 Feb 21.
15. Dunn W, Angulo P, Sanderson S, Jamil LH, Stadheim L, Rosen C, et al. Utility of a New Model to Diagnose an Alcohol Basis for Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2006;131(4):1057–63.

# Capítulo 14

---

**Fernando López Urbano**

Internista Universidad de Antioquia,  
Hospital Universitario San Vicente Fundación

**José Carlos Álvarez Payares**

Residente de Medicina Interna,  
Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

**Marcel Enrique Ribero Vargas**

Residente de Medicina Interna,  
Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia



## Introducción

Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) son enfermedades diversas y desafiantes, con un pronóstico no tan bueno generalmente. Se caracterizan por un compromiso difuso del parénquima pulmonar, con una importante carga de morbimortalidad en la gran mayoría de sus presentaciones. Actualmente tiene un aumento creciente en la literatura médica con el fin de comprender las enfermedades y lograr el mejor manejo de estas afecciones. De manera general y en miras al tratamiento, las enfermedades intersticiales se han clasificado tradicionalmente según su probable etiología entre las que destacan la autoinmune, mediada por factores externos, neumonías idiopáticas y misceláneas. Esto además tiene un punto de confusión dado que independiente del grupo etiológico existen patrones radiológicos que son iguales a pesar de que la causalidad sea diferente.

Las más recientes guías de la clasificación de las neumonías intersticiales idiopáticas son de la *American Thoracic Society* (ATS) de 2013 donde se encuentran clasificadas en:

### Neumonías idiopáticas mayores:

- Fibrosis pulmonar idiopática (FPI o IPF por sus siglas en inglés).
- Neumonía intersticial no específica idiopática (NINEI o NSIP por sus siglas en inglés).
- Bronquiolitis respiratoria con enfermedad pulmonar intersticial (BR-EPI o BR ILD por sus siglas en inglés).
- Neumonía intersticial descamativa (NID o DIP por sus siglas en inglés).
- Neumonía organizada criptogénica (NOC o COP por sus siglas en inglés).
- Neumonía intersticial aguda (NIA o IAP por sus siglas en inglés).

### Neumonías intersticiales idiopáticas de rara ocurrencia:

- Neumonía intersticial linfoide idiopática.
- Fibroelastosis pleuro-parenquimatosa idiopática.

### Neumonías intersticiales idiopáticas inclasificables

## Claves para el enfoque diagnóstico

Las claves de un adecuado diagnóstico están en un buen interrogatorio; es importante destacar para el enfoque de las neumonías intersticiales el uso de medicamentos potencialmente neumotóxicos, por lo que se recomienda consultar bases de datos que puedan dar indicio diagnóstico, entre ellas está <https://www.pneumotox.com/drug/index/>, donde se puede encontrar los diferentes reportes de enfermedades pulmonares intersticiales. También es importante la exposición a antígenos productores de hipersensibilidad. La existencia de síntomas generales que puedan orientar a enfermedades sistémicas (autoinmunes, sarcoidosis, entre otras), así mismo, manifestaciones propias de enfermedades autoinmunes y características específicas de cada una de ellas (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, esclerosis sistémica, entre otras). Ver **Tabla 1** con las principales ayudas diagnósticas que orientan a una posible enfermedad sistémica.

Prueba de laboratorio	Indicación	Interpretación
ANA; factor reumatoide; diferenciación de ANA, incluidos anticuerpos Jo-1 o Scl-70.	Sospecha de CTD oILD idiopática para la cual no se puede excluir CTD.	Los títulos bajos ocurren en hasta el 20 % de los pacientes con FPI, los títulos altos sugieren CTD subyacente.
Actividad de creatina quinasa, mioglobina, aldolasa.	Sospecha de miositis	Los valores elevados apoyan el diagnóstico de dermatomiositis.
Inmunoglobulinas	Sospecha de inmunodeficiencia	La disminución de las inmunoglobulinas séricas sugiere síndrome de inmunodeficiencia variable común o LIP.
Anticuerpos anti MPO y PR3	Sospecha de vasculitis	Anti PR3 sugestivo de GPA (síndrome de Wegener), poliangeítis microscópica Anti MPO sugestivo de CSS o MPA.
Anticuerpo antimembrana basal glomerular	Hemoptisis por DAH, insuficiencia renal	El resultado positivo es diagnóstico de Síndrome de Goodpasture.
Actividad de la enzima convertidora de angiotensina sérica, receptor de interleucina 2 soluble en suero.	Sarcoidosis	Baja sensibilidad y especificidad.
Anticuerpos IgG específicos en suero	Exposición a antígenos que causan HP	Válido solo dentro de un contexto clínico apropiado

Abreviaturas: ANA, anticuerpo antinuclear; MPO, mieloperoxidasa; PR3, proteinasa 3; CSS, síndrome de Churg Strauss; CTD, enfermedad del tejido conectivo; DAH, hemorragia alveolar difusa; FPI, Fibrosis pulmonar idiopática; GPA, granulomatosis con poliangeítis; LIP, neumonía intersticial linfocítica; ILD, enfermedad pulmonar intersticial; MPA, poliangeítis microscópica.

**Tabla 1.** Principales ayudas diagnósticas para orientar el enfoque de las enfermedades intersticiales pulmonares.

**Nota:** Adaptada de "Approach to the Diagnosis of Interstitial Lung Disease". Clin Chest Med 33 (2012) 1–10.

El estudio clave para la aproximación al diagnóstico es la Tomografía computada de alta resolución (TCAR), pilar fundamental para el enfoque dado que ofrece los patrones radiológicos, y aún se siguen describiendo signos radiológicos que ayudan al enfoque. Esta herramienta diagnóstica nos ayuda a enfocar el paciente, inicialmente al descartar la fibrosis pulmonar con el patrón de neumonía intersticial usual (NIU o UIP por sus siglas en inglés), ya que cuando existen patrones alternativos son útiles los estudios histológicos adicionales y potenciales tratamientos cuando la etiología debe ser precisada.

## Patrones de TCAR

- NIU: predominio subpleural y basal, la distribución es a menudo heterogénea (ocasionalmente difusa, puede ser asimétrica). Además, existe panal con o sin bronquiectasias por tracción o bronquiolectasias.

También se encuentran patrones probables, indeterminados y diagnósticos alternativos sin elementos radiológicos compatibles con NIU, dentro del espectro con patrón reticular sin presencia de panal, o mínimo vidrio esmerilado; igualmente sutil reticulación, mínimo vidrio o distorsión (también llamado

patrón NIU temprano). Es importante destacar hallazgos de diagnósticos alternativos como lo son la presencia de quistes, mosaico de atenuación, micro nódulos profusos, nódulos centrolobulillares, nódulos, consolidación, o la distribución peribroncovascular, perilinfática, en lóbulos superiores o medios. Otros hallazgos son las placas pleurales (considerar asbestosis), esófago dilatado (sospechar enfermedad del tejido conectivo), erosiones claviculares distales (considerar artritis reumatoide), compromiso ganglionar extenso, presencia de derrame pleural (enfermedades del tejido conectivo o tóxicos).

Para realizar el enfoque en aquellos patrones que puedan ser diferentes a la NIU se puede realizar un estudio histológico con biopsia transbronquial o mediante cirugía. La biopsia transbronquial difícilmente puede excluir una FPI, pero su papel principal es descartar enfermedades como sarcoidosis y neumonía organizada.

La biopsia pulmonar mediante acto quirúrgico tiene mejor rendimiento y en general es segura con tasas de mortalidad bajas, en un metaanálisis realizado por Han Q, Luo Q, y colaboradores publicado en 2015 revisó las tasas de mortalidad agrupadas a 30 y 90 días que fueron del 2,2 % (intervalo de confianza [IC] del 95 % = 1,0-4,0) y 3,4 % (IC del 95 % = 1,8-5,5), respectivamente; la mortalidad posoperatoria compuesta fue del 3,6 % (IC del 95 % = 2,1-5,5) con una alta heterogeneidad; que al ser evaluada por subgrupos fue menor, sobre todo en aquellos pacientes con ventilación mecánica. Las estadísticas agrupadas demostraron una mayor tasa de mortalidad para los estudios que incluían pacientes dependientes de ventilación mecánica (VM) (7,8 %; IC del 95 % = 5,3-10,7) en comparación con los que excluían a los pacientes dependientes de VM (2,4 %; IC del 95 % = 1,5-4,2) ( $p < 0,001$ ), del mismo modo, dentro de los estudios primarios que lo describieron, el análisis de subgrupos basado en los métodos quirúrgicos reveló que la heterogeneidad se redujo en los estudios que realizaron VATS (cirugía toracoscópica video asistida, por sus siglas en inglés) (tasa de mortalidad de 2,9 %; IC del 95 % = 1,7-4,5;  $I^2 = 47,7$  %; chi cuadrado = 28,7;  $p = 0,018$ ), mientras que se observó una heterogeneidad significativa entre los estudios que utilizaron biopsia de pulmón abierta (tasa de mortalidad de 8,0 %; IC del 95 % = 1,6-18,5;  $I^2 = 77,7$  %; chi-cuadrado = 31,4;  $p < 0,0001$ ); sin embargo, no hay datos suficientes para considerar uno u otro método de intervención. Otros subgrupos fuente de heterogeneidad fueron los de inmunosupresión, ventilación mecánica y disfunción respiratoria grave (capacidad de difusión del pulmón para el monóxido de carbono  $< 35$  % o

capacidad vital forzada  $< 55$  % prevista), lo que sugiere que en este grupo la mortalidad pueda ser mayor, y en el que se debe seleccionar muy bien el caso a sopesar los riesgos y beneficios de realizar el procedimiento de manera individual.

## Estándar de referencia para el diagnóstico

El grupo multidisciplinario en el estudio de cada caso entre internistas, intensivistas, neumólogos, patólogos y reumatólogos; y la conclusión entre clínica, imágenes, histopatología y evolución de la enfermedad se considera el estándar de referencia para el diagnóstico de la enfermedad pulmonar intersticial. Es poco probable llegar a un diagnóstico evaluando paraclínicos u opiniones de manera aislada, así como solo imágenes sin un contexto adecuado.

## Tipos de enfermedad intersticial difusa

Existen alrededor de 300 EPID, lo que hace retador un enfoque individualizado, sin embargo, existen patrones ya mencionados anteriormente entre las enfermedades pulmonares intersticiales idiopáticas, y algunas con mayor relevancia clínica por su presentación y su tratamiento, así como su pronóstico entre las que destacan las siguientes:

### Fibrosis pulmonar idiopática (FPI)

Es la presentación más importante dentro de las patologías intersticiales dada su prevalencia y pronóstico. Además, se puede ver como el modelo de la enfermedad con fibrosis progresiva dentro de las enfermedades pulmonares intersticiales. Si bien la FPI es, por definición, una neumonía intersticial fibrosante crónica progresiva, solo una proporción de pacientes con otras EPID desarrollan este fenotipo y se desconoce el cómo y por qué llegan a esta entidad.

Ocurre de manera primaria en adultos mayores (incrementa después de los 50 años), en Canadá, por ejemplo, se informó que la prevalencia de FPI aumentó de 25,9 por 100.000 habitantes en pacientes de 50 a 59 años, a 507 por 100.000 habitantes a los 90 años. Esta entidad se caracteriza por un empeoramiento progresivo de la disnea y de la función pulmonar. La incidencia varía entre regiones geográficas; en Europa la incidencia mayor se encuentra en Reino Unido con 4,6 a 8,65 por 100.000 personas por año, y 6.000 personas diagnosticadas anualmente. La tasa más baja de FPI a nivel mundial se encuentra en Asia (Corea del Sur, Taiwán y Japón),

con tasas de incidencia que oscilan entre 1,2 y 4,16 por 100.000 personas por año; las variantes y los factores que conllevan a esta presentación aún no están bien dilucidados, aunque se cree que el reconocimiento de esta enfermedad a nivel mundial también esté arrojando el aumento de casos.

La fisiopatología planteada actualmente está dada por la activación de los fibroblastos y miofibroblastos a nivel del epitelio alveolar desencadenados por micro traumas repetitivos, lo que culmina en fibrosis. Existe un polimorfismo identificado en el gen MUC5B que está presente en 40 % de los pacientes con FPI; sin embargo, estos pacientes desarrollan de manera paradójica un curso más lento de la enfermedad y no parece estar influenciada por el tabaquismo. Existen dos fármacos que se han utilizado en esta entidad, aunque hasta ahora solo han disminuido la progresión y mejoría de los síntomas: el nintedanib y la pirfenidona. Existen análisis combinados en los cuales las aproximaciones estadísticas parecen tener una disminución en mortalidad, sin embargo, esto no se ha visto en desenlaces de los estudios primarios, y los desenlaces de mortalidad de los grupos fueron escasos en el tiempo de seguimiento.

Hasta ahora el cese de noxas pulmonares como suspender el tabaquismo, además del uso de oxígeno según indicación, rehabilitación pulmonar, tratamiento de la hipertensión pulmonar asociada y la vacunación son estrategias que disminuyen los síntomas y pueden mejorar la prueba de caminata de 6 minutos. El uso de antiácidos se recomienda, ya que una gran proporción de pacientes tienen reflujo, y la mitad de ellos son asintomáticos; es importante evaluar cada caso de manera individual.

El trasplante en los pacientes con FPI tiene una recomendación fuerte a favor en pacientes seleccionados, con una calidad de evidencia baja; se recomienda en aquellos pacientes con evidencia de progresión que ya se han considerado candidatos. La mortalidad postransplante a 5 años es alta según lo reportado a nivel internacional

### **Neumonía intersticial no específica idiopática (NINEI)**

La NINEI fue aceptada como una entidad distinta entre las neumonías intersticiales idiopáticas. El patrón de NINE ocurre no solo como una condición idiopática, sino también en una variedad de situaciones que incluyen enfermedades

del colágeno, neumonitis por hipersensibilidad y toxicidad por fármacos, o en algunos pacientes con fibrosis pulmonar familiar. Dado lo complejo del diagnóstico, el estándar de referencia con equipo multidisciplinario termina siendo crucial para el diagnóstico.

En la TCAR se encuentran las opacidades en vidrio esmerilado bilateral. En el 75% de los casos hay opacidades reticulares irregulares con bronquiectasias por tracción y bronquiolectasias. La ausencia de compromiso subpleural es útil para distinguir NINE de NIU. La consolidación puede ser un componente de neumonía organizada, y puede sugerir una enfermedad del tejido conectivo. La formación de panales es escasa o ausente al inicio de la presentación, pero su prevalencia y extensión puede aumentar durante el seguimiento, algo que se conoce por fase celular y fase fibrótica de la NINE.

En la histología destaca inflamación intersticial variable y fibrosis con apariencia uniforme. La mayoría de los casos de NINE tienen un patrón de lesión predominantemente fibrótico con casos raros de NINE celular aislada.

El pronóstico es variable. Algunos pacientes mejoran, otros permanecen estables o mejoran con el tratamiento, pero algunos evolucionan a fibrosis terminal y finalmente mueren.

### **Neumonitis por hipersensibilidad (NH)**

La NH puede tener diversos cursos de la enfermedad que van desde agudo, subagudo o crónico; así mismo, pueden variar sus presentaciones radiológicas y clínicas. El diagnóstico actual de neumonitis por hipersensibilidad combina información clínica, radiológica e histopatológica de manera multidisciplinaria.

La fisiopatología de esta entidad está dada por la respuesta a sustancias inhaladas, típicamente orgánicas, y las más comunes son los antígenos aviares, pero hay alrededor de 300 etiologías reportadas, como actinomicetos termófilos (pulmón del granjero), aire acondicionado, humedad, *Mycobacterium avium complex*, textiles, plásticos, entre otros. Una pista diagnóstica es la presencia de predominio linfocítico entre 30-40 % en el lavado bronco alveolar, aunque no es claro que este sea el umbral diagnóstico, así mismo la relación CD4/CD8 <1.



Sin embargo, este enfoque es muy variable, con escaso acuerdo entre los centros donde se estudia esta entidad. En un estudio reciente, en busca de consolidar unos posibles criterios diagnósticos, se encontró que hay dos escenarios en que los expertos en diferentes centros a nivel mundial encontraban mayor consenso posterior a una imagen sugestiva (consolidación, opacidades reticulares, combinación de opacidades reticulares, vidrio esmerilado y nódulos centrolobulillares, engrosamiento intersticial peribroncovascular, mosaico de atenuación, predominio del lóbulo superior):

- 1) Combinación de antígeno identificado en la historia, características de TCAR sugestivas de NH y linfocitosis de BAL (lavado broncoalveolar) superior al 40 %.
- 2) Cualquier escenario que incluyera una exposición identificada y una biopsia de pulmón con características que sugieran NH (inflamación bronquiocéntrica crónica, granulomas no necrotizantes mal formados, células gigantes, fibrosis intersticial centrada en las vías respiratorias, ausencia de diagnóstico alternativo).

La principal meta terapéutica es evitar la exposición al antígeno conocido que desencadene la NH, aunque algunos pueden continuar deterioro progresivo a pesar de ello y en ocasiones se han utilizado esteroides, azatioprina y metotrexato con resultados diversos, podría ser recomendado no tratar.

### **Enfermedad intersticial asociada al tejido conectivo (EI-ETC)**

La EI-ETC viene en aumento creciente lo que empeora el pronóstico y morbilidad de los pacientes con enfermedades del tejido conectivo. Todas las enfermedades del tejido conectivo pueden afectar el pulmón, de ellas, las más relevantes por frecuencia y gravedad son las miopatías inflamatorias (incluido el síndrome anti-sintetasa), la artritis reumatoide (AR) (donde la presentación más frecuente es la NIU) y esclerosis sistémica (ES). La presentación radiológica más frecuentes es la NINE, sin embargo, pueden presentar cualquier tipo de EPID.

La NIU en AR presenta progresiones similares a la FPI lo que pueda sugerir una vía común fisiopatológica.

La presentación clínica en un paciente con un diagnóstico evidente de enfermedad del tejido conectivo hace más fácil la

relación con las manifestaciones pulmonares. Sin embargo, los pacientes con enfermedades del tejido conectivo no siempre tienen todos los elementos diagnósticos y la presentación inicial puede ser una EPID, por lo que siempre hay que estar atentos a manifestaciones de estas enfermedades sistémicas. Los autoanticuerpos pueden ser una ayuda, pero cabe recordar que estos no hacen el diagnóstico si no hay manifestaciones clínicas de las enfermedades mencionadas.

La biopsia pulmonar en ocasiones no es tan útil y puede ser una opción para definir en qué fase de la enfermedad pulmonar se encuentra el paciente y si se beneficia de tratamiento específico. El tratamiento consta de identificar la enfermedad de base, hay diferentes fármacos estudiados para la EI-ETC, dentro de ellos se menciona el metotrexato, en ES la combinación de micofenolato y ciclofosfamida oral (SLS II), el uso de rituximab, ciclosporina y tacrolimus, entre otros, donde el desenlace esperado es la mejoría sintomática y disminución de la progresión, no la mortalidad. Recientemente se han utilizado anti fibróticos tipo nintedanib con mejoría en la prueba de caminata de 6 minutos.

En el año 2015 la ATS propuso el concepto de neumonía intersticial con características autoinmunes (IPAF, por sus siglas en inglés) para alertar sobre los elementos que sugieren autoinmunidad por la presencia de autoanticuerpos o características clínicas, pero sin un diagnóstico reumatológico establecido; esto aún es controversia a nivel mundial, y no es aceptado completamente.

### **Neumonía intersticial aguda (NIA)**

La NIA o síndrome de Hamman-Rich es una neumonía intersticial idiopática distinta caracterizada por una hipoxemia rápidamente progresiva, con alta tasa de mortalidad alrededor del 50 % sin ningún tratamiento probado. Los que sobreviven pueden tener buen pronóstico a largo plazo (similar al de los supervivientes del síndrome de dificultad respiratoria en adultos [SDRA]), pero algunos experimentan recurrencias o enfermedad pulmonar intersticial progresiva crónica.

En la fase exudativa inicial de la NIA, la TCAR muestra opacidades bilaterales en parches en vidrio esmerilado, a menudo con consolidación del pulmón dependiente. La última etapa de organización de la AIP se asocia con distorsión de los haces broncovasculares y bronquiectasias por tracción. El compromiso en la TCAR se asocia independientemente

con la mortalidad. La biopsia muestra una forma aguda y/u organizativa de daño alveolar difuso (DAD) que es indistinguible del SDRA.

En la biopsia en fase organizativa las membranas hialinas pueden pasar desapercibidas o estar ausentes y los hallazgos clave incluyen distribución difusa, pérdida del tejido conectivo con engrosamiento de la pared alveolar e hiperplasia de neumocitos prominente. Puede haber fibrosis de fondo oculta y, si muestra características de NIU, se debe considerar la exacerbación aguda de la FPI subyacente. La NIA puede progresar a patrón similar a NINE fibrótico o a una fibrosis severa con panalización.

### **Neumonía organizada criptogénica (NOC)**

La NOC sigue estando incluida en la clasificación de las neumonías idiopáticas mayores. Debido a que muchos casos son secundarios, se sugiere el uso del término genérico "Neumonía organizada" para este patrón de reacción; un ejemplo es la neumonía organizada asociada a AR. La presentación típica es una enfermedad subaguda corta (mediana, menos de 3 meses) con grados variables de tos y disnea.

La TCAR muestra de manera característica una consolidación en parches y a menudo migratoria en un patrón subpleural, peribronquial o en banda, comúnmente asociado con opacidad en vidrio esmerilado. Las opacidades perilobulillares y el signo del halo invertido (o del atolón) pueden ser útiles para el diagnóstico, y el derrame pleural unilateral o bilateral puede estar presente de 10 a 30 %. La NOC es un proceso irregular que se caracteriza principalmente por una neumonía organizada que afecta los conductos alveolares y los alvéolos con o sin pólipos intraluminales bronquiolares.

Es una entidad que responde bien al manejo con corticosteroides orales, pero la recaída es común; no obstante, hay reportes de falta de respuesta ante ellos. Algunos de estos casos se caracterizan por fibrosis intersticial residual o progresiva, con o sin episodios recurrentes de NOC.

### **Neumonía intersticial linfoide idiopática (NILI o LIP por sus siglas en inglés)**

La mayoría de los casos de NILI se asocian con otras afecciones, y los casos idiopáticos todavía ocurren raramente. Algunos casos muestran una formación de quistes llamativa

en la TCAR. En la clasificación de neumonías intersticiales del 2002 y en el estudio reciente de la ATS encontraron que la NILI antes diagnosticada, era considerada posteriormente NINE en fase celular. Por lo que desde 2002 se han publicado pocos casos de NILI idiopática.

### **Asociadas a tabaquismo**

La BR-EPI y la neumonía intersticial descamativa (NID) representan un espectro histológico de acumulación de macrófagos, y su distinción depende de la extensión y distribución de este proceso (con patrón de la enfermedad en la TCAR). Sin embargo, la presentación clínica, los hallazgos por imágenes y la respuesta al tratamiento difieren y están separados. Estas neumonías abarcan ampliamente las asociadas a tabaquismo en la NID, y casi todos los casos de BR-EPI e histiocitosis de células de Langerhans. Cabe resaltar que dentro de las neumonías asociadas al tabaquismo también entra la NINE.

### **Comentario**

En el texto se trata de hacer un enfoque inicial a la aproximación del paciente con EPID, mayoritariamente de origen idiopático; el gran componente de neumonías intersticiales y las causas amplias de estas afecciones hacen que cada paciente tenga diferentes presentaciones de la enfermedad, así como la causa y el tratamiento sean diferentes. La intención es tener una idea amplia sobre las presentaciones más comunes y sus características, así como entender el reto diagnóstico que debe contemplar un grupo multidisciplinario que correlacione los hallazgos por imagen, clínicos e histopatológicos.

### **Conclusiones**

Las EPID son un grupo de más de 150 entidades patológicas que difieren significativamente con respecto a la prevención, terapia y pronóstico. Por lo que la estrategia diagnóstica en un paciente con EPID se basa en consideraciones sobre la dinámica de la clínica (agudo, subagudo, crónico), la causa (conocido o desconocido), el contexto de la enfermedad en la presentación (presencia de extrapulmonar/manifestaciones de enfermedades sistémicas) y por supuesto, los hallazgos de la TCAR. Todo este conjunto de consideraciones permitirá tener un poco más clara la enfermedad que afecta al paciente y el manejo a ofrecer.

## Bibliografía

1. Raghu G, Collard HR, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183 (6): 788-824.
2. Travis WD, Costabel U, et al. ATS/ERS Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias. An official American Thoracic Society/ European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Sep 15;188(6):733-48.
3. Raghu G, Remy-Jardin M, et al; American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society, and Latin American Thoracic Society. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Sep 1;198(5):e44-e68.
4. Han Q, Luo Q, et al. Diagnostic yield and postoperative mortality associated with surgical lung biopsy for evaluation of interstitial lung diseases: A systematic review and meta- analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 149 (5): 1394-401.e1.
5. Olson AL, et al. The epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis and interstitial lung diseases at risk of a progressive-fibrosing phenotype. *Eur Respir Rev* 2018; 27 (150): 180077.
6. Nathan SD, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Gaspole I, Glassberg MK, et al. Effect of pirfenidone on mortality: pooled analyses and meta-analyses of clinical trials in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet Respir Med* 2017; 5 (1): 33-41.
7. Kouranos V, Jacob J, Nicholson A, Renzoni E. Fibrotic Hypersensitivity Pneumonitis: Key Issues in Diagnosis and Management. *J Clin Med* 2017; 6 (6).
8. Richeldi L, Cottin V, du Bois RM, Selman M, Kimura T, Bailes Z, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS® trials. *Respir Med* 2016; 113: 74-9.
9. Morisset J, Johannson KA, et al. Identification of Diagnostic Criteria for Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. An International Modified Delphi Survey. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197 (8): 1036-44.
10. Fischer A, Brown KK, et al. Mycophenolate Mofetil Improves Lung Function in Connective Tissue Disease-associated Interstitial Lung Disease. *J Rheumatol* 2013; 40 (5): 640-6.
11. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, Furst DE, Khanna D, Kleerup EC, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4 (9): 708-19.
12. blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4 (9): 708-19.

# Capítulo 15

---

**Mateo Orozco Marín**

Residente de Medicina interna,  
Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

**Jhon Edwar García Rueda**

Médico General, Universidad de Antioquia

**José Emilio Agámez Gómez**

Médico General, Universidad de Antioquia

**Edwin De Jesús De La Peña Arrieta**

Médico General, Universidad de Antioquia

**Luis Antonio Rodríguez Arrieta**

Fellow de Endocrinología, Facultad de Medicina,  
Universidad de Antioquia.



## Introducción

La cetoacidosis diabética (CAD) y el estado hiperosmolar hiperglucémico (EHH) son, sin lugar a duda, las dos complicaciones más graves y potencialmente mortales en los pacientes diabéticos. Si bien la CAD es más común en personas jóvenes con diabetes mellitus tipo I (DM1) y el EHH es más frecuente en adultos de edad avanzada con Diabetes mellitus tipo II (DM2), es de gran importancia aclarar que tanto la CAD y el EHH pueden ocurrir en pacientes con DM1 y DM2. Los hallazgos más representativos de la CAD se ejemplifican en la tríada de hiperglucemia, acidosis metabólica e incremento total de cetonas en sangre; mientras que en el EHH se encuentra hiperglucemia marcada, hiperosmolaridad y depleción marcada de volumen en ausencia de cetoacidosis significativa.

El manejo adecuado de estas emergencias inicia con un diagnóstico y tratamiento temprano, los cuales son fundamentales para impactar el pronóstico del paciente; esto es particularmente importante para el diagnóstico clínico de los pacientes que debutan con CAD euglucémica, con el advenimiento de nuevas terapias como los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2). El pilar de tratamiento tanto en la CAD como en el EHH consiste en hidratación agresiva, terapia insulínica, reposición electrolítica, diagnóstico e intervención del evento precipitante subyacente. Se pretende en estas líneas proporcionar al clínico herramientas a la luz de la evidencia actual sobre epidemiología, fisiopatología, cuadro clínico y manejo protocolizado de las principales emergencias hiperglicémicas.

## Epidemiología

La diabetes mellitus es una de las enfermedades más frecuentes en nuestra población. Se presume que para el 2045 habrá 100 millones de personas con diabetes de novo, comparadas con las estadísticas del 2017, por ende, también se espera un aumento en sus complicaciones metabólicas agudas.

La mayoría de los pacientes con CAD están entre 18 y 44 años (56 %), con un 24 % entre los 45 y 65 años; sin encontrar diferencias entre hombres y mujeres. Previo al descubrimiento de la insulina (1921), las crisis hiperglucémicas eran estados fatales y de mal pronóstico, cuya mortalidad alcanzaba el 100 %; pero gracias a la terapia de reemplazo insulínica su pronóstico cambió drásticamente. La CAD es la causa más común de muerte en niños y adolescentes con DM1 y da cuenta de la mitad de todas las muertes en pacientes

diabéticos menores de 24 años. En el adulto con CAD, la mortalidad general es <1 %, pero puede ser hasta del 5 % según comorbilidades y la edad. La mortalidad atribuida a EHH es considerablemente mayor, entre 5 a 20 %. La muerte en estas condiciones es raramente debida a las complicaciones metabólicas de la hiperglucemia o cetoacidosis, y se explica más por la enfermedad subyacente precipitante de la crisis.

## Fisiopatología

En general, se acepta que tanto la CAD como el EHH se producen cuando existe un déficit absoluto o relativo de insulina en un escenario en el que se encuentran al alza las hormonas contrarreguladoras (principalmente glucagón, catecolaminas y cortisol) debido a una enfermedad aguda o procesos infecciosos.

En los pacientes con Diabetes mellitus, el déficit total de insulina lleva a un aumento de la gluconeogénesis, así como la glucogenólisis hepática y renal; secundario a una mayor disponibilidad de precursores como lactato, glicerol, u otras sustancias, entre ellas aminoácidos: alanina, glicina y serina, cuyas vías metabólicas se encuentran estimuladas por el aumento de glucagón y cortisol, que a su vez, disminuyen la captación de glucosa por los tejidos periféricos y contribuyen a la hiperglucemia. Las concentraciones bajas de insulina llevan a un catabolismo proteico en el músculo estriado, con lo que se libera tirosina, lisina, leucina, isoleucina y fenilalanina al torrente sanguíneo, sustratos para la producción de cuerpos cetónicos en el hígado.

El aumento de las hormonas contrarreguladoras, el estrés oxidativo y el estado proinflamatorio aumentan la lipólisis en el tejido adiposo, y se liberan ácidos grasos libres (AGL) a la circulación. Al llegar a la mitocondria hepática, estos son oxidados a cuerpos cetónicos, proceso mediado también por el glucagón, que aumenta la producción de B-Hidroxi-B-metilglutaril CoA (HMG-CoA) el cual (dentro de la mitocondria) se lisa en acetoacetato que espontáneamente puede degradarse en acetona o ser metabolizado a B-hidroxiacetato. La acumulación de dichos compuestos lleva a un consumo del bicarbonato sérico y a una acidosis metabólica con anión GAP aumentado.

Este estado de acidosis e hiperglicemia genera diuresis osmótica, produce una depleción marcada del volumen que desata un círculo vicioso en el cual, la perfusión renal está disminuida, se aumentan en mayor medida las hormonas

contrarreguladoras; entran en juego otros actores como la aldosterona, que contribuye al desbalance electrolítico, lesión renal aguda e hipoperfusión tisular que aumenta las concentraciones de HPO<sub>4</sub>, SO<sub>4</sub> y lactato, con lo que se empeora la acidosis resultante en choque y la muerte.

Los mecanismos que llevan al desarrollo de EHH no son tan claros como los de la CAD, se sabe que los niveles residuales circulantes de insulina evitan el aumento de la producción excesiva de cetoácidos, sin embargo, no previenen el resto de las alteraciones fisiopatológicas que llevan al desarrollo de la enfermedad.

Un escenario interesante ocurre en los pacientes que consumen inhibidores de SGLT 2, en cuyos casos se ha observado con mayor frecuencia la aparición de CAD euglucémica, debido a que la glucosuria favorecida por el medicamento lleva a reducción de la dosis total de insulina, sin que esto evite la formación de cetoácidos desencadenada por el aumento de la concentración de glucagón.

### Evaluación diagnóstica

Las crisis hiperglucémicas representan una emergencia médica, por lo que requiere una evaluación diagnóstica adecuada. Esta incluye una revisión concienzuda del sistema cardiorrespiratorio, hemodinámico (volumen) y estado mental. En el abordaje inicial de los pacientes con crisis hiperglucémicas deben realizarse los siguientes paraclínicos con el fin de establecer un diagnóstico definitivo: glucemia plasmática, creatinina, nitrógeno ureico, cetonemia, electrolitos, uroanálisis, cetonuria, hemograma, cálculo del anión gap y gases arteriales o venosos si no hay compromiso respiratorio o inestabilidad hemodinámica.

Además, es necesario tener en cuenta factores precipitantes como las infecciones, con mayor frecuencia la infección urinaria y la neumonía, lo que hace necesario solicitar paraclínicos pertinentes como urocultivo, hemocultivos y radiografía de tórax. Las demás causas se mencionan en la **Tabla 1**.

Los pacientes con CAD frecuentemente tienen leucocitosis con conteos de 10.000 a 15.000, causado por estrés, deshidratación y marginación de leucocitos. Un conteo mayor de 25.000 o la presencia de más del 10 % de neutrófilos con bandas deben hacer pensar en infección.

Tratamiento inadecuado con insulina o falta de adherencia
Diabetes de nueva aparición
Infecciones
Accidente cerebrovascular
Infarto agudo de miocardio
Pancreatitis aguda
Medicamentos (glucocorticoides, tiazidas, antipsicóticos de segunda generación, simpaticomiméticos, iSGLT2)

**Tabla 1.** Factores precipitantes de crisis hiperglucémicas.

**Nota:** Adaptado de Dhatariya KK, Umpierrez GE. Diabetic ketoacidosis. Nature Reviews Disease Primers volume 6, Article number: 41 (2020).

Puede existir una hiponatremia relativa por el flujo de agua del espacio intracelular al extracelular causado por la hiperglucemia. Para evaluar la severidad del déficit del sodio y agua, se debe corregir mediante la fórmula:

$$\text{Na}^+ \text{ (corregido)} = \text{Na}^+ + [0,016 \times (\text{glucosa}-100)].$$

El cálculo de la osmolaridad sérica es muy importante para diagnosticar CAD o EHH y se obtiene mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Osmolaridad plasmática} = 2 \times \text{Na}^+ \text{ (mEq/L)} + \text{glucosa (mg/dl)} / 18 + \text{BUN (mg/dl)} / 2,8$$

El nitrógeno ureico en sangre no es un osmolito eficaz, pues cruza las membranas sin efecto osmótico. Por lo que las guías ADA recomiendan que no es necesario su cálculo para la osmolaridad (osmolaridad efectiva).

Los criterios diagnósticos para la CAD y EHH se encuentran en la **Tabla 2**.

### Cetoacidosis diabética

La CAD se caracteriza por la triada clásica de hiperglucemia, hipercetonemia y acidosis metabólica. La evolución de los síntomas de los pacientes con CAD se presenta de forma aguda, en las primeras 24 horas. Estos incluyen poliuria, polidipsia y pérdida de peso. La polifagia es rara en adultos y se presenta principalmente en niños en quienes la CAD es la primera presentación de la diabetes mellitus.



Aproximadamente el 40-75 % de los pacientes se presentan con síntomas gastrointestinales como náuseas, vómito y dolor abdominal. Cerca de la mitad de los pacientes se presentan con letargo y estupor, menos del 25 % presentan pérdida de la conciencia. Los signos de deshidratación se encuentran presentes en el examen físico como pérdida de turgencia de la piel, mucosas secas, taquicardia, hipotensión y oliguria. En casos de acidosis metabólica severa se puede observar el patrón de respiración de Kussmaul.

Los niveles de glicemia no determinan la severidad en CAD; alrededor del 10 % de los pacientes se presentan sin hiperglicemia, entidad conocida como CAD euglicémica, y ha sido descrita en pacientes con baja ingesta o inanición, embarazo, abuso de alcohol o falla hepática y en tratamiento con iSGLT2.

La acidosis metabólica generalmente es con anión GAP >12. La medición de cuerpos cetónicos por la prueba del nitroprusiato no detecta el B-hidroxibutirato (predominante en CAD), por lo que puede subestimar la severidad del cuadro clínico, y por eso es importante medir directamente el B-hidroxibutirato en sangre. El B-hidroxibutirato tiene buena correlación con la concentración de bicarbonato sérico que oscila entre 15 - 18 mmol/l y corresponden a niveles de 3 - 4,4 mmol/l de B-hidroxibutirato. Lo cual podría ayudar a hacer una aproximación cuando no se cuenta con el paraclínico.

## Estado hiperosmolar hiperglucémico

A diferencia de la CAD, el cuadro clínico del EHH se desarrolla de días a semanas. Se caracteriza por hiperglucemia severa, hiperosmolaridad y deshidratación, puede o no tener presencia de cetonas y no hay acidosis metabólica secundaria.

En general los niveles de glucosa en el EHH son más altos que en la CAD, y los pacientes se presentan con deshidratación severa debido a la naturaleza crónica de la hiperglucemia. Frecuentemente los pacientes tienen alteración del nivel de conciencia, los síntomas de encefalopatía se presentan usualmente cuando el sodio sérico excede los 160 mmol/l y la osmolaridad >320 mmol/kg.

Muchos individuos con crisis hiperglucémicas se presentan con características combinadas de CDA y HHS, y corresponden al 27 % de los pacientes.

Criterios diagnósticos	CAD leve	CAD moderada	CAD grave	EHH
Glucosa en plasma (mg/dl)	>250	>250	>250	>600
pH arterial o venoso	7,25-7,3	7,0- 7,24	<7,0	<7,3
Bicarbonato (mEq/L)	15-18	10-15	<10	<18
Cetonas (sangre u orina)	Positivo	Positivo	Positivo	Mínima o negativa
Osmolaridad (mOsm/kg)	Variable	Variable	Variable	>320
Anión gap	>10	>12	>12	Variable
Estado mental	Alerta	Somnoliento	Estupor/ coma	Estupor/ coma

**Tabla 2.** Criterios diagnósticos para cetoacidosis diabética (CAD) y estado hiperosmolar hiperglucémico (EHH).

**Nota:** Adaptado de Kitabchi AE, Umpierrez GE. Hyperglycemic Crises in Adult Patients With Diabetes. *Diabetes Care.* 2009 Jul; 32(7): 1335–1343.

## Tratamiento

Tanto la CAD como el EHH tienen un tratamiento similar basado en la terapia hídrica intravenosa, la reposición de electrolitos y la insulino terapia. La identificación de la causa de la descompensación aguda es importante (infecciones, pobre adherencia, medicamentos, descompensación de enfermedades crónicas), pero esto no debería retrasar el inicio del tratamiento. El abordaje protocolizado ha demostrado disminuir los tiempos de resolución de la crisis hiperglucémica, la estancia hospitalaria y las complicaciones asociadas. Se conoce que el tiempo promedio de resolución de la CAD es de 10 a 18 horas y del EHH es de 9 a 11 horas. Sin embargo, la adherencia a estos es baja y usualmente los pacientes con CAD y EHH duran más tiempo de lo debido en el hospital.

La mayoría de estos pacientes van a requerir ingreso a unidad de cuidados especiales (UCE) (CAD moderada) o intensivos (UCI) (EHH y CAD grave); el principal condicionante para esto es el compromiso neurológico y la acidosis metabólica. Es fundamental la toma seriada de paraclínicos para ajustar el

tratamiento. Las glucometrías se deben realizar cada hora. El sodio, potasio, creatinina, BUN y gases venosos cada 2 – 4 horas; y el seguimiento estrecho de los signos vitales y el estado neurológico del paciente.

### Manejo de la cetoacidosis diabética

Las metas principales son la restauración del volumen intravascular, la prevención de trastornos hidroelectrolíticos, la corrección de la acidosis y de la hiperglucemia. Los pacientes con cetoacidosis leve que estén alerta y toleren la vía oral, potencialmente pueden ser tratados con líquidos orales e insulina subcutánea sin necesidad de hospitalización. Sin embargo, la gran mayoría de los pacientes ingresarán al servicio de urgencia con una CAD moderada a grave que requerirá hospitalización y unidades de alta dependencia. La propuesta de tratamiento está basada en las recomendaciones actuales, dadas por la guía americana. También se mencionan datos puntuales de la británica.

### Terapia hídrica intravenosa:

Se estima un déficit de agua aproximado de 100 ml/kg. El tratamiento con líquidos intravenosos restaura el volumen intravascular y la perfusión renal, al reducir a su vez las hormonas contrarreguladoras y la hiperglucemia. A pesar de que las guías recomiendan que la hidratación se realice con solución salina al 0,9 % (SS 0,9 %), un estudio reciente (noviembre 2020) demostró que el lactato de Ringer se asociaba con una resolución más rápida de la cetoacidosis (13 horas vs 16,9 horas) y con un menor tiempo hasta la suspensión de la infusión de insulina (9,8 horas vs 13,4), lo que deja abierta la posibilidad de reanimar a estos pacientes con Hartman.

- En las dos primeras horas se debe administrar 1.000 – 1.500 ml de solución salina al 0,9 %.
- La tasa de infusión posterior se ajusta según el estado hemodinámico del paciente (usualmente a 250 – 500 ml/hora) y el sodio sérico corregido así: cuando es mayor a 135 mEq/L se cambia a SS 0,45 %; y cuando persiste por debajo de 135 mEq/L se continúa con SS 0,9 %. La guía británica recomienda continuar siempre con SS 0,9 %.
- Cuando la glucometría está por debajo de 250 mg/dl se debe cambiar los líquidos a DAD 5 % con SS 0,45 % a la misma tasa de infusión, hasta la resolución de la cetoacidosis. Esto porque usualmente la hiperglucemia se resuelve primero que la acidosis, lo que puede predisponer a hipoglucemia sintomática.

### Corrección de trastornos electrolíticos

Se estima un déficit corporal de potasio (K) entre 3 – 5 mmol/kg. A pesar de esto, es normal encontrar un potasio sérico en rango normal o elevado, debido al paso del potasio intracelular al espacio extracelular por la hipertonicidad (hiperglucemia), el déficit de insulina y la acidosis. La terapia con insulina disminuye el potasio sérico y promueve el reingreso al espacio intracelular. Por esta razón se debe iniciar la reposición del K de la siguiente manera:

- Cuando el K  $\geq$ 5 mmol/L: no se requiere ajustar terapia hídrica.
- Cuando el K 4 - 5 mmol/L: adicionar 1 ampolla de katrol (20 mmol) por litro de líquido de hidratación.
- Cuando el K 3 - 4 mmol/L: adicionar 2 ampollas de katrol (40 mmol) por litro de líquido de hidratación.
- Cuando el K  $\leq$ 3 mmol/L: NO iniciar insulinoterapia. Iniciar infusión de potasio a 10 – 20 mmol (1/2 – 1 ampolla) por hora hasta que el K  $>$ 3; luego adicionar 2 ampollas de katrol (40 mmol) por litro de líquido de hidratación.

La corrección del fósforo y el bicarbonato no tiene tanta evidencia. La guía británica no recomienda la reposición de estos en ningún escenario. Por el contrario, la guía americana recomienda la reposición de fósforo cuando esté por debajo de 1 mg/dl y haya evidencia de disfunción cardíaca, anemia o depresión respiratoria (se adiciona 20 – 40 mmol por litro). Y la reposición de bicarbonato cuando se asocia a un pH  $<$ 6,9 así: 100 mmol de bicarbonato de sodio (2 ampollas) en 400 ml de agua estéril con 1 ampolla de katrol para pasar a 200 ml/h por 2 horas con el fin de alcanzar un pH  $>$ 7, y en caso de no lograrlo se puede repetir la infusión.

### Insulinoterapia

El objetivo de la insulinoterapia es detener la lipólisis y la cetogénesis, por lo que aún los pacientes con cetoacidosis euglucémica requieren infusión de insulina. La insulinoterapia no debería empezarse hasta que se hayan iniciado los líquidos endovenosos y se haya corregido la hipocalemia. La gran mayoría de los pacientes van a requerir una infusión intravenosa de insulina cristalina (100 unidades de insulina cristalina en 100 ml de SS 0,9%, para quedar 1 U:1 ml). Se recomienda tomar glucometrías cada 1 – 2 horas para realizar los ajustes pertinentes a la terapia. Las recomendaciones para el tratamiento con insulina IV son las siguientes:

- Iniciar con un bolo de 0,1 U/kg, seguido de una infusión a 0,1 U/kg/h. Si no se da el bolo, se recomienda una infusión a 0,14 U/kg/h. La guía británica no recomienda dar el bolo, sino solo la infusión a 0,1 U/kg/h.

- Si la glucometría no desciende a 50 – 75 mg/dl en la primera hora de la infusión, se debe aumentar 1 U/Hora, hasta lograr dicho descenso.

- Ajustar la infusión a la mitad (0,5 U/kg/h) cuando las glucometrías estén entre 200 – 250 mg/dl y titular cada 1 – 2 horas, con el fin de lograr glucosa entre 140 – 200 mg/dl, hasta la resolución de la cetoacidosis.

- La transición a insulina subcutánea se realiza una vez resuelta la cetoacidosis, el paciente esté alerta y pueda comer. La infusión de insulina se debe continuar por 1 a 2 horas luego del inicio de la insulina subcutánea para evitar la hiperglucemia y cetoacidosis de rebote (la vida media de la insulina cristalina es de 10 min). La dosis de insulina subcutánea en pacientes de novo es entre 0,5 U/kg – 0,8 U/kg (esquema basal bolos) y para los que ya la recibían se inicia con la dosis que traían previamente.

- Algunos autores recomiendan administrar una dosis de insulina Glargina de 0,25 U/kg en las 12 horas siguientes al inicio de la infusión de insulina, con el fin de disminuir la hiperglucemia de rebote.

El tratamiento con insulinas de acción rápida subcutáneas (Glulisina y Aspart) podría emplearse en pacientes con cetoacidosis diabética leve a moderada. Se requiere dosis de 0,2 U/kg cada 2 horas. Una vez las glucometrías estén por debajo de 250 mg/dl se reduce la dosis a la mitad. No está recomendado en pacientes con inestabilidad hemodinámica ni en CAD grave o en EHH. Probablemente en nuestro medio no sea una terapia costo - efectiva.

Los criterios de resolución de la CAD son:

- Glucosa <200 mg/dl más dos de los siguientes:
  - Bicarbonato  $\geq 15$  mEq/l.
  - pH >7,3.
  - Anión GAP  $\leq 12$  mEq/l.

## Manejo del estado hiperosmolar hiperglucémico

Las metas del tratamiento son corregir el déficit de agua, normalizar la osmolaridad efectiva y corregir la hiperglucemia, para garantizar la mejoría de la función neurológica. El manejo del EHH es similar al de la CAD. A continuación, se comentarán las diferencias importantes para tener en cuenta.

- La hidratación intravenosa es la misma, sin embargo, es posible que estos pacientes requieran más volumen y que su mejoría clínica sea mayor con la sola hidratación.

- La reposición de bicarbonato no está recomendada para pacientes con EHH.

- La insulino terapia se inicia a la misma dosis de infusión. La meta de glucosa a buscar para disminuir la mitad de la dosis es de 300 mg/dl, y el objetivo es mantener las glucometrías entre 200 – 300 mg/dl hasta que el paciente recupere el estado de alerta.

- Criterios de resolución de la EHH son la normalización de la osmolaridad sérica y la mejoría del estado neurológico. La transición a la vía subcutánea es igual que en la CAD.

## Conclusiones

Las complicaciones agudas de la diabetes son una emergencia metabólica que conlleva a un aumento de los desenlaces adversos. Al enfrentarse a estas en los servicios de urgencias es fundamental evaluar los posibles desencadenantes, direccionar al paciente al nivel de atención requerido y realizar un abordaje protocolizado de los mismos, con el fin de disminuir los efectos adversos asociados a la terapia médica y acortar los tiempos para la resolución de las crisis hiperglucémicas. Con el advenimiento de los ISGLT2 es fundamental educar a los pacientes acerca de los síntomas asociados con la cetoacidosis diabética a pesar de tener glucometrías normales, y así identificar tempranamente aquellos en riesgo de CAD euglucémica.

---

## Bibliografía

1. Kitabchi AE, Umpierrez GE. Hyperglycemic Crises in Adult Patients With Diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Jul; 32(7): 1335–1343.
2. Korytkowski MT, French EK. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic syndrome: review of acute decompensated diabetes in adult patients. *BMJ* 2019;365:l1114.
3. Umpierrez GE, Korytkowski MT. Diabetic emergencies — ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. *Nature Reviews Endocrinology* volume 12, pages 222–232(2016).
4. Dhatariya KK, Umpierrez GE. Diabetic ketoacidosis. *Nature Reviews Disease Primers* volume 6, Article number: 41 (2020).
5. Fayman M, Umpierrez GE. Management of Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. *Med Clin N Am* 101 (2017) 587–606.
6. Self WH, Evans CS. Clinical Effects of Balanced Crystalloids vs Saline in Adults With Diabetic Ketoacidosis: A Subgroup Analysis of Cluster JAMA Network Open. 2020;3(11):e2024596.
7. Carsoso L, Vicente N. Controversies in the management of hyperglycaemic emergencies in adults with diabetes. *Metabolism*. 2017 Mar;68:43-54.
8. Joint British Diabetes Societies Inpatient Care Group. The management of diabetic ketoacidosis in adults. 2nd edition. 2013. *Diabetes Care* 2014;37:3124-31.10.2337.
9. Dhatariya KK, Umpierrez GE. Guidelines for management of diabetic ketoacidosis: time to revise? *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:321-3.10.1016.

# Capítulo 16

---

**Paola Andrea Gallego Aristizábal**

Residente de Medicina interna,  
Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

**Julián Felipe Ramírez Osorio**

Residente de Medicina interna,  
Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia



### Introducción

El dolor torácico agudo es el segundo motivo de consulta más frecuente en los servicios de urgencias, solo en Estados Unidos da cuenta de 7,6 millones de visitas a urgencias por año.

Muchas son las estructuras que pueden explicar el dolor torácico, en más de la mitad de los casos no reviste gravedad y obedece a causas no cardíacas, no obstante, un diagnóstico incorrecto o tardío puede ser fatal; por ende, se requieren destrezas específicas en el abordaje de los diagnósticos diferenciales que comprometen la vida.

Existen 5 condiciones médicas que exigen un conocimiento específico, para un ágil abordaje diagnóstico y terapéutico con el fin evitar mayores complicaciones y mortalidad, estos son: el síndrome coronario agudo, taponamiento pericárdico, la disección aórtica, la embolia pulmonar y el neumotórax a tensión no traumático.

### Síndrome coronario agudo (SCA)

Los síndromes coronarios constituyen la principal causa de muerte en el mundo, y es más común la obstrucción aterosclerótica de las arterias coronarias, estrechamente relacionada con los factores de riesgo modificables como la hipercolesterolemia, consumo de tabaco, sedentarismo y obesidad.

Se ha estudiado en grandes cohortes la distribución usual de las patologías que producen dolor torácico y obligan a consultar a los pacientes a los servicios de urgencias, y se ha representado por 5-10 % síndromes coronarios agudos con elevación del segmento ST, 15-20 % por síndromes coronarios agudos sin elevación persistente del segmento ST, 10 % anginas inestables y un 50 % de causas no cardíacas.

La presentación clínica de los SCA es muy amplia, desde el paro cardiorespiratorio, la inestabilidad hemodinámica por choque cardiogénico y las complicaciones mecánicas como la insuficiencia mitral grave, hasta los pacientes que manifiestan un ligero malestar torácico. El síntoma cardinal que hace sospechar esta entidad y obliga a consultar a los pacientes es el malestar torácico descrito como dolor, opresión e incluso sensación urente en el pecho. Existen algunos síntomas equivalentes en el SCA como disnea aislada, epigastralgia y dolor en brazos, sobre todo el izquierdo. Las presentaciones

atípicas son especialmente frecuentes en mujeres, ancianos, personas con historia de enfermedad neurodegenerativas, diabéticos, entre otros.

En el año 2018 las sociedades científicas cardiovasculares publicaron la cuarta definición universal del infarto. Esta definición incluye el concepto de injuria miocárdica, que consiste en la elevación de las troponinas con al menos un valor por encima del percentil 99. Para que esta elevación de la troponina sea considerada infarto de miocardio debe estar acompañada de al menos uno de los siguientes criterios:

- Síntomas de isquemia miocárdica.
- Nuevos cambios de isquemia en el electrocardiograma (ECG).
- Desarrollo de ondas Q patológicas.
- Evidencia de pérdida de miocardio viable en imágenes o anomalías en la movilidad de las paredes con patrón consistente con origen isquémico.
- Identificación de trombos coronarios por angiografía o autopsia.

Basados en el ECG se diferencia a los pacientes en 2 grupos:

- Dolor torácico en el contexto de una elevación persistente (>20 min) del segmento ST (**Tabla 1**), generalmente refleja una oclusión total o parcial de la arteria coronaria. La piedra angular del tratamiento es la reperfusión coronaria inmediata percutánea y en caso de no tenerla disponible de manera temprana, la fibrinólisis.
- Dolor torácico sin elevación persistente del segmento ST, en el ECG se pueden encontrar cambios que incluyen elevación transitoria del ST, depresión persistente o transitoria del ST, inversión de la onda T, ondas T planas o picudas e incluso se puede encontrar un ECG completamente normal.



Variable (derivadas precordiales)	Corte de elevación*
<ul style="list-style-type: none"> <li>• V7-V8-V9</li> <li>• V3R-V4R</li> </ul>	≥0,5 mm
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cualquier derivada diferente V2-V3</li> <li>• Hombres &lt;40 años en V7-V8-V9</li> <li>• Hombres &lt;30 años en V3R-V4R</li> </ul>	≥1 mm
Mujeres en V2-V3	≥1,5 mm
Hombres ≥40 años en V2-V3	≥2 mm
Hombres <40 años en V2-V3	≥2,5 mm

**Tabla 1.** Elevación del ST

**Nota:** Criterios de elevación del ST en 2 derivadas contiguas, en ausencia de bloqueo de rama izquierda o hipertrofia ventricular izquierda.

\*Ordenados de mayor a menor para facilitar el aprendizaje de los criterios.

Existen otros resultados en el electrocardiograma ante los cuales se debe asegurar una angiografía coronaria y reperfusión mecánica precoz debido al alto riesgo de muerte:

- Tronco principal: elevación del segmento ST en aVR, asociado a depresión difusa (8 derivadas) del segmento ST y ondas T hiperagudas tempranas.
- Infarto inferobasal: depresión de ST en las derivadas anteriores sugiere un infarto agudo de miocardio (IAM) inferobasal, y se deben realizar derivadas V7, V8 y V9 para confirmarlo.
- Síndrome de Wellens: inversión simétrica o bifásica de la onda T en derivadas anteriores, se asocia con estenosis crítica no trombótica de la arteria coronaria descendente anterior y se asocia con un alto riesgo de IAM.
- Patrón de Winter: depresión ascendente del segmento ST desde el punto J de 1-3 mm. en las derivaciones V1-V6 con ondas T positivas simétricas y, eventualmente, una sutil elevación de 1-2 mm. del ST en aVR; es un patrón estático que no progresa a elevación del ST, tiene un valor predictivo positivo (VPP): 100 % para una oclusión proximal de la descendente anterior.
- Oclusión de la primera diagonal: elevación significativa del segmento ST en aVL y V2, se puede acompañar de T hiperagudas en estas dos derivaciones y, ocasionalmente, ondas T negativas en cara inferior.

Las troponinas son los biomarcadores por excelencia de los síndromes coronarios agudos, son un complemento del electrocardiograma de 12 derivadas para el diagnóstico del infarto sin elevación del segmento ST, y como se mencionó anteriormente hacen parte de la cuarta definición universal del infarto. A la luz de la evidencia actual se prefieren las troponinas ultrasensibles, ya que son más específicas y sensibles que otros marcadores de daño miocárdico. La elevación del biomarcador debe ser interpretada de acuerdo con el contexto clínico del paciente, ya que existen múltiples causas cardiacas y no cardiacas de elevación de las troponinas (**Tabla 2**). Tradicionalmente se han utilizado algoritmos para evaluar la cinética de la elevación basados en esquemas de 0-3 horas, y son positivos con al menos un valor por encima del percentil 99 o una cinética positiva que es una disminución o un aumento de un 20 %.

En los últimos años se han estudiado los algoritmos de diagnóstico rápido gracias a las troponinas ultrasensibles, la altísima seguridad y eficacia de la aplicación del algoritmo. Por parte de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC por siglas del inglés) se ha confirmado recientemente en tres estudios de implementaciones de la vida real, incluido un ensayo clínico aleatorizado (ECA), en los que se demostró la superioridad en la implementación de estos algoritmos y por ende la recomendación de la guía de infarto sin elevación del ST de la ESC del año pasado recomienda los algoritmos de 0-1 horas, sobre los basados en 0-3 horas.

Taquiarritmias
Falla cardiaca
Emergencias hipertensivas
Condiciones críticas (ej: sepsis/choque/quemados)
Miocarditis
Síndrome de Takotsubo
Diseción aórtica
Enfermedades valvulares
Embolia pulmonar, hipertensión pulmonar
Eventos neurológicos agudos: ACV, AIT
Enfermedad renal crónica
Rabdomiólisis
Hipotiroidismo e hipertiroidismo

**Tabla 2.** Causas diferentes al infarto de elevación de troponinas.

**Nota:** Adaptado de guías ESC 2020.

La ecocardiografía transtorácica (ECO-TT) es un estudio de imagen que debe ser ampliamente disponible en los hospitales de alta complejidad y en las unidades de dolor torácico. Este estudio es útil para detectar anomalías sugestivas de isquemia miocárdica o necrosis (hipocinesia segmentaria o acinesia). Además, la ECO-TT puede ayudar a detectar diagnósticos diferenciales como disección aórtica aguda, derrame pericárdico, estenosis aórtica, cardiomiopatía hipertrófica, prolapso de válvula mitral o disfunción ventricular derecha sugestivo de embolia pulmonar aguda. La evaluación de la función ventricular izquierda (VI) a más tardar al momento del alta hospitalaria del paciente con cualquier SCA, es importante para estimar el pronóstico, y la ECO-TT tiene un papel fundamental en esta estimación. En pacientes sin cambios isquémicos en el ECG y con troponinas normales, sin dolor en el pecho durante varias horas, pero con persistencia de la sospecha de enfermedad coronaria por factores de riesgo y tipo de dolor, las imágenes con estrés se pueden realizar durante la hospitalización o poco después del alta.

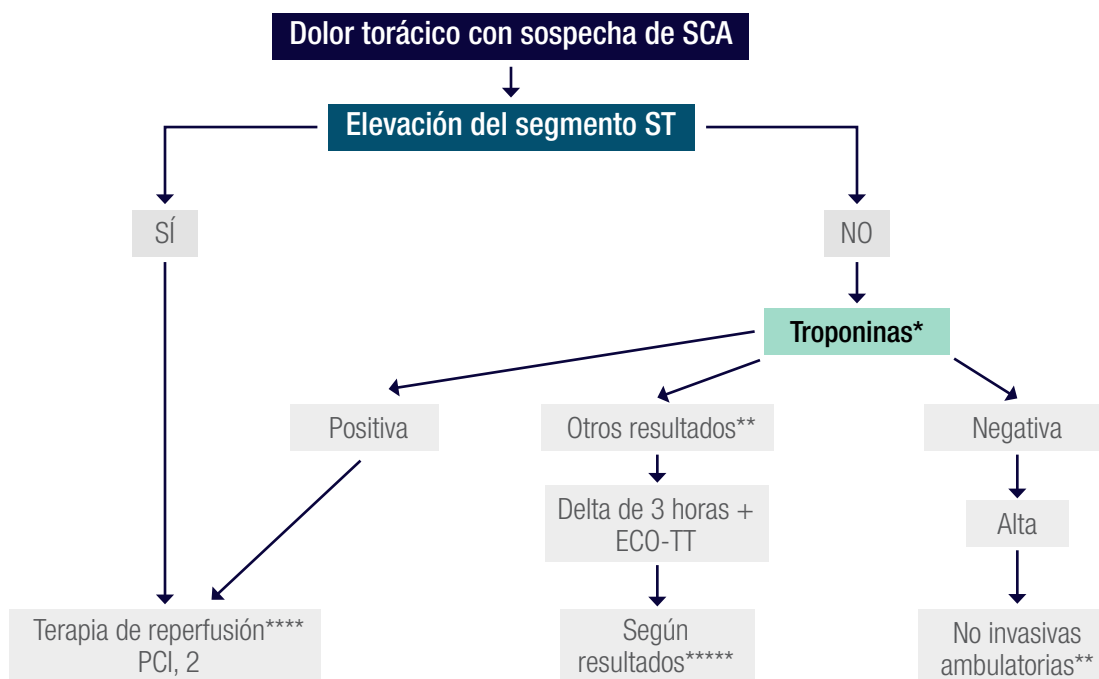
El estándar de oro para el diagnóstico y tratamiento del IAM es la angiografía coronaria. Permite la evaluación anatómica de los pacientes con síndromes coronarios agudos cuya evaluación inicial ha indicado la estratificación invasiva. En algunos casos también será una herramienta terapéutica con la intervención coronaria percutánea (PCI por sus siglas en inglés) o en caso de anatomía desfavorable dará pautas para la revascularización quirúrgica o el manejo médico. La revascularización coronaria del vaso culpable debe ser inmediata en los pacientes con IAM con elevación del segmento ST. Si se calcula una demora de 120 minutos se debe realizar trombolisis, que no reemplaza la PCI y es una medida transitoria. En los pacientes con infarto agudo sin elevación del segmento ST el tiempo para la PCI depende del riesgo del paciente (**Tabla 3**), los pacientes de muy alto riesgo deben ser llevados a la intervención en un tiempo inferior a 2 horas, los de alto riesgo en las primeras 24 horas y en los de bajo riesgo puede ser electiva en un tiempo >24 horas.

Muy alto riesgo <2 horas	Alto riesgo <24 horas	Bajo riesgo
<b>Inestabilidad hemodinámica</b>	Troponinas positivas	Sin características de alto o muy alto riesgo
<b>Choque cardiogénico</b>	Cambios dinámicos del ST/T	
<b>Dolor torácico refractario al manejo médico</b>	Paro sin elevación del ST o choque cardiogénico	
<b>Arritmias con compromiso vital</b>	Puntaje GRACE >140	
<b>Complicaciones mecánicas del IAM</b>		
<b>Falla cardíaca aguda relacionada con el IAM</b>		
<b>Patrón ECG del tronco principal*</b>		

**Tabla 3.** Tiempo para intervención coronaria percutánea (PCI) en infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMNST).

**Nota:** Adaptado de guías ESC 2020.

\*Depresión del ST >1 mm. en 6 derivadas acompañado de elevación del ST en aVR y/o V1.



**Algoritmo 1.** Algoritmo de síndrome coronario agudo (SCA).

**Nota:** \*Hay que recordar que se utiliza el delta de 1 hora.

\*\*Un valor positivo en niveles bajos (<5 veces límite superior normal), sin delta positivo.

\*\*\*Eco estrés, si persiste la sospecha de enfermedad coronaria.

\*\*\*\*Todos deberían tener ECO-TT antes del alta, trombolisis solo en elevación del ST sin posibilidad de intervención coronaria percutánea (PCI) en 120 minutos.

\*\*\*\*\*Pueden confirmar la enfermedad coronaria o diagnósticos diferenciales.

## Tromboembolismo pulmonar

La enfermedad tromboembólica venosa es el tercer síndrome cardiovascular agudo más frecuente después del infarto de miocardio y el ataque cerebrovascular. Diagnosticar el tromboembolismo pulmonar (TEP) es un desafío dada su presentación variable. Aunque la disnea, la taquicardia y/o el dolor torácico están presentes en el 97 % de los pacientes diagnosticados con TEP, ninguna característica clínica única apoya o descarta de manera efectiva su diagnóstico. El dolor torácico es un síntoma frecuente de TEP y en general es causado por irritación pleural debida a émbolos distales que causan infarto pulmonar, aunque podría tener un carácter típico de angina, que posiblemente refleja isquemia del ventrículo derecho, y requiere un diagnóstico diferencial del síndrome coronario agudo o la disección aórtica.

Existe un amplio número de factores ambientales y genéticos, o predisponentes que deben tenerse en cuenta (Tabla 4), sin embargo, hasta en el 40 % de los pacientes con TEP no se identifican factores predisponentes. La hipoxemia es frecuente, aunque un 40 % de los pacientes tienen una saturación arterial de oxígeno normal. Los hallazgos en la radiografía de tórax suelen ser inespecíficos, pero puede ser útil para excluir otras causas de disnea o dolor torácico. Los hallazgos electrocardiográficos son por sobrecarga del ventrículo derecho (VD), como la inversión de las ondas T en las derivaciones V1-V4, un patrón QR en V1, un patrón S1Q3T3 y bloqueo completo o incompleto de rama derecha, que por lo general solo se encuentran en los casos graves.

Factores de riesgo fuerte (OR >10)	Factores de riesgo moderado (OR 2-9)
Fractura de extremidad inferior	Enfermedades autoinmunitarias
Hospitalización por insuficiencia cardíaca o fibrilación/aleteo auricular (en los 3 meses previos)	Insuficiencia cardíaca congestiva o respiratoria
Reemplazo de cadera o rodilla	Agentes estimuladores de la eritropoyesis
Traumatismo importante	Terapia de reemplazo hormonal (depende de la formulación)
Infarto de miocardio (en los 3 meses previos)	Anticonceptivos orales
Embolia venosa previa	Cáncer (mayor riesgo en enfermedad metastásica)
Lesión de médula espinal	Transfusión de sangre

**Tabla 4.** Factores predisponentes a enfermedad tromboembólica venosa.

**Nota:** Adaptado de guías ESC 2019. Odds Ratio (OR).

El riesgo de TEP se puede estimar utilizando una regla de decisión clínica validada, y las puntuaciones de probabilidad clínica se pueden utilizar para asignar una probabilidad previa a la prueba de embolia pulmonar. La consideración de la probabilidad de TEP antes de la prueba evita ayudas diagnósticas innecesarias y es fundamental para la interpretación de los resultados. Las reglas de Ginebra y Wells se encuentran entre las puntuaciones de probabilidad clínica más comúnmente citadas (**Tabla 5**). Tanto la regla de Ginebra como la regla de Wells se han estudiado en más de 55.000 pacientes y se ha demostrado que son confiables y precisas.

Variable	Puntos
<b>Signos o síntomas de TVP</b>	3
<b>Diagnóstico alternativo menos probable que TEP</b>	3
<b>Frecuencia cardíaca &gt;100 latidos/min</b>	1,5
<b>Inmovilización / cirugía en las 4 semanas anteriores</b>	1,5
<b>Historia de TVP o TEP</b>	1,5
<b>Hemoptisis</b>	1
<b>Cáncer activo</b>	1

**Tabla 5.** Escala de Wells

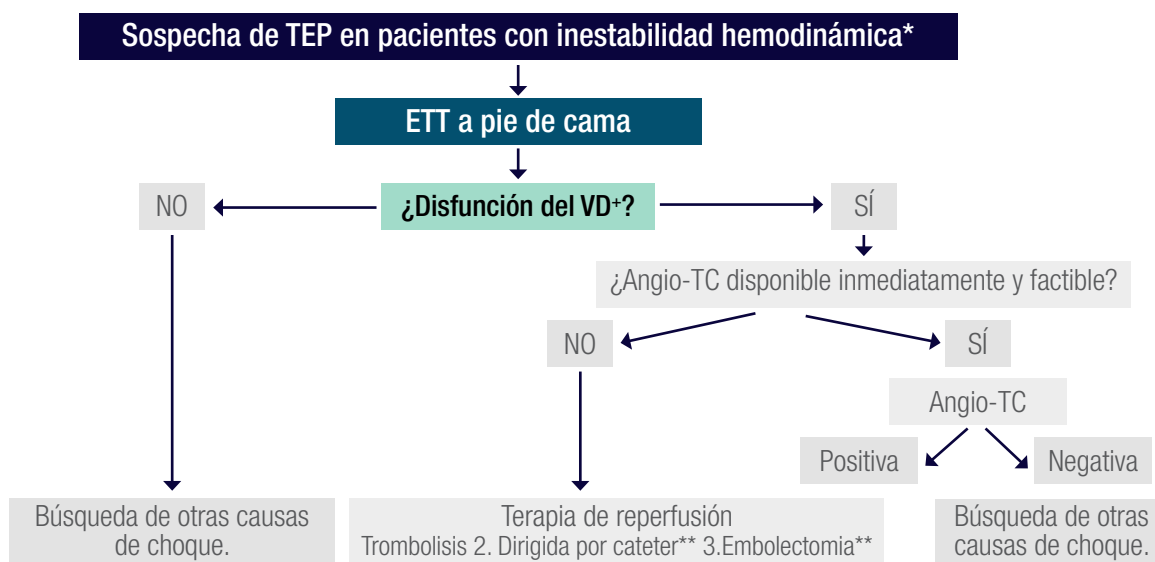
**Nota:** Se usa la puntuación tradicional: >6,0 puntos indica alta probabilidad, 2,0-6,0 puntos indica probabilidad moderada y <2,0 puntos indica baja probabilidad de EP. Se usa una puntuación simplificada: >4 puntos indica que la EP es probable y ≤4 puntos indica que la EP es improbable. Trombosis venosa profunda (TVP), Tromboembolismo pulmonar (TEP). Adaptado de Duffett L, Castellucci LA, Forgie MA. Pulmonary embolism: Update on management and controversies. BMJ. 2020;370.

El dímero D, un producto de degradación de la fibrinólisis, es una herramienta de diagnóstico útil, se usa en caso de TEP improbable por las escalas. Una sospecha clínica baja de TEP más un ensayo ELISA de dímero D cuantitativo negativo descarta de manera segura el TEP, con un valor predictivo negativo superior al 99,5 % (intervalo de confianza [IC] de 99,1 % a 100 %). Se deben tener en cuenta otras causas de elevación del dímero D como cáncer, pacientes hospitalizados, enfermedades infecciosas o inflamatorias graves y durante el embarazo. Ante la reducción de especificidad con la edad, se debe ajustar el punto de corte con la fórmula (edad en años \* 10: en pacientes >50 años).

La gammagrafía pulmonar de ventilación-perfusión y la angiografía pulmonar por tomografía computarizada son las pruebas de imagen validadas. Ambos deben usarse en combinación con las puntuaciones de probabilidad y/o la prueba del dímero D para interpretar con precisión los resultados. La angiotomografía (angio-TC) de tórax es el método de elección para la imagen de la vasculatura pulmonar en pacientes con sospecha de TEP con una sensibilidad del 83 % y una especificidad del 96 % para probabilidad intermedia o alta. Sin embargo, tiene un bajo valor predictivo negativo (60 %) en probabilidad alta, y bajo valor predictivo negativo (58 %) en probabilidad baja, por lo que se debe de ser cauteloso ante un caso de discordancia entre el juicio clínico y el resultado de la angio-TC. La gammagrafía V/Q

requiere menos radiación y no necesita uso de medio de contraste, las guías ESC las recomiendan en escenarios como en pacientes ambulatorios con una probabilidad clínica baja y una radiografía de tórax normal, pacientes jóvenes (particularmente mujeres), mujeres embarazadas, pacientes con historia de anafilaxia inducida por medios de contraste y pacientes con insuficiencia renal grave.

Históricamente, la prueba diagnóstica de referencia para la embolia pulmonar ha sido la angiografía pulmonar intervencionista. Este procedimiento invasivo se ha abandonado en gran medida ya que la angio-TC, menos invasiva, ofrece una precisión diagnóstica similar con una tasa mucho menor de complicaciones graves. La ecocardiografía es bastante útil para la valoración de paciente con sospecha de TEP de riesgo alto, en la que la ausencia de signos ecocardiográficos de sobrecarga o disfunción del VD prácticamente excluye la TEP como causa de la inestabilidad hemodinámica. Al contrario, los signos inequívocos de sobrecarga por presión del VD, especialmente los más específicos (signo 60-60, signo de McConnell o trombos en el corazón derecho) justifican el tratamiento de reperfusión de urgencia para TEP, cuando no sea posible realizar inmediatamente una angio-TC en pacientes con una probabilidad clínica alta. Además, es útil para el diagnóstico diferencial de la causa del shock. Por último, el estudio depende de la disponibilidad de la prueba y la experiencia con el mismo.



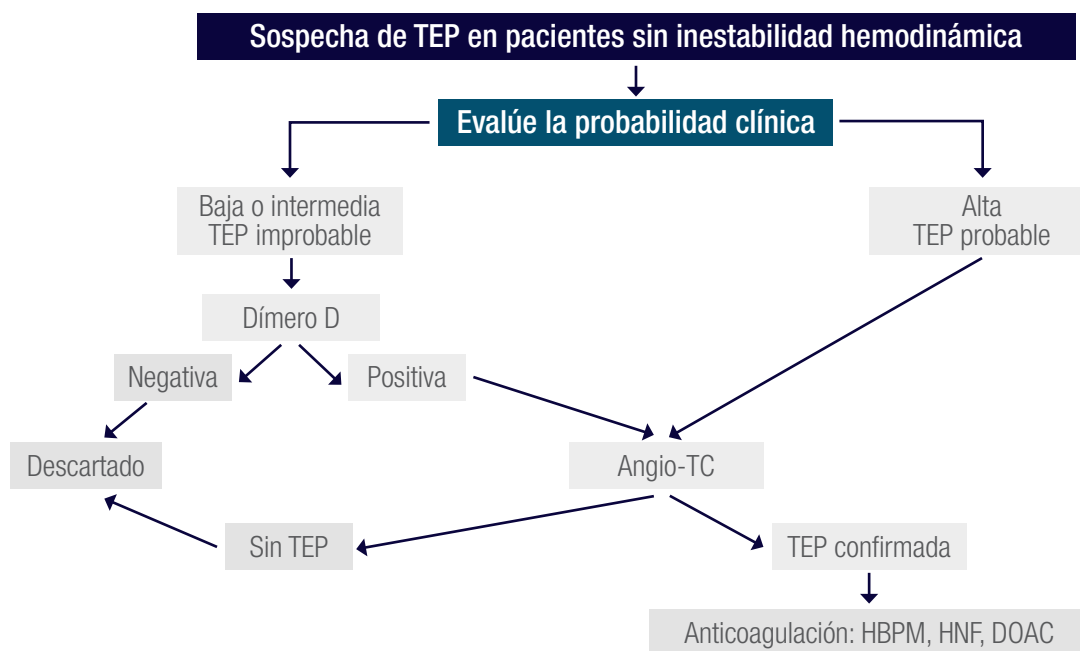
**Algoritmo 2.** Abordaje de los pacientes con tromboembolismo pulmonar (TEP) con inestabilidad hemodinámica.

**Nota:** \*Necesidad de reanimación cardiopulmonar, PAS <90 mmhg por más de 15 min o requerimiento de vasopresores y/o signos de hipoperfusión sistémica sin otra causa aparente.

\*\* Si trombolisis contraindicada

+VD: ventrículo derecho. ETT: ecografía transtorácica.

Adaptado de Konstantinides S V., Meyer G, Bueno H, Galié N, Gibbs JSR, Ageno W, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European respiratory society (ERS). Eur Heart J. 2020;41(4):543–603.



**Algoritmo 3.** Abordaje de los pacientes con tromboembolismo pulmonar (TEP) sin inestabilidad hemodinámica.

**Nota:** HBPM: heparina de bajo peso molecular, HNF: heparina no fraccionada, DOAC: anticoagulantes orales directos. Adaptado de Konstantinides S V., Meyer G, Bueno H, Galié N, Gibbs JSR, Ageno W, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European respiratory society (ERS). Eur Heart J. 2020;41(4):543–603.



## Neumotórax a tensión no traumático

El neumotórax espontáneo se divide en dos tipos: primario, que ocurre en ausencia de una enfermedad pulmonar conocida, y secundario, que ocurre en pacientes con enfermedad pulmonar subyacente. Hasta ahora no se ha identificado la causa del neumotórax espontáneo primario; se describen factores de riesgo como el tabaquismo, sexo masculino y antecedentes familiares de neumotórax.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica es la enfermedad pulmonar más común que causa neumotórax secundario y representa alrededor del 57 % de los casos. Otras causas de neumotórax secundario incluyen asma, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, fibrosis quística, cáncer de pulmón, tuberculosis, enfermedad pulmonar intersticial y endometriosis. El neumotórax a tensión es causado por el desarrollo de una fuga en forma de válvula en la pleura visceral, lo que lleva a que el aire se fugue del pulmón durante la inspiración. Este proceso ocasiona un aumento de la presión dentro de la cavidad pleural con el posterior compromiso hemodinámico debido a la alteración del retorno venoso y la disminución del gasto cardíaco. Los síntomas más frecuentes son dolor torácico pleurítico y disnea, característicamente de inicio agudo, los signos clínicos son: reducción de la expansión pulmonar, hiperresonancia y disminución de los ruidos respiratorios en el lado afectado, desviación traqueal y distensión venosa yugular asociado a compromiso hemodinámico como hipotensión, taquicardia y signos de dificultad respiratoria.

Las características radiográficas incluyen desviación cardiomediastínica del lado afectado, inversión del hemidiafragma y ensanchamiento de los espacios intercostales; pero el tratamiento de emergencia debe basarse en un diagnóstico clínico sin la necesidad de confirmación radiológica por el compromiso hemodinámico potencialmente mortal.

El tratamiento incluye oxígeno de alto flujo y descompresión con aguja insertada en el segundo espacio intercostal en la línea medio clavicular. Luego se inserta un drenaje intercostal después de la descompresión.

## Disección aórtica (DA)

Es una condición rara y con una alta mortalidad, ocurre por la separación de las capas de la pared aórtica debido a la rotura de la capa media. La incidencia anual es de aproximadamente

3 por 100.000 pacientes, lo que suele ocurrir en el contexto de factores de riesgo como hipertensión arterial (HTA), enfermedades del tejido conectivo, aneurismas de la aorta, entre otros. Su clasificación (Stanford) se basa en el grado de DA y la ubicación de la ruptura, lo cual es relevante ya que la tasa de mortalidad del tipo A (proximal) es del 25 % y la tasa de mortalidad del tipo B (distal) es del 12 %. La muerte se puede presentar por taponamiento pericárdico, insuficiencia aórtica grave, SCA o insuficiencia de órganos diana abdominales.

Es una condición más común en hombres (65 %) y aumenta con la edad (edad media de presentación son los 63 años). Debido a la presentación atípica y al diagnóstico tardío, las mujeres tienen un mal pronóstico. La mayoría de los eventos se presentan en los periodos de vigilia, por las variaciones de la presión arterial, y existen eventos relacionados con la actividad física, de particular importancia en los pacientes jóvenes.

Con respecto a la clínica, los signos y síntomas dependen de la extensión de la DA y las estructuras anatómicas comprometidas. El dolor es el síntoma cardinal ya que se presenta en un 90 % de los casos, con frecuencia en el pecho en la DA de tipo A y en la espalda en la DA de tipo B; también se puede presentar asociado a dolor abdominal, en cuyos casos justifica un alto índice de sospecha de compromiso vascular mesentérico. El dolor producido por la DA es de instauración abrupta, de alta intensidad y desgarrador, descrito como lesión por un objeto afilado, y categóricamente es un dolor que los pacientes no han experimentado antes. En los mayores de 70 años, la presentación es menos típica y a menudo no presentan un dolor de instauración abrupta. Con respecto a los signos, en el 70 % de los pacientes con DA tipo B se presentan con HTA y en el 30 % de los pacientes con DA tipo A; también se puede presentar una diferencia de presión arterial entre ambos miembros superiores significativa (>20 mmHg). Del 5-10 % de los pacientes se pueden presentar en contexto de síncope, derivado de complicaciones graves como el taponamiento pericárdico con hipotensión o por compromiso de las carótidas por disección tipo A que compromete los vasos braquiocefálicos.

El valor inicial del dímero D es muy alto en comparación con otras enfermedades como la embolia pulmonar, se desempeña mejor en la primera hora (valor predictivo negativo de 96 %). Por este valor predictivo, es una herramienta que

se utiliza en los pacientes de bajo riesgo y según el resultado se debe definir si requiere estudios de imagen para confirmar la impresión diagnóstica.

Con respecto a los estudios de imagen, la tomografía computarizada con contraste (sensibilidad [S] de 93 % y especificidad [E] de 98 %), resonancia magnética cardíaca (S y E: 98 %) y ecocardiografía esofágica (ECO-TE) (S: 99 % y E: 89 %) tienen eficacias similares en el diagnóstico. Sin embargo, los dos primeros son mejores para evaluar la extensión y la participación de las ramas, mientras que la ecocardiografía TE se puede utilizar en pacientes inestables para monitorizar los cambios en el quirófano y mejorar los cuidados posoperatorios. Se puede utilizar la ecocardiografía transtorácica (S: 77-80 % E: 93-96 %), y es importante recordar que sus limitaciones se deben a la baja capacidad diagnóstica de lesiones distales (70 %), deformidad de la pared torácica, estrecho espacio intercostal, obesidad, enfisema y ventilación mecánica de los pacientes.

### Taponamiento cardiaco

El taponamiento cardiaco es una compresión del corazón lenta o rápida que pone en peligro la vida debido a la acumulación pericárdica de líquido, pus, sangre, coágulos o gas; lo que lleva a la compresión de las cavidades cardíacas y resulta en una disminución del retorno venoso, llenado ventricular y del gasto cardíaco. Puede ser agudo o subagudo, según la velocidad con la que el líquido pericárdico se acumula y excede la capacidad de expansión del pericardio. Cuando el líquido pericárdico se acumula rápidamente, tan solo 200 ml. pueden causar taponamiento, en el caso de derrames pericárdicos de desarrollo lento, es posible que se necesiten más de 2.000 ml para producir taponamiento. Las causas pueden incluir enfermedad neoplásica, insuficiencia renal, pericarditis, postinfarto de miocardio, ruptura cardíaca, disección aórtica, iatrogenia (relacionado con procedimientos invasivos, postcirugía cardíaca).

Los pacientes con taponamiento cardiaco presentan manifestaciones de shock cardiogénico u obstructivo, pueden manifestar síntomas vagos de dolor torácico o pleurítico que clásicamente mejora al inclinarse hacia adelante y empeora al acostarse, palpitaciones y disnea; en casos más graves, mareos, síncope y alteración del estado mental. Los hallazgos físicos clásicos son la tríada de Beck (hipotensión, distensión venosa yugular y ruidos cardíacos

amortiguados), pulso paradójico (disminución de la presión arterial sistólica en más de 10 mmHg con la inspiración), presión de pulso estrecha (la diferencia entre la presión arterial sistólica y diastólica <30 mmHg).

El electrocardiograma típicamente muestra taquicardia sinusal, bajo voltaje (difuso), alternancia eléctrica (la amplitud de los complejos QRS varía de un latido a otro), en la radiografía de tórax con derrames de acumulación lenta se puede encontrar una silueta cardíaca agrandada. La ecocardiografía es la herramienta diagnóstica más útil para identificar el derrame pericárdico y determinar su importancia hemodinámica; la evidencia en el ecocardiograma que apoya el taponamiento incluiría colapso de la cámara cardíaca, dilatación de la vena cava inferior o variaciones respiratorias en los volúmenes sanguíneos cardíacos y en las tasas de flujo. El tratamiento del taponamiento cardiaco es la pericardiocentesis.

### Conclusión

El diagnóstico de las patologías que cursan con dolor torácico debe ser individualizado, basado en la historia clínica, afianzar el interrogatorio y el examen físico inicial, para un diagnóstico dirigido. La detección de las patologías con alto riesgo de letalidad debe ser precoz y por ende se debe tener un alto índice de sospecha.

La ecocardiografía es la herramienta que se debe realizar en todos los pacientes inestables con dolor torácico y cuando la sospecha de la inestabilidad sea un origen cardiovascular, además, permite dar indicios de grandes emergencias como la disección aórtica y la embolia pulmonar.

## Bibliografía

1. Kristian Thygesen. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European Heart Journal* (2019) 40, 237–269
2. Diego Echeverri et al. Patrones Electrocardiográficos de Alto Riesgo en Pacientes con Síndrome Coronario Agudo. *Arch Peru Cardiol Cir Cardiovasc.* 2021;2(1):25-34.
3. Jean-Philippe Collet et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation (ESC). *European Heart Journal* (2020) 00, 1\_79
4. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018 07;39(2):119–77
5. Evangelista A et al. Insights From the International Registry of Acute Aortic Dissection: A 20-Year Experience of Collaborative Clinical Research. *Circulation.* 2018;137(17):1846.
6. Ristić AD, Imazio M, Adler Y, Anastasakis A, Badano LP, Brucato A, et al. Triage strategy for urgent management of cardiac tamponade: A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2014;35(34):2279–84.
7. Konstantinides S V., Meyer G, Bueno H, Galié N, Gibbs JSR, Agno W, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European respiratory society (ERS). *Eur Heart J.* 2020;41(4):543–603.
8. Duffett L, Castellucci LA, Forgie MA. Pulmonary embolism: Update on management and controversies. *BMJ.* 2020;370.
9. McConaghy JR, Sharma M, Patel H. Acute Chest Pain in Adults: Outpatient Evaluation. *Am Fam Physician* [Internet]. 2020;102(12):721–7. Available from: <http://dx.doi.org/>
10. Cayley WE. Diagnosing the cause of chest pain. *Am Fam Physician.* 2005;72(10):2012–21.
11. Ortel TL, Neumann I, Agno W, Beyth R, Clark NP, Cuker A, et al. American society of hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: Treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv.* 2020;4(19):4693–738.
12. Bintcliffe O, Maskell N. Spontaneous pneumothorax. *BMJ.* 2014;348:27–31.
13. Zarogoulidis P, Kioumis I, Pitsiou G, Porpodis K, Lampaki S, Papaiwannou A, et al. Pneumothorax: from definition to diagnosis and treatment. *J Thorac Dis.* 2014;6(4):S372-S376–S376.
14. Ong P, Peters JL. In spontaneous pneumothorax, initial needle aspiration and large- and narrow-bore chest tubes do not differ for success. *Ann Intern Med.* 2020;173(2):JC7.
15. Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquívias G, Bogaert J, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases. *Eur Heart J.* 2015;36(42):2921–64.

16. Light R. Treatment of primary spontaneous pneumothorax in adults. Uptodate [Internet]. 2019;1–20. Available from: [www.uptodate.com/contents/treatment-of-primary-spontaneous-pneumothorax-in-adults](http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-primary-spontaneous-pneumothorax-in-adults)
17. Pathak L, Mehta H. Cardiac tamponade. J Assoc Physicians India. 1997;Suppl 2:9–11.
18. Galle PC. Clinical presentation and diagnosis of endometriosis. Obstet Gynecol Clin North Am. 1989;16(1):29–42.
19. Mandel J. Overview of acute pulmonary embolism in adults - UpToDate. UpToDate [Internet]. 2020;1–26. Available from: [https://www-uptodate-com.proxy.ulib.uits.iu.edu/contents/overview-of-acute-pulmonary-embolism-in-adults?search=pulmonary embolism&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www-uptodate-com.proxy.ulib.uits.iu.edu/contents/overview-of-acute-pulmonary-embolism-in-adults?search=pulmonary+embolism&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
20. Richardson L. Cardiac tamponade. J Am Acad Physician Assist. 2014;27(11):50–1.
21. Ristić AD, Imazio M, Adler Y, Anastakis A, Badano LP, Brucato A, et al. Triage strategy for urgent management of cardiac tamponade: A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J. 2014;35(34):2279–84.

# Capítulo 17

---

**Juan Carlos Restrepo Gutiérrez**

Hepatólogo Clínico Hospital Pablo Tobón Uribe,  
Docente titular del Departamento de Medicina Interna,  
Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

**José Carlos Álvarez Payares**

Residente de Medicina interna,  
Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

**Marcel Enrique Ribero Vargas**

Residente de Medicina Interna,  
Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

**Camilo Montoya Jiménez**

Médico general,  
Universidad de Manizales



## Introducción

El hígado cumple alrededor de 500 funciones específicas en el cuerpo humano, sin embargo, en la práctica clínica solo podemos evaluar la función sintética, la capacidad de conjugación, los procesos metabólicos y la integridad del hepatocito y el canalículo biliar; por lo que se prefiere en este capítulo nombrar a este grupo de ayudas diagnósticas como **bioquímica hepática**, dado que no todas son pruebas de función hepática. En este capítulo se dará un enfoque práctico en seis pasos, que le permitirá al clínico hacer el abordaje de un paciente con bioquímica hepática alterada.

### 1. Descartar que el valor anormal sea de origen extrahepático

Toda ayuda diagnóstica siempre debe ir acompañada por una correlación de la condición clínica del paciente. En la interpretación de la bioquímica hepática esto es aún más importante dado que resultados anormales en estas pruebas no siempre indican enfermedad, y en ocasiones no se alteran por enfermedades hepáticas. Por lo tanto, es fundamental conocer el origen de cada enzima y algunas claves que disminuyen la incertidumbre diagnóstica.

- **Aminotransferasas:** Estas enzimas participan en la gluconeogénesis al transferir grupos aminos del aspartato y de la alanina hacia el cetoglutarato, para que desde allí se produzcan ácido oxalacético o pirúvico de forma respectiva. Las aminotransferasas no miden la función del hígado propiamente, indican la integridad del hepatocito. La aminotransferasa de la alanina (ALT) se encuentra en una concentración más alta en los hepatocitos y en concentraciones muy bajas en cualquier otro tejido. Por el contrario, la aminotransferasa de aspartato (AST) se encuentra en muchos otros tejidos, incluidos los músculos (cardíaco, esquelético y liso), riñón, y cerebro. Por lo tanto, la ALT es más específica de daño hepático, aunque cabe resaltar que en algunas miopatías también puede verse elevada, pero de manera más discreta. Una proporción de  $AST/ALT > 5$ , especialmente si la ALT es normal o ligeramente elevada, sugiere una lesión en los tejidos extrahepáticos, en procesos como miositis, rabdomiolisis, enfermedades tiroideas, insuficiencia adrenal e infartos de miocardio (1).

Así mismo, cabe recordar la importancia de la deshidrogenasa láctica, enzima clave en la conversión de piruvato en lactato

en condiciones anaeróbicas que puede indicar daño hepático agudo cardiogénico cuando la relación ALT/LDH es  $< 1,5$  con una sensibilidad del 94 % y una especificidad del 84 % (2).

Por último, recordar que, en un paciente asintomático con elevación persistente de AST, se debe pensar en macro AST, fenómeno en el cual las inmunoglobulinas IgG e IgA unen varias moléculas de AST, lo que disminuye su depuración y lleva a un falso positivo en la elevación de AST. Esto se corrige usando un método de precipitación con polietilenglicol donde después de centrifugar se mide la concentración de AST en el sobrenadante (3).

- **Fosfatasa Alcalina (FA):** se produce principalmente en el hígado (epitelio biliar) pero también se encuentra en abundancia en los huesos y en menor cantidad en el intestino, riñones y células blancas de la sangre. Los niveles son fisiológicamente más altos en la infancia, asociados con el crecimiento óseo y durante el embarazo debido a producción placentaria. Ocurren niveles patológicamente elevados de origen no hepático principalmente en enfermedades óseas (p. ej., enfermedad ósea metastásica y fracturas). Además, la congestión hepática secundaria a insuficiencia cardíaca derecha también puede conducir a colestasis, enfermedad no hepática primaria del hígado, que en ocasiones lleva a estudios innecesarios en un paciente con cuadro típico de falla cardíaca. Cuando la fosfatasa alcalina se eleva de forma aislada, la medición de la gammaglutamil transferasa con una adecuada correlación clínica puede indicar si la elevación de la fosfatasa alcalina es de origen hepático.

- **Gammaglutamil transferasa (GGT):** está presente en las membranas celulares de muchos tejidos, incluido el túbulo renal proximal, hígado, páncreas, intestino y bazo. En el hígado, la GGT se localiza principalmente en las células epiteliales biliares y en la membrana de los hepatocitos. La fuente predominante de GGT sérica es el hígado. La GGT sérica es un indicador sensible de la presencia de lesión en los conductos biliares o el hígado, sin embargo, su uso está limitado por su falta de especificidad, ya que muchos trastornos no hepáticos pueden llevar a su elevación, como diabetes, hipertiroidismo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica e insuficiencia renal. El principal uso clínico de GGT es confirmar el origen hepático de niveles elevados de fosfatasa alcalina, porque la GGT no está elevada en pacientes con enfermedad ósea. Una vez que la GGT confirma la elevación hepática de la fosfatasa alcalina no se justifica realizar mediciones seriadas de la GGT,



además, el momento de solicitarla debe ser cuando se tiene evidencia de la fosfatasa alcalina elevada, dado que lleva a un sobrecosto pedirla de rutina en la bioquímica hepática (4). Cabe recordar que el uso de varios medicamentos genera elevaciones aisladas y significativas de GGT, principalmente el grupo de anticonvulsivantes, sin indicar enfermedad hepática.

- **Albúmina:** La albúmina es una proteína plasmática sintetizada exclusivamente por el hígado con una vida media circulante de 3 semanas. Una reducción de la albúmina (normal  $\geq 3,5$  g/dl) suele indicar una enfermedad hepática de más de 3 semanas de duración. Para su valoración debe tenerse en cuenta que ella depende también de otros factores como son la excreción renal y la pérdida en la luz intestinal. Además, se comporta como un reactante de fase aguda negativo, que puede verse disminuida en cualquier proceso inflamatorio (5).

- **Tiempo de protrombina:** El tiempo de protrombina (TP) mide la rata de conversión de la protrombina a trombina para lo cual se necesita de los factores II-V-VII-IX-X sintetizados en el hígado, con papel fundamental de la vitamina K, que se encarga de la gamma-carboxilación de estos productos. Los factores de coagulación tienen una vida media mucho más corta que la albúmina, así, El TP/INR es la mejor medida de la función sintética hepática en condiciones agudas. El TP se puede prolongar ya sea por colestasis o por insuficiencia hepatocelular. En presencia de colestasis la prolongación del TP es debida a la incapacidad para la absorción de la vitamina K y puede corregirse utilizando vitamina K parenteral. En el caso de la insuficiencia hepatocelular por lesiones agudas o crónicas el TP no se corrige con vitamina K ya que el problema no es el aporte de esta sino la utilización errática por parte de las células hepatocitarias ya dañadas. Cabe recordar que el TP frecuentemente se reporta con valores por encima del normal, pero una elevación se considera significativa cuando es mayor al 20 % del control (corresponde a más de 3 segundos, cuando el control es 15 segundos) (6).

## 2. Determinar valores normales

Como regla general para poder determinar alguna anomalía en las pruebas de laboratorio, primero se hace necesario tener claro sus valores normales (Tabla 1). Cabe recordar que los valores normales de las pruebas de laboratorio surgen del promedio de los valores de un grupo de sujetos normales  $\pm 2$  desviaciones estándar.

<b>Alanino aminotransferasa (ALT)</b>	0-45 UI/L
<b>Aspartato aminotransferasa (AST)</b>	0-35 UI/L
<b>Fosfatasa alcalina (FA)</b>	30-120 UI/L
<b>Gammaglutamil transferasa (GGT)</b>	0-30 UI/L
<b>Bilirrubina total</b>	0,3-1,0 mg/dl (2-17 mmol/L)
<b>Tiempo de protrombina</b>	10,9-12,5 segundos
<b>Albúmina</b>	4,0-6,0 gr/dl

Tabla 1. Valores normales de las pruebas de función hepática.

## 3. Identificar un patrón predominante

Reconocer el predominio de enzimas hepáticas alteradas disminuye el abanico diagnóstico. Para esto, la literatura reconoce tres patrones principales, el primero donde es protagonista el daño de la membrana celular del hepatocito (hepatocelular), el segundo donde predominan enzimas que son reflejo de enfermedades que comprometen el flujo biliar normal a través del canalículo (Colestásico) y el tercero donde hay un aumento aislado de la bilirrubina (7). Algunos autores reconocen un cuarto patrón denominado infiltrativo o granulomatoso, sin embargo, este es menos aceptado por la comunidad científica dado que las enfermedades infiltrativas/granulomatosas normalmente se asocian a colestasis, por lo que se detectan en el enfoque del patrón colestásico sin necesidad de generar un patrón adicional que puede confundir al clínico. Además, varias enfermedades colestásicas pueden tener hallazgos histológicos granulomatosos (colangitis biliar primaria) por lo que no son excluyentes. Por último, no hay un valor estandarizado de fosfatasa alcalina que permita determinar a ciencia cierta que el hígado está infiltrado y no que es una enfermedad canalicular primaria. Por lo tanto, para los autores de este capítulo los patrones a considerar serán el hepatocelular, el colestásico y la hiperbilirrubinemia aislada (7).

En el escenario de daño hepático inducido por medicamentos, el Dr. C Bénichou en 1999 describe el factor R (Figura 1) como una aproximación a estos pacientes. El patrón colestásico se caracteriza por una elevación de la fosfatasa alcalina (FA) 2 veces mayor del límite superior normal y/o un R menor o igual de 2 (siendo R la relación entre ALT y FA, como se evidencia

en la **Figura 1**). El patrón hepatocelular se define como ALT 2 veces mayor del límite superior normal y/o R mayor de 5; y el patrón mixto es ALT 2 veces mayor del límite superior normal, con R entre 2 y 5 (8).

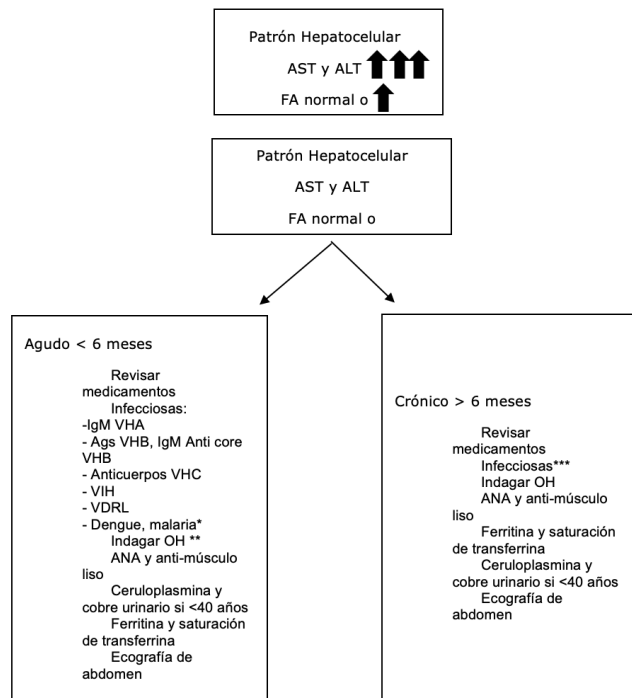
$$R = \frac{\text{ALT del paciente/Límite superior normal de ALT}}{\text{FA del paciente/Límite superior normal de FA}}$$

**Figura 1.** Definición de R para patrones colestásico/hepatocelular/mixto.

Dado que la fórmula explicada anteriormente está validada en los pacientes con daño hepático asociado a medicamentos, no tiene en cuenta el patrón de hiperbilirrubinemia aislada, y las etiologías del patrón mixto no difieren del patrón hepatocelular, por lo que se recomienda dejar ese factor R para clasificar el paciente con daño hepático inducido por medicamentos. Para el enfoque inicial en el paciente con enfermedad hepática no inducida por medicamentos, los autores proponemos un método intuitivo donde se estime la magnitud de elevación que predomine. Ahora bien, si el clínico tiene la incertidumbre de qué patrón predomina, puede usar la fórmula para mayor exactitud diagnóstica sin olvidar que el patrón mixto y hepatocelular requieren el mismo enfoque diagnóstico.

#### 4. Aproximación al patrón hepatocelular

El patrón hepatocelular hace referencia al daño directo en la membrana celular del hepatocito que permite la liberación masiva de las enzimas hepáticas, y es la alteración más importante de la bioquímica, sin indicar que necesariamente sea en valores muy altos. Las guías de la sociedad americana de gastroenterología resaltan que pacientes con elevaciones leves de transaminasas y el resto de perfil hepático normal pueden tener enfermedades hepáticas graves, por lo que se propone un estudio de acuerdo con el tiempo de evolución como lo muestra el **Algoritmo 1**.



**Algoritmo 1.** Enfoque diagnóstico de paciente con patrón hepatocelular

**Nota:** Alanino aminotransferasa (ALT), Aspartato aminotransferasa (AST), Fosfatasa alcalina (FA), Virus de hepatitis A, B, C (VHA, B, C), Virus de inmunodeficiencia humana (VIH), Prueba serológica para sífilis (VDRL), Alcohol (OH), Anticuerpos antinucleares (ANA).

\*Si la clínica lo sugiere.

\*\*Relación AST:ALT >2.

\*\*\*Igual que en hepatitis aguda, pero sin IgM para VHA.

En caso de no obtener diagnóstico debe considerarse biopsia hepática.

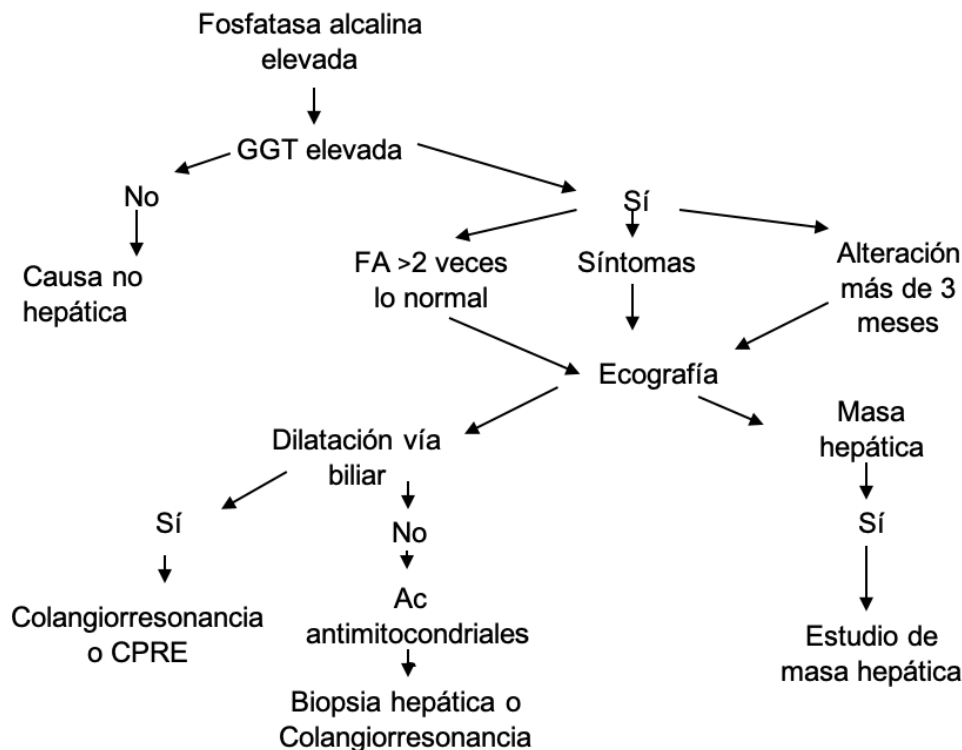
Además, es posible guiarse por la magnitud y el predominio de la elevación para orientar los diagnósticos diferenciales. Aquí algunas claves diagnósticas:

- La hepatitis alcohólica, la cirrosis hepática, las hepatitis isquémicas, la hepatopatía congestiva, la enfermedad de Wilson y las trombosis vasculares tienen predominio de elevación de la AST.
- En la hepatitis alcohólica la proporción AST: ALT es  $> 2$  y la magnitud de la elevación es  $< 400$  UI/L.
- Las elevaciones de transaminasas  $> 10$  veces el límite superior normal obliga a pensar en hepatitis virales, tóxicas o isquémicas.
- Una obstrucción de la vía biliar genera compromiso isquémico en zona 1, por lo que la elevación de las transaminasas puede ser  $> 10$  veces el límite superior normal sin que indique realizar estudios para otras causas de hepatitis.

- En pacientes con hepatitis aguda y predominio de elevación de AST con transaminasas menores de 2.000, relación de FA/Bilirrubina total  $< 4$  y anemia hemolítica Coombs negativo, debe pensarse en enfermedad de Wilson.

## 5. Aproximación al patrón colestásico

En el patrón colestásico predomina la elevación de la fosfatasa alcalina con posterior confirmación de que el origen es hepático, y la aproximación a estos pacientes se puede ver en el **Algoritmo 2**. Se debe diferenciar con el término colestasis, el cual es más un concepto fisiopatológico que se refiere al deterioro de la capacidad del hígado para secretar las sales biliares, lo cual no siempre se asocia a elevaciones de la fosfatasa alcalina.



**Algoritmo 2.** Enfoque diagnóstico de paciente con patrón colestásico.  
Ac: Anticuerpos; CPRE: Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.

## 6. Enfoque la hiperbilirrubinemia

En la aproximación de la hiperbilirrubinemia aislada vale la pena recordar el metabolismo de esta.

- **Bilirrubinas:** La bilirrubina es predominantemente el subproducto de la degradación del componente HEM de la hemoglobina por el sistema reticuloendotelial. Existe en dos formas, no conjugada y conjugada. La bilirrubina se transporta al hígado en su estado insoluble en forma no conjugada, donde más exactamente en la célula hepatocitaria es conjugada con el glucurónido por la acción de la glucuronil transferasa, y de allí es excretada a la vía biliar y posteriormente al intestino en donde es desdoblada por las bacterias intestinales a estercobilinógeno, que le da la coloración café a la materia fecal. La parte que se reabsorbe de nuevo que va al torrente sanguíneo se excreta por la orina como urobilinógeno y le da la coloración amarilla a la orina.

El primer paso es definir si la hiperbilirrubinemia es colestásica o no. Esto se logra mirando las fracciones de bilirrubina directa con respecto a la total. Si esta es mayor del 30 % hay colestasis (a expensas de la directa), si esta es menor del 30 % es no colestásica (a expensas de la indirecta). Se entiende entonces que no hay hiperbilirrubinemia mixta. Las ictericias colestásicas se clasifican y enfocan así:

- La colestasis intrahepática funcional es aquella donde se altera la excreción de la bilirrubina conjugada desde el hepatocito. Es causada más comúnmente por medicamentos, incluidos ciertos antibióticos, antiepilépticos, esteroides, anticonceptivos orales y otras entidades como la sepsis, entidades que se pueden diagnosticar con una adecuada evaluación clínica.

- La colestasis intrahepática hepatocelular es aquella donde se altera la conjugación y excreción de la bilirrubina por deterioro del hepatocito, por lo tanto, se manifiesta como un patrón hepatocelular.

- La colestasis intrahepática canalicular es aquella donde hay compromiso de la pequeña vía biliar, y su entidad predominante es la colangitis biliar primaria. Se caracteriza por un patrón clínico y de laboratorio colestásico (prurito y elevación de FA), las bilirrubinas pueden ser normales y la vía biliar en la ecografía es normal. Los anticuerpos antimitocondriales

(AMA) son su marcador, están presentes en el 95 % de los episodios. En caso de que no se confirme el diagnóstico con los AMA, en un paciente con patrón colestásico intrahepático con vía biliar normal por ecografía, el estudio histológico es el siguiente paso.

- La colestasis extrahepática se puede dividir en causas benignas y malignas. En las causas benignas se incluyen coledocolitiasis y colangitis primaria o secundaria, que puede afectar tanto a la vía biliar intrahepática como a la extrahepática. Causas malignas incluyen colangiocarcinoma y cáncer de páncreas, por lo que la obtención de imágenes como la ecografía de hígado y vías biliares está indicada en la evaluación inicial de pacientes con un patrón predominantemente colestásico, con el fin de evaluar la presencia de dilatación del conducto biliar. Los conductos biliares dilatados sugieren la presencia de obstrucción de vías biliares y justifica una evaluación adicional con imágenes adicionales tales como resonancia magnética, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) con fines diagnósticos y posibles tratamientos (9).

En las ictericias no colestásicas (indirecta) se tienen dos grupos grandes:

- Las hematológicas, secundarias a destrucción de eritrocitos por anemia hemolítica, reabsorción de hematomas, entre otros. Lo cual se logra diferenciar con el hemograma y el cuadro clínico.

- Las hepáticas, cuya principal es el síndrome de Gilbert, donde se observa un paciente adulto con el resto bioquímica hepática normal, hiperbilirrubinemia indirecta y por lo demás asintomático. Otra entidad ya mencionada con hiperbilirrubinemia indirecta y anemia hemolítica es la enfermedad de Wilson, pero normalmente se asocia a elevación de transaminasas y fosfatasa alcalina normal (10).

## Bibliografía

1. Newsome PA, Cramb R, Davison SM, Dillon JF, Foulerton M, Godfrey EM, et al. Guidelines on the management of abnormal liver blood tests. *BMJ*. 2017; 67(1): 6-19.
2. Mark D. Chetan B. Tracy A. Cardiohepatic Interactions in Heart Failure: An Overview and Clinical Implications. *Journal of the American College of Cardiology*. Volume 61, Issue 24, 18 June 2013, Pages 2397-2405
3. Jilani O. Shrensel J, et al. Macro – AST: A Normal Explanation for Anormal Liver Function Test. *American Journal of Gastroenterology*: October 2015 - Volume 110 – S 345.
4. Woreta T, Alqahtani SA. Evaluation of Abnormal Liver Tests. *J.mcna*. 2014; 98(1): 1-16.
5. Luis G. José M. Evaluación de la Inflamación en el Laboratorio. *Revista Colombiana de Reumatología*. Mar 2010. Vol 17. Num 1. P 35-47.
6. Kwo P, Stanley C, Joseph L. ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. *AJC*. 2017; 112(1): 18-35.
7. Morales L, Vélez N, Muñoz O. Hepatotoxicidad: patrón colestásico inducido por fármacos. *Rev Col Gastroenterol*. 2016; 31 (1):36-47.
8. Bénichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an International consensus meeting. *J Hepatol*. 1990 Sep;11(2):272-6.
9. Gernot Z. Michael T. Mechanisms of Cholestasis. *Clin Liver Dis* 12. 2008. 1-26
10. Poujois A, Woimant F. Wilson's disease: A 2017 update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2018; 42:512.

# Capítulo 18

---

**Daniel Martínez Cañas**

Residente de Medicina Interna,  
Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

**Jairo Alberto Rivera Castro**

Profesor, Facultad de Medicina,  
Universidad de Antioquia. Internista HUSVF





## Introducción

La homeostasis ácido base es fundamental para mantener la vida. La interpretación adecuada y a tiempo del trastorno ácido base y la enfermedad subyacente que lo acompaña puede prevenir desenlaces clínicos adversos. Existen tres aproximaciones para la evaluación de los trastornos ácido base que son: el enfoque fisiológico, la base exceso y el físico químico (Método Stewart) (1).

El enfoque fisiológico (Henderson-Hasselbach) está basado en la producción y excreción de  $\text{HCO}_3^-$  a nivel renal y la regulación de la  $\text{PCO}_2$  por el sistema respiratorio a través de la ventilación. El bicarbonato actúa como buffer o amortiguador en el equilibrio ácido base. Un buffer es una solución “amortiguadora” que regula los cambios extremos en los valores de pH, a través del principio isohídrico que se caracteriza porque los ácidos son donadores de hidrogeniones ( $\text{H}^+$ ) y las bases receptoras de estos últimos (2). Este proceso está representado por la siguiente fórmula:



El sistema ácido carbónico - bicarbonato es importante para el mantenimiento del estado ácido base. En el enfoque fisiológico un cambio primario en la presión parcial de dióxido de carbono causa una respuesta secundaria “adaptativa” en la concentración de bicarbonato. Este proceso busca la amortiguación del pH con el fin de evitar cambios bruscos en la concentración de hidrogeniones. Los cambios extremos en la  $\text{PCO}_2$  y en la concentración de  $\text{HCO}_3^-$  reflejan cambios adicionales en el estado ácido base, por lo que la homeostasis requiere que los hidrogeniones en los líquidos corporales sean regulados en forma precisa. Según este análisis es necesaria la función pulmonar y renal para mantener la  $\text{PCO}_2$  y el  $\text{HCO}_3^-$  sanguíneo.

Los trastornos ácido base primarios comprenden la acidosis y la alcalosis. Según sea el mecanismo generador y perpetuador adquieren la denominación de metabólicos o respiratorio. Ejemplo de esta denominación es la “acidosis metabólica” o la “alcalosis respiratoria”. Los términos acidemia y alcalemia se refieren a los estados en el cual el pH sanguíneo está anormalmente bajo (ácido) o alto (alcalino). El proceso en el cual la concentración de hidrogeniones está aumentada se denomina acidosis y su disminución alcalosis (4). El presente artículo dará las pautas para el análisis de la acidosis metabólica anión GAP normal.

## Primer paso: Determinar el trastorno ácido base primario y la respuesta compensatoria secundaria.

El rango de pH compatible con la vida se encuentra entre 6,8- 7,8 (4). Para los seres humanos el valor normal de pH es de  $7,4 \pm 0,02$ . Para las variables analizadas según el método fisiológico tenemos que la  $\text{PaCO}_2$  está en el rango de  $38 \pm 2$  mmHg y para el  $\text{HCO}_3^-$  es  $24 \pm 2$  mmHg. La regulación de la respuesta homeostática a los trastornos ácido base ocurre por medio de la interacción entre el sistema respiratorio y renal. Así entonces, en los trastornos metabólicos se presentan cambios en la frecuencia respiratoria para regular la  $\text{PaCO}_2$  en cuestión de minutos a horas, lo que lleva a cambios en la disponibilidad del  $\text{CO}_2$  para generar ácido carbónico al reaccionar con el agua, lo que lleva al aumento o disminución en la concentración de hidrogeniones (ver fórmula del equilibrio ácido base (5). En el caso de anomalías respiratorias persistentes como ocurre en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, en la que se desarrolla una compensación metabólica lenta, entre 2 a 5 días son requeridos para llegar al cambio de la concentración de bicarbonato plasmático (6).

Al tener en cuenta lo anteriormente descrito, el primer paso para el análisis es determinar el trastorno primario con el pH, el  $\text{HCO}_3^-$  y la  $\text{PaCO}_2$  como se muestra a continuación en la Figura 1 y 2:

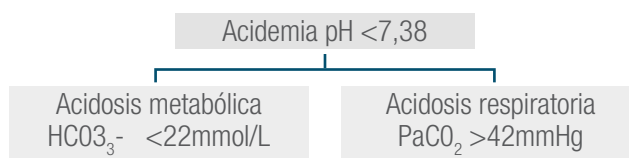


Figura 1. Abordaje inicial de la acidemia.

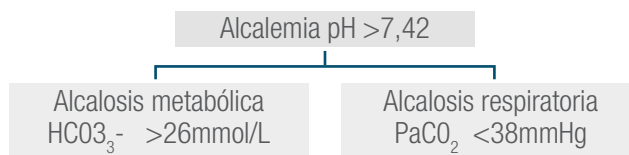


Figura 2. Abordaje inicial de la alcalemia.

## Acidosis metabólica anión GAP normal

Para indagar la respuesta respiratoria se emplea la siguiente ecuación (fórmula de Winter):

$$\text{PaCO}_2 \text{ esperada} = 1,5 \times [\text{HCO}_3^-] + 8 \pm 2 \text{ mmHg}$$

Esta fórmula expresa la respuesta adaptativa esperada a la acidosis metabólica por parte de la  $\text{PCO}_2$ . La compensación respiratoria en trastornos agudos toma entre 12-24 h. Cuando la  $\text{PaCO}_2$  es más baja que la esperada, se tiene una alcalosis respiratoria acompañante y si la  $\text{PaCO}_2$  es más alta que la esperada se tiene una acidosis respiratoria adicional.

### Segundo paso: Calcular el anión GAP.

El anión GAP calcula en forma indirecta la concentración de aniones no medidos y que se encuentran en exceso en la acidosis metabólica. La suma de la carga de cationes y aniones, y luego su diferencia permite realizar este cálculo con la siguiente fórmula:

$$([\text{Na}^+] + [\text{K}^+] + [\text{Ca}^{2+}] + [\text{Mg}^{2+}] + [\text{H}^+] + (\text{cationes no medidos}) - ([\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-] + [\text{CO}_3^{2-}] + [\text{OH}^-] + \text{Albúmina} + \text{fosfato} + \text{sulfato} + \text{lactato} + \text{aniones no medidos})$$

En la práctica clínica diaria no se realiza la medición de todos estos iones debido a la baja concentración de algunos (8). Un enfoque más práctico aprovecha que la mayoría de los iones del plasma están presentes en concentraciones relativamente bajas y esas variaciones en el rango son cuantitativamente pequeñas desde el punto de vista patológico. Los tres iones con las concentraciones y variaciones más altas que son el  $\text{Na}^+$ , el  $\text{HCO}_3^-$  y el  $\text{Cl}^-$ , se usan para calcular el exceso de "aniones no medidos". Estos constituyen el "anión GAP" y se calcula con la siguiente fórmula:

$$[\text{Na}^+] - ([\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-])$$

Algunos autores agregan la concentración de  $\text{K}^+$  a la fórmula para agregar otro catión medible en el plasma, aunque su concentración es relativamente menor con respecto al  $\text{Na}^+$  y puede que no afecte en gran medida la medición de otros cationes no medibles. Al igual que ocurre con la concentración de  $\text{K}^+$ , se puede agregar otro anión medible que corresponde a la albúmina, y se logra obtener la medición de todos los aniones y cationes en la ecuación. De estas nuevas variables surge la siguiente ecuación:

$$([\text{Na}^+] + [\text{K}^+] - ([\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-] + [\text{Albúmina}]))$$

Esta fórmula define el anión GAP como normal o elevado. El rango de referencia para el resultado es de  $10 \pm 4$  mmol/L (9). En caso de realizar la fórmula que no contiene la albúmina, el resultado se debe corregir en caso de encontrar hipoalbuminemia ( $<4$  g/dL). Por cada descenso de 1 g/dL se incrementa el anión GAP calculado en 2,5 mmol/L.

Una acidosis con anión GAP normal ocurre cuando se disminuye los iones de bicarbonato con un aumento en los iones de cloro; por lo que también recibe el nombre de acidosis metabólica hiperclorémica. Las causas más comunes para este trastorno están en siguiente **tabla 1**:

#### Pérdida de bicarbonato

Trastornos gastrointestinales (diarrea, derivaciones ureterales, fístulas biliares o pancreáticas)

Trastornos renales (acidosis tubular renal tipo 2 [proximal], ingestión de tolueno, asociadas con medicamentos [fosfamida, tenofovir, topiramato, inhibidores de la anhidrasa carbónica como acetazolamida])

#### Disminución de la excreción renal de ácido.

Acidosis urémica temprana

Acidosis tubular tipo 1 (debido a anfotericina, litio, síndrome de Sjögren)

Acidosis tubular renal tipo 4 (hipoaldosteronismo o pseudohipoaldosteronismo)

#### Otras causas

Líquidos de reanimación con salino, administración de clorhidrato, cloruro de amonio, colestiramina.

**Tabla 1.** Causas más comunes de la acidosis metabólica hiperclorémica.

### Tercer paso: Cálculo anión GAP urinario

La acidosis hiperclorémica conduce a un aumento en la excreción renal de amonio, por lo que la medición de este último en la orina se puede utilizar para diferenciar entre una causa renal o extrarrenal de la acidosis con anión GAP normal. No obstante, ya que rara vez es medido, el anión GAP urinario y el GAP osmolal urinario son a menudo los métodos

utilizados como mediciones sustitutas de la excreción urinaria de este catión. Por lo tanto, el siguiente paso después de conocer que se tiene una acidosis metabólica anión GAP normal es el cálculo del anión GAP urinario; se calcula con la concentración de cationes y aniones en la orina con la siguiente fórmula:

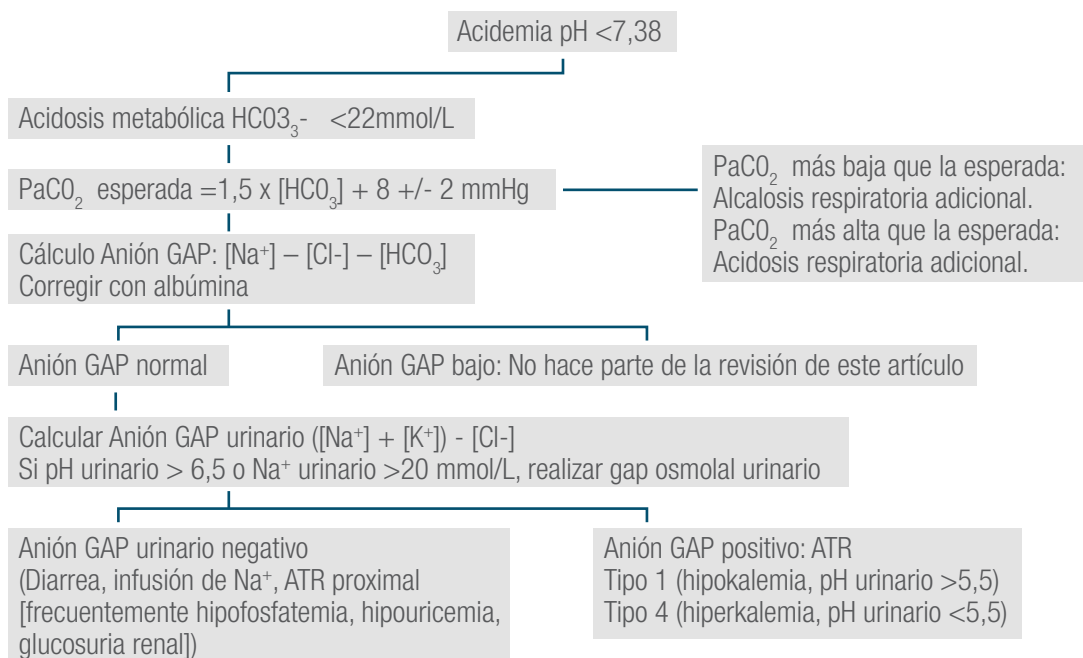
$$([\text{Na}^+] + [\text{K}^+]) - [\text{Cl}^-]$$

El anión GAP urinario usualmente es negativo en una acidosis con anión GAP normal, pero se torna positivo en los casos en los que se presenta una alteración en la excreción de amonio. Entre las enfermedades que causan esto están las acidosis tubulares renales (ATR), como la tipo 1 ( $\text{K}^+$  sérico disminuye, pH urinario  $>5,5$ ) o la tipo 4 ( $\text{K}^+$  sérico aumentado, pH urinario  $<5,5$ ). Un anión GAP urinario negativo ocurre en acidosis anión GAP normal cuando hay diarrea, infusión de altos volúmenes de solución salina o acidosis tubular renal proximal (tipo 2) (usualmente hipofosfatemia, glucosuria renal) como ocurre en trastornos como mieloma múltiple, medicamentos como la acetazolamida y el síndrome de Fanconi, entre otros.

Se debe tener en cuenta que el anión GAP urinario se torna poco confiable cuando el paciente presenta poliuria, pH urinario  $>6,5$  o cuando el amonio urinario es excretado con otro anión diferente al cloro (cetoácidos, ácido acetilsalicílico, ácido láctico-D y altas cantidades de penicilina). Por otro lado, la acidificación de la orina requiere una adecuada entrega distal de sodio, por lo que la utilidad del anión GAP urinario es cuestionable cuando los niveles de sodio urinario son  $<20$  mmol/L. En estos casos se debe calcular el GAP osmolal urinario, el cual se indaga con la siguiente fórmula:

$$(2 \times [\text{Na}^+] + 2 \times [\text{K}^+]) + (\text{nitrógeno ureico urinario en mg/dL} / 2,8) + (\text{glucosa en orina [en mg/dL]} / 18)$$

En pacientes sin diabetes, la concentración de glucosa es usualmente omitida del cálculo debido a que los niveles en orina son bajos o iguales a cero. Un GAP osmolal urinario  $<40$  en una acidosis indica que existe una alteración en la excreción del amonio urinario como ocurre en la acidosis tubular renal tipo 1 o 4 mencionados previamente. De esta forma llegamos entonces a la etiología más probable de la acidosis metabólica anión GAP normal y se define el tratamiento específico según de la causa. Ver resumen, **Figura 3**:



**Figura 3.** Abordaje de la acidosis metabólica anión GAP normal.

## Conclusiones

- La acidosis metabólica es un trastorno común del equilibrio ácido base que puede ser causado por múltiples entidades clínicas o quirúrgicas.
- La interpretación a tiempo y adecuada del trastorno ácido base en un paciente puede prevenir la muerte.
- El enfoque fisiológico sigue siendo el más simple, el más riguroso y útil para la evaluación de los trastornos ácido base.

## Bibliografía

1. Morris CG, Low J. Metabolic acidosis in the critically ill: part 1. Classification and pathophysiology. *Anaesthesia* 2008; 63:294-301.
2. Rose DB, Post TW. *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders*. 5th ed. New York: McGraw Hill. 2001.
3. Lee H, Nazih N, Kathleen S. H. Acid-Base Homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 Dec 7; 10(12): 2232–2242.
4. Rennke HG, Denker BM. *Renal pathophysiology, the essentials*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2010.
5. Reddy P, Mooradian AD. Clinical utility of anion GAP in deciphering acid-base disorders. *Int J Clin Pract* 2009;63:1516-25.
6. Rowe KJ, Arrowsmith JE. Interpretation of measurements of arterial blood gases. *Surgery* 2007;25:375-9.
7. Finkel KW, Dubose TF. Metabolic acidosis. In: Dubose T Jr, Hamm L, eds. *Acid base and electrolyte disorders: a companion to Brenner & Rector's The Kidney*. Philadelphia: Saunders, 2002:55-66.
8. Hatherill M, Waggie Z, Purves L, Reynolds L, Argent A. Correction of the anion GAP for albumin in order to detect occult tissue anions in shock. *Arch Dis Child* 2002;87:526-9.
9. Kraut JA, Madias NE. Serum anion GAP: its uses and limitations in clinical medicine. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2: 162-74.
10. Katzir Z, Dinour D, Reznik-Wolf H, Nissenkorn A, Holtzman E. Familial pure proximal renal tubular acidosis a clinical and genetic study. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1211-5.

# Capítulo 19

---

**Andrés Felipe Ramírez Peralta**  
Residente de Medicina Interna,  
Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia



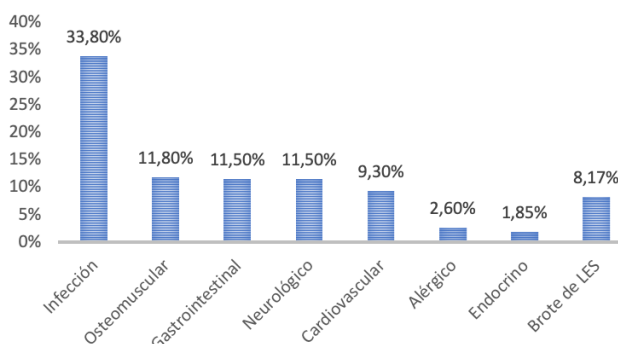
### Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad crónica autoinmune y multisistémica que se caracteriza por la pérdida de tolerancia a autoantígenos, con posterior formación de autoanticuerpos anticelulares (ANA) y depósito de complejos inmunes que llevan a la aparición de múltiples manifestaciones clínicas con gravedad variable. Esta heterogeneidad del LES hace que el diagnóstico y el tratamiento sean un inmenso desafío para el personal de salud que se ve enfrentado a estos pacientes. Por lo tanto, el reconocimiento de manifestaciones graves que pueden provocar daños irreversibles y contribuir a mayor morbimortalidad (hemorragia alveolar difusa (HAD), glomerulonefritis rápidamente progresiva (GMNRP), citopenias autoinmunes graves como trombocitopenia y anemia hemolítica autoinmune (AHA), síndrome de activación de macrófago (SAM), miopericarditis, mielitis transversa, entre otras) son esenciales para lograr un diagnóstico precoz y un tratamiento oportuno.

### Epidemiología

Se sabe que al momento de la presentación clínica de los pacientes con diagnóstico de LES aproximadamente el 50 % se presentan con manifestaciones leves, 33 % moderadas y 17 % graves. Además, durante el curso de la enfermedad aproximadamente 1/3 de los pacientes desarrollarán alguna manifestación grave. Se considera actualmente como la principal enfermedad autoinmune que requiere ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI), con valores reportados de hasta el 13,8 % de los casos, y mortalidades tan altas como del 16,8 %.

La mayoría de los pacientes con LES que visitan el servicio de urgencias es debido a una enfermedad común (infecciones, enfermedad cardiovascular y neurológica), ver **Gráfico 1**. Se ha documentado que estas condiciones pueden ser pasadas por alto por los médicos que están centrados en la búsqueda de una complicación relacionada con el LES. Por lo tanto, las situaciones que normalmente ponen en peligro la vida en pacientes sin LES también deben ser primero sospechadas y analizadas en cada visita a urgencias. Una vez se considere que no presentan una entidad común se procede a sospechar, diagnosticar y tratar las manifestaciones graves relacionadas con el LES.



**Gráfico 1.** Motivos de consulta de los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) consultan al servicio de urgencias en una cohorte de 269 pacientes en USA. **Nota:** Adaptado de (4).

### ¿Cuáles diagnósticos se deben considerar graves?

El LES es la enfermedad autoinmune que mayor cantidad de eventos emergentes nos ofrece. A continuación, se nombran las principales manifestaciones que requieren un actuar con rapidez. Por tiempo y extensión se remite al lector a consultar la fuente bibliográfica referenciada para las demás manifestaciones. (ver **Figura 1**).



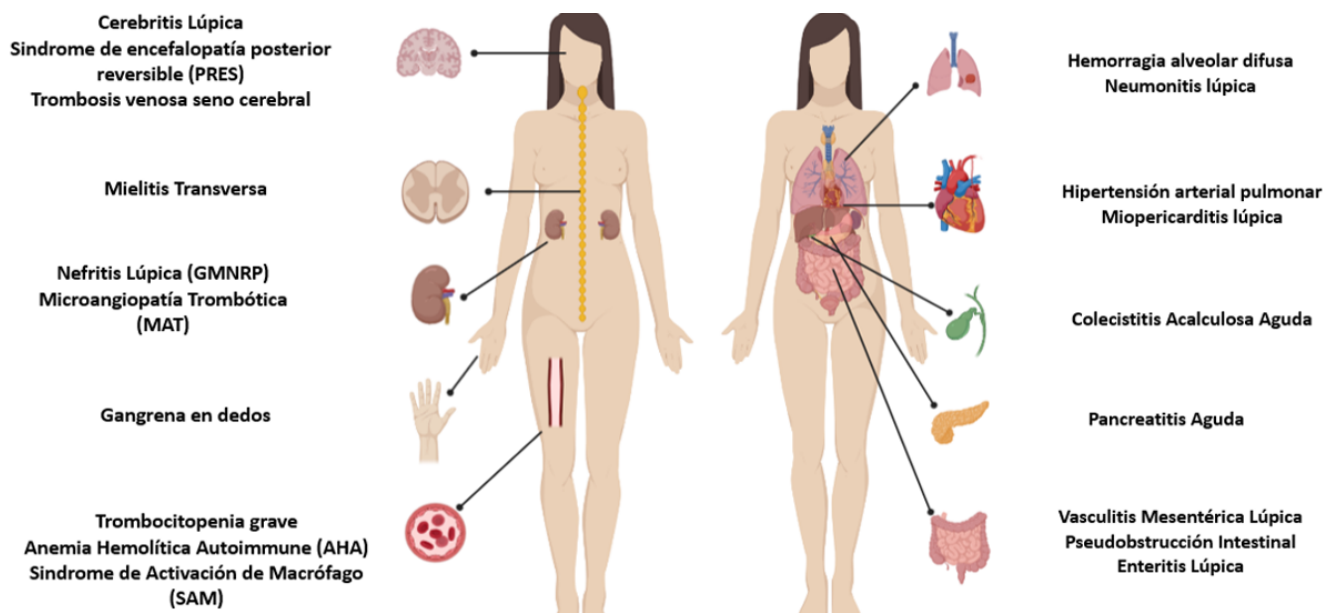


Figura 1. Compromiso grave de órganos en LES. **Nota:** Adaptada de: Yang H, Liu H, Zhou Z, et al. Management of Severe Refractory Systemic Lupus Erythematosus: Real-World Experience and Literature Review. Clin Rev Allergy Immunol. 2021 Feb;60(1):17-30.

## Emergencias Pulmonares

**Hemorragia Alveolar Difusa (HAD):** La HAD es una de las complicaciones más devastadoras del LES. La mortalidad puede ser tan alta como 50 – 92 %, con una incidencia en pacientes lúpicos que oscila entre el 0,6 y 5,4 %. Es más frecuente en mujeres jóvenes y generalmente ocurre en una fase temprana de la enfermedad (primeros 35 meses), pero puede presentarse desde los 0 hasta los 276 meses posteriores.

En general se considera que la HAD es secundaria a la capilaritis pulmonar inducida por inmunocomplejos; otro mecanismo puede ser por hemorragia blanda, la cual provoca daños en las membranas basales de los alvéolos que produce fugas de eritrocitos en el espacio alveolar. Interesantemente en las autopsias de pacientes lúpicos se han encontrado hallazgos de HAD en el 30 al 66 % de los casos, lo que sugiere que en muchas ocasiones no se logra identificar estos casos o que quizá muchos cursan como una manifestación subclínica.

La presentación clínica de los pacientes que experimentan HAD es muy variable: desde alteraciones radiográficas asintomáticas hasta el paciente que ingresa con franca insuficiencia respiratoria aguda. Generalmente se presentan con disnea (77 – 90 %) que puede evolucionar en pocas horas o días, hipoxemia (74-100 %), tos (75 %), fiebre (61-72 %)

y hemoptisis que puede estar ausente hasta en el 33 % de los pacientes. El descenso de 1,5-2 g/dL de la hemoglobina puede ocurrir en el 75 – 100 % de los casos, y este es un hallazgo que apoya aún más la HAD.

Los factores asociados con HAD en LES son: enfermedad activa (SLEDAI >10), leucopenia, trombocitopenia, elevación de la proteína C reactiva, títulos altos de anti-DNA, presencia de anticuerpos anti-Ro e hipocomplementemia C3. No existe un patrón tomográfico específico, pero la tomografía (TC) suele revelar nuevos infiltrados alveolares que se presentan como opacidades en vidrio esmerilado o consolidación. La broncoscopia con lavado broncoalveolar es importante para confirmar el diagnóstico y descartar infecciones como el *Pneumocystis jirovecii*, que es relativamente común en el LES en quienes vienen recibiendo un tratamiento inmunosupresor importante.

En la fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar (FBC + LBA) se puede encontrar contenido hemorrágico y en las muestras analizadas definir el porcentaje de hemosiderófagos (macrófagos cargados de hemosiderina) cuyo resultado  $\geq 20$  % orienta a HAD; sin embargo, se debe tener en cuenta que estas células pueden tardar hasta 48 a 72 horas en aparecer, y que este hallazgo puede producirse por otras causas como infecciones.

Hay una serie de condiciones con una presentación similar que deben ser excluidas. La uremia debida a la nefritis lúpica puede provocar neumonitis y daño alveolar difuso. La hemorragia pulmonar localizada puede ocurrir sin relación con el LES debido a la bronquitis crónica, bronquiectasias, insuficiencia cardiaca congestiva con edema pulmonar agudo, tumores, traumatismos o medicamentos.

Las terapias más utilizadas son la metilprednisolona en dosis de pulsos, la ciclofosfamida y recambios plasmáticos. Se recomienda el uso de metilprednisolona los primeros 3 días.

Al tener en cuenta que la HAD en LES puede también deberse a infecciones, se recomienda la terapia antibiótica en aquellos con alta sospecha de infección, hasta que se haya excluido la causa microbiana. La tasa de infección de pacientes con LES + HAD en las primeras 48 horas de ingreso se encuentra en el 57 % de los de los casos, incluidas *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii* y *Aspergillus fumigatus*. Los principales factores asociados a las infecciones en pacientes con HAD y LES fueron la hipocomplementemia y la ventilación mecánica.

Los recambios plasmáticos son un tratamiento eficaz para causas de HAD como la vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), la vasculitis crioglobulinémica, la enfermedad por anticuerpos anti-MBG y el síndrome antifosfolípido (SAF). Se cree que el tratamiento elimina los inmunocomplejos (IC) que son responsables de la inflamación vascular que lleva a capilaritis en la HAD lúpica. Estudios han mostrado que el 55 % de los pacientes tienen mejoría, pero hay datos inconsistentes. Parece haber cierta variabilidad en la respuesta al tratamiento, que podría estar relacionada con la gravedad de la enfermedad.

## Emergencias Renales

**Glomerulonefritis rápidamente progresiva en LES:** La glomerulonefritis rápidamente progresiva (GMNRP) es un síndrome clínico que consiste en la elevación rápida de creatinina, asociada o no a hematuria, proteinuria, y oliguria, cuya insuficiencia renal progresa rápidamente. Se caracteriza por formación de semilunas en los glomérulos en la patología. La GMNRP es relativamente infrecuente en pacientes con LES. Varias series de casos han documentado su presencia solo en 3,6 % de las biopsias renales de pacientes lúpicos y se asoció con mayor frecuencia a la nefritis lúpica clase IV o nefritis lúpica proliferativa difusa.

Los pacientes con GMN con un comportamiento rápidamente progresivo comparados con los pacientes con GMN sin GMNRP tienen una tasa significativamente mayor de muerte (10,8 vs. 3,6 %), enfermedad renal terminal (28,9 vs. 3,2 %) e insuficiencia renal crónica (36,1 vs. 10,8 %). Los pacientes con nefritis lúpica (NL) y GMNRP también tuvieron una peor supervivencia renal a largo plazo (42,9 frente al 91,7 % a los 10 años). Los pacientes, con NL y GMN presentan una creatinina sérica más elevada, un sedimento urinario más activo y patrones de lesión tubular más graves con un índice de actividad y cronicidad más elevado en la biopsia en comparación con los pacientes con NL sin GMNRP. También tienden a tener tasas más elevadas de hipertensión (69,5 frente al 43,7 %) y anemia (Hemoglobina 7,9 vs. 9,7 g/dL), tienen casi cuatro veces más probabilidades de ser ANCA positivos, lo que puede desempeñar un papel en la vasculitis, la necrosis glomerular y la formación de semilunas.

El mejor predictor del resultado en todos los tipos de GN semilunar es la gravedad de la insuficiencia renal en el momento en que se inicia el tratamiento, con consecuencias adversas si hay un retraso en el diagnóstico, incluso de varios días, lo que conlleva un impacto negativo significativo en la evolución del paciente. Una biopsia renal es crucial para hacer el diagnóstico, y una vez que se dispone de esta información, el tratamiento de la GNR se adapta a la patología subyacente. El manejo de la GMNRP en Lupus puede ser resumido en la **Tabla 2**.

	Glomerulonefritis rápidamente progresiva	Nefritis Lúpica
<b>Corticoesteroide intravenoso</b>	Metilprednisolona 500 mg – 1 g diario por 3 días	Metilprednisolona 500 mg – 750 mg diario por 3 días*
<b>Corticosteroides orales iniciados después de pulsos intravenoso</b>	Prednisona oral disminuida durante varios meses	Prednisona oral 0,5 mg/kg/día durante 4 semanas con disminución
<b>Agente inmunosupresor adicional</b>	Ciclofosfamida IV	

**Tabla 2.** Tratamiento agudo de la glomerulonefritis rápidamente progresiva. \*En casos puntuales: los que se comportan como rápidamente progresivos, tienen semilunas o vasculitis en la biopsia renal. **Nota:** Adaptado de: Campbell E, Clarke A, Ramsey-Goldman R, et al. Expert Rev Clin. 2018 oct;14(10):803-816.

## Emergencias Hematológicas:

### Trombocitopenia:

El colegio americano de reumatología (ACR, por sus siglas en inglés) define trombocitopenia por LES como un recuento de plaquetas  $<100.000$  sin ninguna otra causa identificable diferente al lupus. Hallazgo que se ha informado hasta en el 20 al 40 % de los pacientes, y puede ser incluso la primera manifestación en hasta el 16 % de los pacientes, que se presenta en meses o hasta 10 años antes del diagnóstico. También puede ser una complicación por los medicamentos que reciben estos pacientes como azatioprina (AZT), metotrexato (MTX) y rara vez la hidroxicloroquina (HQ). La trombocitopenia grave ( $<20.000$ ) es relativamente rara y ocurre en aproximadamente el 3 a 10 % de los pacientes. Puede ser el resultado de una destrucción inmunitaria de las plaquetas similar a la púrpura trombocitopénica inmunitaria (PTI). La principal diana es el antígeno plaquetario IIb/IIIa. La trombocitopenia también puede deberse a un proceso de consumo como en las microangiopatías trombóticas por ejemplo en la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT), síndrome antifosfolípido, o por secuestro por esplenomegalia (hiperesplenismo). Se han encontrado anticuerpos contra la trombopoyetina en los sueros de algunos pacientes con LES, y se ha correlacionado con los recuentos bajos de plaquetas.

La trombocitopenia en pacientes con LES establecido se puede considerar en dos grupos de pacientes, que no son excluyentes. Un grupo de pacientes tiene trombocitopenia como parte de una exacerbación de LES. Estos pacientes pueden tener recuentos de plaquetas muy bajos con peligro de hemorragia potencialmente mortal. El recuento de plaquetas en estos pacientes suele responder de forma aguda al tratamiento con glucocorticoides. Aproximadamente la otra mitad de los pacientes con LES con trombocitopenia tiene una forma más crónica que a veces está presente incluso cuando otros aspectos de la enfermedad están inactivos. Es posible que estos pacientes no respondan tan bien a la terapia con glucocorticoides. Sin embargo, también es más probable que tengan solo una disminución modesta en el recuento de plaquetas que puede no requerir una terapia específica.

Además de la hemorragia potencialmente mortal como resultado directo de trombocitopenia, estos pacientes se asocian con un peor pronóstico y una mayor mortalidad por la enfermedad e incluso se relacionan con manifestaciones graves

neuropsiquiátricas, anemia hemolítica, síndrome antifosfolípido y enfermedad renal. Además, la trombocitopenia se asoció con anticuerpos antifosfolípidos, antiribonucleoproteína y anti-Ro (el último solo en pacientes afroamericanos). Los resultados muestran que el LES es más grave en las familias con un paciente con LES trombocitopénico.

La decisión de tratar cuando la trombocitopenia es el único hallazgo del LES depende de las manifestaciones hemorrágicas y del recuento de plaquetas. En general, los pacientes con un recuento de plaquetas  $>50.000$  sin manifestaciones hemorrágicas no requieren tratamiento en ausencia de trastornos hemostáticos coexistentes, tratamiento anticoagulante, traumatismos o cirugía mayor. El tratamiento de primera línea de la trombocitopenia lúpica significativa (menor de 20.000) es glucocorticoide (GC) combinado con AZT, micofenolato de mofetilo (MMF) o inhibidores de la calcineurina para ayudar a reducir los GC. Se recomienda el tratamiento inicial con metilprednisolona IV en pulso (1 g/día durante 3 días). Las inmunoglobulinas intravenosas (IgIV) en dosis altas (2 gr/kg en infusión durante 3 a 5 días) podrían hacer sinergia con el efecto de la metilprednisolona IV al aumentar los recuentos de plaquetas de forma más eficiente. La IgIV a dosis altas son recomendadas por la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR, por sus siglas en inglés) para su uso en pacientes agudos con una respuesta inadecuada a dosis altas de GC o para evitar infecciones. El rituximab, aunque fracasó en algunos ensayos clínicos, mostró una eficacia prometedora en el tratamiento de la trombocitopenia refractaria en el LES, incluso a una dosis baja (100 mg una vez por semana durante 4 semanas). Además, se identificó que el número de megacariocitos de la médula ósea podría servir como predictor de la respuesta terapéutica en la trombocitopenia grave. Los agonistas del receptor de la trombopoyetina, como el romiplostim y eltrombopag, se han adoptado y han demostrado ser eficaces en algunos casos.

### Anemia hemolítica autoinmune:

La anemia hemolítica autoinmune (AHA) se describe en el 5-10 % de los casos de LES. Puede aparecer como una característica inicial aislada o en el primer año de la enfermedad. A menudo se asocia con otros hallazgos como la trombocitopenia, la nefritis lúpica y neurolupus, se relaciona también con un mayor índice de actividad de la enfermedad y un peor pronóstico. En cuanto a las características de laboratorio, los anticuerpos anticardiolipina

IgG y los anticuerpos anti-DNA se han asociado con la AHA. Los episodios trombóticos durante el seguimiento de estos pacientes también se asociaron a la AHA. En su patogénesis, al igual que en la AIHA primaria, las IgG de tipo caliente reaccionan con la proteína transportadora de aniones de la banda 3. Independientemente de este conocimiento, no se ha determinado una asociación entre la AHA en pacientes con LES y la especificidad del antígeno. Se ha demostrado la subexpresión de CD55 y CD59 en los eritrocitos de pacientes con AHA asociada al LES. Estas proteínas de membrana sirven de protección contra la lisis celular inducida por el complemento. La subexpresión de estas proteínas puede estar asociada a la hemólisis. Aunque se han hecho muchas asociaciones, todavía no hay conclusiones sobre la especificidad de los anticuerpos antieritrocitarios. En cuanto a la relación de la AHA y LES se ha encontrado que los anticuerpos antifosfolípidos, anticuerpos anticardiolipina IgG e IgM, son más frecuentes en pacientes con LES con AHA.

Los pacientes con AHA presentan signos y síntomas constitucionales de anemia, incluidas fatiga y disnea de esfuerzo. Los pacientes con LES y AHA pueden tener otras manifestaciones hematológicas autoinmunes concomitantes. Por ejemplo, los pacientes con LES pueden presentar AHA y trombocitopenia de forma concomitante o secuencialmente, lo que se conoce como síndrome de

Evans. Los pacientes con síndrome de Evans pueden tener recaídas frecuentes, una vez que los glucocorticoides se han reducido o suspendido. Por lo tanto, cuando se ha establecido el diagnóstico de AHA en pacientes con LES, es importante vigilar el desarrollo de trombocitopenia.

La terapia con glucocorticoides es el tratamiento de primera línea para la AHA: prednisona oral (1 mg/kg) o pulsos de metilprednisolona según la gravedad de la AHA. Simultáneamente al inicio de glucocorticoides se debe iniciar un ahorrador. La mayoría de los pacientes muestran una clara respuesta al tratamiento (Hb >10 g/dL) en las tres primeras semanas de tratamiento. Una vez conseguida la respuesta, el glucocorticoide debe reducirse. Alrededor del 10 % de los pacientes no responden a esta terapia y necesitarán un tratamiento de segunda línea. Se han propuesto criterios de elegibilidad de los pacientes para la terapia de segunda línea, ver **Tabla 3**. Todavía no existe un consenso general sobre el mejor agente de segunda línea. Los fármacos que se han utilizado en el tratamiento de la AHA refractaria en el LES incluyen IgIV, azatioprina y otros medicamentos inmunosupresores, así como danazol y rituximab. La esplenectomía es una de las últimas opciones en el tratamiento de la AHA en LES. En caso de manifestaciones como sangrado, core anémico u otras manifestaciones graves se debe recurrir a la transfusión.

Criterios propuestos para el uso de la terapia de segunda línea en la anemia hemolítica asociada al lupus eritematoso sistémico refractario		
	Criterio	Comentario
<b>Tiempo</b>	Sin respuesta a glucocorticoide en 3 semanas	Se requiere una terapia de segunda línea
<b>Dosis</b>	>15 mg/día de prednisona para mantenimiento	Se requiere una terapia de segunda línea
	15 mg/día a 0,1 mg/kg/día	Se sugiere una terapia de segunda línea
	0,1 mg/kg/día	Ninguna terapia de segunda línea

**Tabla 3.** Criterios propuestos para el uso de la terapia de segunda línea en la anemia hemolítica asociada al lupus eritematoso sistémico refractario. **Nota:** Adaptado de: Fayyaz A, Igoe A, Kurien BT, et al. Haematological manifestations of lupus. *Lupus Science and Medicine* 2015;2: e000078.

## Síndrome de activación de macrófago (SAM):

El síndrome de activación de macrófago (SAM) es una complicación potencialmente mortal que requiere un tratamiento inmediato y adecuado. Está relacionado con la linfocitosis hemofagocítica (HLH), que se divide en HLH primaria y secundaria. El HLH primario o familiar es una enfermedad hereditaria, mientras que el HLH secundario se desencadena por otras enfermedades, incluidas las infecciones, las neoplasias y las enfermedades autoinmunes, dentro de esta última categoría las más comúnmente asociadas son: la artritis idiopática juvenil (AIJ) de inicio sistémico, el LES, la enfermedad de Kawasaki y la dermatomiositis juvenil.

Esta complicación es caracterizada por la supervivencia inadecuada de histiocitos y células T citotóxicas (LTC), lo que conduce a hemofagocitosis y daño multiorgánico. La incapacidad de eliminar el antígeno de una infección, células malignas o de los procesos autoinmunes/autoinflamatorios conduce a una estimulación inmunitaria inadecuada y a un estado hiperinflamatorio autoperpetuado conocido como tormenta de citoquinas.

La prevalencia de los casos de SAM asociado a LES está estimada entre el 0,9 y el 9 %, con una mortalidad global entre el 39 % al 41 %. En estudios de UCI hasta el 58,2 % de los pacientes requieren ventilación mecánica y el 53,6 % necesitan apoyo inotrópico, lo que pone de manifiesto la importancia de un reconocimiento temprano y un tratamiento rápido.

Dentro de las características clínicas, la fiebre es el signo cardinal del SAM, y casi siempre está presente. Por lo tanto, la fiebre persistente sin una causa clara, o el empeoramiento de esta en pacientes con una infección tratada y otras causas descartadas, deben generar la sospecha.

Sin embargo, los síntomas del SAM son bastante similares a los de muchas enfermedades autoinmunes activas o a los de la sepsis grave; por lo tanto, en la mayoría de las veces es complejo lograr diferenciar esto completamente. Todo lo anterior lleva a su poco reconocimiento y retraso en el tratamiento. Fardet et al. desarrollaron el "HScore", que incluye nueve características clínicas y de laboratorio para el diagnóstico de SAM, disponible para el uso de los clínicos, la sumatoria da una puntuación de probabilidad para SAM (Tabla 4). La población de este estudio incluyó pacientes con SAM asociado a neoplasias, autoinmunidad e infección, y ha mostrado un buen rendimiento con puntajes mayores a 169 tiene una sensibilidad de 93 % y una especificidad de 86 %.

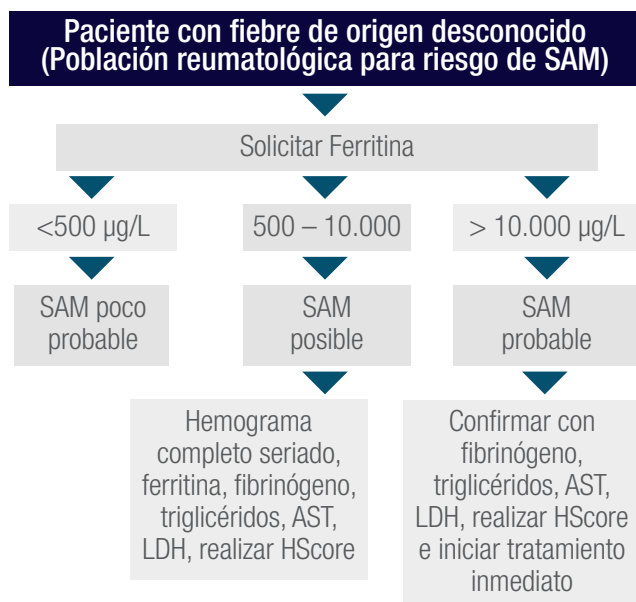
Hallazgos	HScore, Fardet et al. (Puntos)
<b>Población objeto</b>	Adultos
<b>Fiebre</b>	<38,4 (0); 38,4 – 39,4 (33), >39,4 (49)
<b>Hepatomegalia Esplenomegalia</b>	Ninguna de las dos (0), hepatomegalia o esplenomegalia (23), ambas (38)
<b>Inmunosupresión</b>	No (0), sí (18)
<b>Citopenia en más de 2 líneas celulares</b>	Una línea (0), dos líneas (24), tres líneas (34)
<b>Ferritina</b>	<2.000 (0), 2.000 – 6.000 (35), >6.000 (50)
<b>Hipertrigliceridemia</b>	132,75 mg/dl (0) 132,75 a 354 mg/dl (44) 354 mg/dl (64)
<b>Hipofibrinogenemia</b>	>2,5 (0); <2,5 (30) g/L
<b>Función Hepática</b>	AST<30 (0); >30 (19) U/L
<b>Hemofagocitosis</b>	No (0), sí (35)

**Tabla 4.** HScore

**Nota:** Adaptado: Carter S, Tattersall R, Ramanan A. Macrophage activation syndrome in adults: recent advances in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Jan 1;58(1):5-17.

Hay algunos hallazgos de laboratorio que orientan al diagnóstico. La hiperferritinemia es una característica clave. En estudios retrospectivos sobre la ferritina sérica, los niveles >10.000 mg/l fueron 96 % específicos y 90 % sensibles para SAM. Por lo tanto, la medición de la ferritina es útil para el diagnóstico y monitorización de la respuesta al tratamiento. (Ver **Figura 3**).





**Figura 3.** Enfoque diagnóstico para síndrome de activación de macrófago (SAM).

**Nota:** Adaptado de: Carter S, Tattersall R, Ramanan A. Macrophage activation syndrome in adults: recent advances in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Jan 1;58(1):5-17.

Otros hallazgos de laboratorio que muestran un cambio de >50 % antes y en el momento del desarrollo del SAM es el recuento de plaquetas, las transaminasas hepáticas, la deshidrogenasa láctica, los triglicéridos y el dímero D. Característicamente la PCR aumenta y la VSG disminuye en la mayoría de los pacientes. La hipofibrinogenemia puede ser una consecuencia de la actividad procoagulante del factor de necrosis tumoral alfa o una consecuencia de la degradación acelerada del fibrinógeno, que conduce a una caída paradójica de la VSG. Se reconoce que la hemofagocitosis (macrófagos activados que incorporan eritrocitos, leucocitos, plaquetas y precursores visto en sangre periférica) es una característica tardía y no se correlaciona tan bien como la fiebre o la ferritina sérica con el diagnóstico clínico. Por el contrario, la hemofagocitosis en el aspirado de médula ósea para investigar las citopenias puede ser el hallazgo que ayude a considerar el diagnóstico, pero generalmente no es el primer paso. En resumen, no existe una única característica diagnóstica del SAM, pero los patrones de los valores de laboratorio (en particular los niveles de ferritina muy elevados

y las citopenias relativas o absolutas) en los pacientes febriles y considerados como grupo de riesgo son clave.

El tratamiento de SAM se debe iniciar tan pronto como se sospeche debido a su gravedad, inicialmente con los pulsos de esteroides, si no hay mejoría o el paciente cursa con infección se debe usar IgIV, posteriormente esteroides en descenso. Se trata la crisis, no se debe dar tratamiento para prevenir futuros SAM, pero la mayoría de los pacientes requieren tratamiento con otros inmunosupresores por las manifestaciones del LES.

## Emergencias Neurológicas

### Mielitis transversa:

La mielitis transversa (MT) aguda es un trastorno inflamatorio focal de la médula espinal que da lugar a una alteración motora, sensitiva y autonómica bilateral, aunque los síntomas motores y sensitivos pueden no ser simétricos. Es una manifestación rara que se da en el 1-2 % de los pacientes con LES; sin embargo, la mielitis es más de 1.000 veces más frecuente en los pacientes con LES que en la población general. Entre el 50 y el 60 % de la MT lúpica se produce al inicio de la enfermedad o durante el primer año, y el 40-50 % se produce en el contexto de actividad de la enfermedad. La MT lúpica casi siempre está causada por un proceso inflamatorio inmune, pero rara vez puede ser secundaria a un SAF que predispone a la formación de un coágulo agudo en la arteria vertebral (menos del 1 % de los SAF se presentan como TM aguda). El diagnóstico precoz es crucial e implica una historia clínica y una exploración física compatibles con el LES y la MT: estos pacientes presentan parestesias y debilidad en las dos extremidades inferiores, que pueden progresar rápidamente hasta afectar a las extremidades superiores y los músculos de la respiración. Suele notarse un nivel sensitivo, y es frecuente la afectación autónoma del intestino y de la vejiga. El dolor o molestia en banda alrededor del abdomen es un síntoma característico. Deben realizarse imágenes de la médula espinal (RNM) para confirmar el diagnóstico y descartar diagnósticos alternativos. El líquido cefalorraquídeo (LCR) suele mostrar pleocitosis o niveles de IgG elevados, y siempre se debe excluir la infección.

Normalmente, en la fase aguda predominan los síntomas de motoneurona inferior (flacidez e hiporreflexia), mientras que los hallazgos de la neurona motora superior (espasticidad e hiperreflexia) aparecen más tarde, lo que puede llevar a la confusión diagnóstica. La MT lúpica se asocia con



anticuerpos antifosfolípidos, neuritis óptica, neuromielitis óptica (NMO) y una mayor frecuencia de recaídas. Los hallazgos patológicos de la MT lúpica incluyen necrosis isquémica, infarto, vasculitis y lesiones degenerativas. Las lesiones de la MT lúpica pueden identificarse como lesiones longitudinales hiperintensas en la RMN con gadolinio, y se visualizan mejor en imágenes ponderadas en T2. Estas lesiones longitudinales, especialmente en pacientes con disfunción de la sustancia blanca, se han asociado a la NMO. Los hallazgos de la RMN no siempre están presentes al inicio de los síntomas (60 %), pero pueden manifestarse en imágenes posteriores semanas después. El tratamiento de la MT lúpica tiene como objetivo suprimir el proceso inflamatorio (a menos que esté causado por un evento trombotico agudo, como se observa en el SAF), y prevenir la progresión de la lesión de la médula espinal. Lamentablemente, no se han realizado ensayos controlados aleatorios para investigar el tratamiento de la MT lúpica. La bibliografía actual sobre el tratamiento se limita a estudios retrospectivos, reportes y series de casos. A partir de estos se apoya el tratamiento temprano con corticosteroides intravenosos (normalmente a una dosis de 0,5-1 g/día de metilprednisolona intravenosa) más ciclofosfamida intravenosa (hasta 1 g/m<sup>2</sup>) para mejorar los resultados. Cuando se consideran en conjunto los reportes de casos y series, el 50 % de los pacientes tuvo una recuperación completa, el 29 % tuvo una recuperación parcial y el 21 % tuvo un mayor deterioro clínico. Basados en estos estudios limitados, las directrices de la EULAR recomiendan la combinación de metilprednisolona IV y ciclofosfamida IV a partir de las primeras horas del diagnóstico de MT lúpica, y se sugiere recambios plasmáticos para los casos más graves, sin embargo, en la práctica clínica se realiza en todos los pacientes. El rituximab se ha utilizado con respuestas variable, y la anticoagulación puede utilizarse en los raros casos de mielopatía asociada al SAF

## Miopericarditis

La pericarditis es la manifestación cardíaca más frecuente del LES, el 25 % de los pacientes la desarrollan en algún momento. El pericardio se compromete por cambios agudos o crónicos con depósito granular de inmunoglobulinas y complemento C3, que se logra demostrar mediante técnicas de inmunofluorescencia. También se demuestran complejos inmunes granulares finos y depósitos de complemento en las paredes y tejido perivascular de los vasos sanguíneos miocárdicos. El taponamiento es infrecuente y la pericarditis

constrictiva es exótica. La pericarditis leve puede tratarse con AINE, pero la mayoría de los pacientes necesitan corticosteroides y la optimización del tratamiento con los fármacos modificadores de la enfermedad (FAME). Los pacientes con una enfermedad más grave, especialmente con derrames o taponamiento, probablemente necesiten dosis altas o pulsos de corticosteroides además de FAME de alta intensidad, como la ciclofosfamida, además, se debe realizar la pericardiocentesis antes de que el paciente llegue al taponamiento para evitar complicaciones mayores. Las terapias biológicas, como el rituximab, también pueden tener un papel en la enfermedad grave o resistente.

La miocarditis se encuentra comúnmente en los estudios postmortem, pero es menos frecuente in vivo (prevalencia de alrededor del 9 %). Puede tener una evolución benigna o tórpida hacia la miocardiopatía dilatada. No existe un examen específico para determinar la etiología de la miocarditis en pacientes con LES; la biopsia endomiocárdica puede tener resultados inespecíficos, (rendimiento diagnóstico modesto de 10 a 20 %), por lo que no es suficiente para confirmar el diagnóstico por lo que no se justifica realizarla debido a los riesgos que trae consigo. La RNM cardíaca es la modalidad de imagen preferida para hacer el diagnóstico. La insuficiencia cardíaca y la miocardiopatía pueden prevenirse o revertirse si se administra un tratamiento en la fase inflamatoria activa. En la enfermedad manifiesta, suele ser necesario el tratamiento con dosis altas o pulsos de metilprednisolona y la terapia inmunosupresora de inducción con ciclofosfamida. La terapia de mantenimiento con FAME reduce el riesgo de recurrencia.

## Conclusiones

Aunque los resultados y la supervivencia de los pacientes con LES han mejorado significativamente en los últimos 30 años, las manifestaciones graves siguen siendo un reto y una amenaza para la vida por su aparición fulminante, afectación multisistémica y mal pronóstico. El reconocimiento, el diagnóstico y el tratamiento agresivo e individualizado son importantes para mejorar los resultados de los pacientes.

## Bibliografía

1. Huaxia Yang, Huazhen Liu, Ziyue Zhou, et al. Management of Severe Refractory Systemic Lupus Erythematosus: Real-World Experience and Literature Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021 Feb;60(1):17-30
2. Eric J Campbell, Ann E Clarke, Rosalind Ramsey-Goldman. Systemic lupus erythematosus: a case-based presentation of renal, neurologic, and hematologic emergencies. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018 Oct;14(10):803-816
3. Yi Chen 1, Guang-liang Chen, Chang-qing Zhu, et al. Severe systemic lupus erythematosus in emergency department: a retrospective single-center study from China. *Clin Rheumatol*. 2011 Nov;30(11):1463-9
4. Yoshiki Nagai, Naoto Yokogawa, Kota Shimada, et al. Characteristics and risk factors of an emergency department visit in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2019 Sep;39(9):1567-1573
5. Marco L, Christine L, Chhakchhuak M. Complications of Systemic Lupus Erythematosus in the Emergency Department. *Emergency Medicine*. 2018 January;50(1):6-16 | 10.12788/emed.2018.0075.
6. Al-Adhoubi NK, Bystrom J. Systemic lupus erythematosus and diffuse alveolar hemorrhage, etiology and novel treatment strategies. *Lupus*. 2020 Apr;29(4):355-363
7. Panopalis P, Gillis J, Yazdany J, et al. Frequent use of the emergency department among persons with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Mar;62(3):401-8.
8. Rishi Raj, Susan Murin, Richard A Matthay, et al. Systemic lupus erythematosus in the intensive care unit. *Crit Care Clin*. 2002 Oct;18(4):781-803
9. Carter S, Tattersall R, Ramanan A. Macrophage activation syndrome in adults: recent advances in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Jan 1;58(1):5-17
10. Fayyaz A, Igoe A, Kurien BT, et al. Haematological manifestations of lupus. *Lupus Science and Medicine* 2015;2: e000078
11. Galanopoulos N, Christoforidou A, Bezirgiannidou Z. Lupus thrombocytopenia: pathogenesis and therapeutic implications. *Mediterr J Rheumatol*. 2017 Mar; 28(1): 20–26

# Capítulo 20

---

**Laura Valentina López Gutiérrez**

Residente de Medicina interna,  
Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

**Yesid Alberto Saavedra González**

Cardiólogo clínico Universidad de Antioquia,  
Hospital Pablo Tobón Uribe



## Introducción

Los complejos prematuros son impulsos eléctricos que se originan de sitios diferentes al nodo sinusal y pueden desencadenar contracciones cardíacas (1). En condiciones normales, el nodo sinusal inicia la activación cardíaca gracias a su propiedad de automaticidad y a una mayor frecuencia de despolarización, mientras que los impulsos prematuros pueden originarse del tejido auricular, de la unión o ventricular. El principal mecanismo arritmogénico implicado en la génesis de estos latidos es el aumento de la automaticidad, pero dependerá específicamente de su origen y la presencia o no de alteración estructural cardíaca subyacente (2). Aunque depende de la población evaluada, los latidos ectópicos auriculares son los más frecuentes, seguidos de los ventriculares, y finalmente los originados en el tejido de la unión.

El propósito de este capítulo será desarrollar los principales aspectos clínicos relacionados con los complejos prematuros auriculares y ventriculares, así como pautas iniciales de tratamiento para este problema frecuente en la práctica diaria.

## Conceptos generales

Una adecuada interpretación electrocardiográfica es fundamental para la apropiada aproximación clínica, por ello en la **Tabla 1** se describen algunos conceptos básicos que serán utilizados a lo largo del escrito.

Variable	Definición
Intervalo (periodo) de acoplamiento	Intervalo de tiempo entre el latido sinusal y el siguiente latido ectópico. <ul style="list-style-type: none"><li>• Fijo: intervalo &lt;120 ms.</li><li>• Variable: intervalo &gt;120 ms.</li></ul>
Pausa postextrasistólica	Intervalo de tiempo entre el latido prematuro y el siguiente latido sinusal. <ul style="list-style-type: none"><li>• Compensatoria completa: la distancia entre el QRS que precede la ectopia y el siguiente complejo sinusal es el doble de la longitud de ciclo basal (la suma entre el periodo de acoplamiento y la pausa es igual al doble de la cadencia basal).</li><li>• Compensatoria incompleta: la pausa postextrasistólica no compensa su prematuridad.</li><li>• Ausente (interpolado): ausencia de pausa. El latido prematuro se ubica exactamente en el medio de dos latidos sinusales.</li></ul>
Distribución	De acuerdo con su distribución en el tiempo, los complejos prematuros pueden exhibir secuencias repetitivas: <ul style="list-style-type: none"><li>• Bigeminismo: secuencia repetitiva de un latido sinusal y un latido prematuro.</li><li>• Trigeminismo: secuencia repetitiva de dos latidos sinusales seguidos de un latido ectópico.</li><li>• Cuadrigeminismo: secuencia repetitiva de 3 latidos sinusales y un latido prematuro.</li><li>• Dupletas: presencia de dos latidos ectópicos consecutivos.</li><li>• Taquicardia: 3 latidos ectópicos consecutivos con una frecuencia cardíaca mayor a 100 lpm.</li></ul>

**Tabla 1.** Definiciones generales

**Nota:** Adaptado de Ectopic Beats: Insights from Timing and Morphology. Card Electrophysiol Clin. 2018;10(2):257–75.

## Complejos auriculares prematuros (CAP)

Las ectopias auriculares (también conocidos como ectopias supraventriculares), hacen referencia a aquellos latidos originados por encima del haz de His, especialmente las aurículas o la unión auriculoventricular (1). Una ectopia supraventricular genera un QRS similar al observado durante el ritmo sinusal, puede originarse de uno o múltiples focos y distribuirse en bigeminismo, trigeminismo, cuadrigeminismo o en dupletas. Generalmente, las CAP tienen un periodo de acoplamiento fijo, lo que sugiere un origen por micro reentradas en el tejido auricular o por un incremento en la automaticidad o actividad desencadenada. Sin embargo, aquellos latidos con un periodo de acoplamiento muy variable sugieren un foco ectópico de despolarización que no se modifica con el ritmo normal (parasistolia).

Electrocardiográficamente se caracterizan por la presencia de un QRS "normal" prematuro. La presencia de onda P (onda P') define que se trata de un CAP originado en el tejido auricular y usualmente es seguido de un PR normal o ligeramente prolongado. Esta onda P casi siempre revela alguna diferencia con la P sinusal y en muchos casos requiere una evaluación morfológica detallada para su detección (la morfología en DI y aVL permitirá definir si se origina en la aurícula derecha o izquierda y las derivadas inferiores II, III y aVF orientarán si su origen es superior o inferior). La ausencia de onda P o la identificación de una onda P retrógrada justo después del QRS sugiere el tejido de la unión como origen (también podría presentarse un P' negativa con intervalo PR <120 ms.).

La mayoría de los CAP son conducidos exitosamente a los ventrículos, sin embargo, puede presentarse conducción aberrante o bloqueo. En la primera, se presenta un retraso para la conducción intraventricular que genera un QRS amplio (usualmente bloqueo de rama derecha debido a su periodo refractario más prolongado), y generalmente se desarrolla cuando el latido ectópico fue precedido de intervalo R-R prolongado (Fenómeno Gouaux-Ashman). En el último, el latido ectópico encuentra el sistema de conducción en periodo refractario absoluto por lo que no se transmite al ventrículo. Una pista electrocardiográfica es que la pausa entre los dos QRS es similar al observado cuando hay un CAP en el medio de dos latidos y es relevante para que no sea interpretado erróneamente como un bloqueo auriculoventricular de segundo grado.

## Implicaciones clínicas

Las ectopias supraventriculares son un hallazgo común en la práctica clínica que pueden estar presentes hasta en el 60 % de las personas jóvenes sanas a quienes se les realiza un monitoreo holter de 24 horas, y en mayores de 50 años hasta el 99 % de los pacientes tienen al menos una CAP en el monitoreo de 24 horas con un incremento en el número de latidos a medida que aumenta la edad (3)(4). En términos generales, no son una causa de cardiopatía por sí solas, pero es fundamental determinar su frecuencia, asociación con factores desencadenantes, su relación con el ejercicio y si hay o no alteración estructural cardíaca subyacente. En pacientes sin cardiopatía conocida, el estrés emocional, la fatiga, el tabaquismo y la ingesta de alcohol o cafeína pueden incrementar el número de CAP. Así mismo, trastornos tiroideos, neumopatías crónicas, la intoxicación por digitálicos y el uso de medicamentos estimulantes adrenérgicos son aspectos para investigar por el clínico encargado de la atención del paciente.

Aunque antes se consideraban un fenómeno benigno, su relevancia clínica ha cambiado en los últimos años gracias a que se ha identificado su rol fundamental en el desarrollo y establecimiento de arritmias supraventriculares sostenidas, y diferentes estudios sugieren que incrementan el riesgo de eventos cardiovasculares mayores (1). Un estudio derivado del NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey), que evaluó la importancia pronóstica de las ectopias supraventriculares documentadas en el electrocardiograma de superficie de 10 segundos con un seguimiento prospectivo de 18 años, reveló que en pacientes sin enfermedad cardiovascular conocida se incrementaba significativamente el riesgo de muerte de cualquier causa, muerte de origen cardiovascular y muerte por cardiopatía isquémica (5). En el caso de las arritmias, la fibrilación atrial es la más relacionada con la presencia de latidos auriculares prematuros. Se sabe con certeza que la actividad ectópica o el aumento de la actividad desencadenada juegan un papel importante como mecanismo arritmogénico, especialmente en los casos de fibrilación atrial paroxística sin alteración estructural cardíaca. En numerosas investigaciones se ha establecido la relación entre el aumento de la carga arritmica auricular y el riesgo de desenlaces adversos, y parece que hay una relación lineal entre estos dos factores, aunque debe hacerse la aclaración que el umbral varía mucho entre los diferentes trabajos. En un estudio desarrollado en Taiwán con más de 5.000 pacientes mayores de 18 años, tener CAP frecuentes (definido como

> 76 CAP en 24 horas) incrementó casi dos veces el riesgo de presentar fibrilación atrial (Hazard Ratio [HR] = 1,757; intervalo de confianza [IC] = 1,42 – 2,163) y fue mucho más elevado si tenían más de 198 CAP durante el monitoreo (6). En concordancia, en pacientes con una carga arrítmica muy frecuente (más de 3.400 CAP en 24 horas) se incrementó hasta 11 veces la probabilidad de presentar fibrilación atrial por primera vez (7). Además del número de ectopias, también se ha estudiado otros factores de los latidos ectópicos tales como su comportamiento circadiano (mayor número de latidos ectópicos entre las 12 y 15 horas), pero este aspecto no parece influenciar el riesgo de desarrollo de arritmias (8).

### **Conceptos generales de tratamiento**

En términos generales, solo aquellos pacientes sintomáticos con alteración cardiaca subyacente o alta carga arrítmica requerirán manejo. El primer paso será brindar educación para evitar aquellos factores precipitantes tales como el estrés, el tabaquismo y el consumo de licor o estimulantes. Desde el punto de vista farmacológico, gran parte del manejo recomendado es derivado del ofrecido para las arritmias supraventriculares, dado que no hay evidencia sólida en el contexto específico de CAP. Los betabloqueadores serán la primera línea de tratamiento y en caso de poca respuesta frente a la disminución de la carga arrítmica o de los síntomas, podrán considerarse antiarrítmicos como la amiodarona, la propafenona o finalmente la ablación con catéter. Medicamentos como la digoxina o los calcioantagonistas tienen poca utilidad en el manejo de las CAP.

### **Complejos ventriculares prematuros (CVP)**

Los complejos ventriculares prematuros o ectopias ventriculares son latidos prematuros originados en el tejido distal a la bifurcación del haz de His. Se caracterizan por un QRS ancho y diferente a la morfología del latido sinusal, explicado por la conducción muscular implicada en su conducción. Pueden estar distribuidas de forma aislada en bigeminismo, trigeminismo, cuádrigeminismo o dupletas. Usualmente cuando se organizan en 3 o más ectopias consecutivas se denomina taquicardia ventricular, siempre y cuando tenga una frecuencia mayor a 100 lpm. Los mecanismos arritmogénicos más relevantes en este contexto son la formación de microreentradas, parasistolia y menos frecuente actividad desencadenada.

Electrocardiográficamente, las ectopias ventriculares se caracterizan por un inicio prematuro con relación al ritmo de base, generalmente QRS ancho ( $\geq 120$  ms.) y cambios secundarios del segmento ST y de la onda T con dirección opuesta a la polaridad del QRS. Cabe resaltar que en ocasiones pueden presentarse ectopias ventriculares con QRS <120 ms. cuando el sitio de origen implica alguna de las ramas del sistema de conducción o uno de los fascículos de la rama izquierda. Característicamente, la mayoría de los CVP tienen una pausa compensatoria completa gracias a que, por su origen ventricular, no logran alterar el nodo sinusal. La observación de diferentes morfologías del complejo QRS no implica múltiples focos de despolarización, ya que puede ser causado por un intervalo de acoplamiento largo que lleva a fusión o conducción aberrante. Sin embargo, tener diferentes periodos de acoplamiento sí sugiere fuertemente la presencia de múltiples focos de despolarización.

La morfología del QRS refleja el sitio de origen de la ectopia. Como regla general aquellos latidos que se originan en el ventrículo derecho mostrarán una morfología de bloqueo de rama izquierda, mientras que aquellos originados en el ventrículo izquierdo se manifestarán con morfología de bloqueo de rama derecha (1). La determinación exacta del sitio de origen puede realizarse mediante una evaluación detallada del electrocardiograma de superficie de 12 derivaciones, pero esto va más allá del alcance de la revisión. Las ectopias más frecuentes y “benignas” son las originadas en el tracto de salida del ventrículo derecho, cuya morfología clásica se caracteriza por ser de bloqueo de rama izquierda, complejos negativos en aVL y aVR y polaridad positiva en las derivadas inferiores (DII, III y aVF) (9).

### **Implicaciones clínicas**

Al igual que los CAP, los latidos ventriculares prematuros son un problema frecuente en la práctica clínica y pueden hallarse en personas sanas y con cardiopatía estructural de base. Su prevalencia aumenta al ampliar el periodo de monitoreo, y es así como puede ser tan baja como el 5,5 % en trazados electrocardiográficos de dos minutos y ascender hasta 69 % cuando el tiempo de evaluación son 24 horas (10); por eso se espera que con el uso de dispositivos electrónicos con la capacidad de evaluar el ritmo cardiaco, este porcentaje se incremente (11). Así mismo, la frecuencia de los CVP se incrementa con la edad y son especialmente comunes por encima de los 50 años. Otro aspecto fundamental es entender



que en aquellos sujetos con cardiopatía estructural pueden alcanzar una prevalencia hasta del 90 % (1).

Clínicamente, pueden ser asintomáticos, pasar desapercibidos y ser detectados incidentalmente en electrocardiogramas de superficie ordenados por otros motivos; o generar sensación de palpitaciones, dolor torácico, eventos cercanos al síncope, sensación de ausencia transitoria de pulso seguido de un latido fuerte (más común en pacientes jóvenes y sanos) y en casos de mayor carga arrítmica, síntomas y signos de falla cardíaca (12). Un aspecto clave durante la valoración del paciente es entender que la presencia de CVP puede generar el fenómeno de “pseudobradicardia”, que no debe confundir al clínico y que puede resolverse con la evaluación de la frecuencia cardíaca y no del pulso.

En la aproximación diagnóstica de los latidos ectópicos ventriculares es fundamental establecer si hay antecedente familiar de muerte súbita, cardiopatía estructural, la relación con el ejercicio y la carga arrítmica. Una ecocardiografía transtorácica permitirá una valoración anatómica y función global (especialmente de la fracción de eyección), por lo que es un estudio indicado en todos los pacientes. Deberá usarse la resonancia cardíaca contrastada, si existe la sospecha de cardiomiopatías, infiltración miocárdica o se detectan ectopias originadas en una localización de alto riesgo (sitios diferentes al tracto de salida ventricular derecho [TSVD]) (11). La valoración dinámica con una prueba de esfuerzo electrocardiográfica servirá para definir el comportamiento de los latidos prematuros durante el ejercicio, de mayor riesgo cuando aparecen o aumentan durante el ejercicio. El monitoreo holter permitirá la determinación de la carga arrítmica, el número de morfologías y facilitará la correlación entre los síntomas del paciente y las anomalías del ritmo. Se ha establecido que la presencia de CVP incrementa el riesgo de muerte de origen cardiovascular, enfermedad cardíaca isquémica, disfunción ventricular y falla cardíaca (13). Sin embargo, se han utilizado múltiples puntos de corte en los estudios para establecer dicha relación. Generalmente, se describe el desarrollo de taquicardiomiopatía o disfunción ventricular inducido por CVP con cargas arrítmicas superiores al 10 % y especialmente mayores a 16-24 % (14), pero debe enfatizarse que el porcentaje de carga arrítmica no es la única variable implicada y también es relevante la susceptibilidad de cada paciente, la forma como se distribuyen las ectopias, su sitio de origen (epicardio), la duración del QRS y la presencia de intervalos variables de acoplamiento.

## Consideraciones generales de tratamiento

En los pacientes sin cardiopatía estructural y baja carga arrítmica, el primer paso del tratamiento será la educación al paciente con énfasis en la explicación de sus síntomas. Así mismo, se debe motivar para la realización de ejercicio aeróbico. Con estas dos medidas se logra mejoría sintomática y la disminución del número de ectopias en muchos casos (no aplica para aquellos en quienes el ejercicio desencadena aumento de las ectopias o induce arritmias). En aquellos pacientes con mayor carga arrítmica o cuyos síntomas no mejoraron con la educación y no tienen cardiopatía subyacente, puede considerarse manejo farmacológico inicial con beta bloqueadores o los calcioantagonistas no dihidropiridínicos, en cuyo caso si un grupo falla puede hacerse una prueba terapéutica con el otro, pero no deben combinarse. En caso de poca mejoría puede considerarse ablación con catéter o manejo antiarrítmico de acuerdo con la decisión del paciente. Si hay disfunción ventricular no deben utilizarse los calcioantagonistas, y en general se tiene un umbral más bajo para el inicio de manejo médico o consideración de ablación. En la **Figura 1** se resume un algoritmo de manejo simplificado publicado recientemente y que será útil para la toma de decisiones (11).

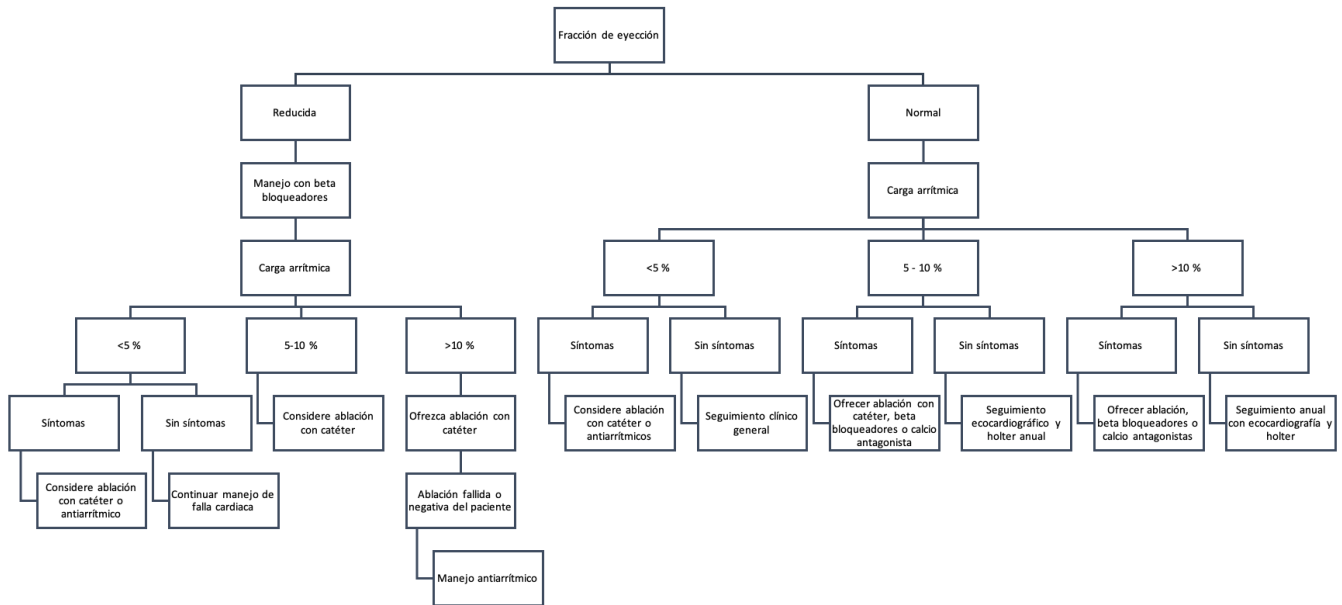


Figura 1. Algoritmo de manejo de los complejos ventriculares prematuros monomórficos.

Nota: Adaptado de Marcus GM. Evaluation and Management of Premature Ventricular Complexes. Circulation. 2020;1404–18.

## Conclusiones

Los complejos prematuros son un problema frecuente en la práctica clínica que puede presentarse en un amplio espectro de pacientes. Las claves para su correcta evaluación y tratamiento radicarán en definir la presencia o no de síntomas, si se asocian a alteración estructural cardíaca y la carga arritmica. Generalmente, la mayoría de los pacientes serán candidatos a manejo médico y tendrán buen pronóstico, por lo que los médicos de atención primaria jugarán un papel fundamental en la aproximación inicial de estos pacientes.

## Bibliografía

1. Bagliani G, Della Rocca DG, De Ponti R, Capucci A, Padeletti M, Natale A. Ectopic Beats: Insights from Timing and Morphology. *Card Electrophysiol Clin*. 2018;10(2):257–75.
2. Arnar DO, Mairesse GH, Boriani G, Calkins H, Chin A, Coats A, et al. Management of asymptomatic arrhythmias: a European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document, endorsed by the Heart Failure Association (HFA), Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Cardiac Arrhythmia Society of So. *EP Eur*. 2019;1–32.
3. Sobotka PA, Mayer JH, Bauernfeind RA, Kanakis C, Rosen KM. Arrhythmias documented by 24-hour continuous ambulatory electrocardiographic monitoring in young women without apparent heart disease. *Am Heart J*. 1981;101(6).
4. Conen D, Adam M, Roche F, Barthelemy JC, Felber Dietrich D, Imboden M, et al. Premature atrial contractions in the general population: Frequency and risk factors. *Circulation*. 2012;126(19):2302–8.
5. Qureshi W, Shah AJ, Salahuddin T, Soliman EZ. Long-term mortality risk in individuals with atrial or ventricular premature complexes (Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey). *Am J Cardiol*. 2014;114(1):59–64.
6. Lin CY, Lin YJ, Chen YY, Chang SL, Lo LW, Chao TF, et al. Prognostic significance of premature atrial complexes burden in prediction of long-term outcome. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(9):1–10.
7. Durmaz E, Ikitimur B, Kilickiran Avci B, Atıcı A, Yurtseven E, Tokdil H, et al. The clinical significance of premature atrial contractions: How frequent should they become predictive of new-onset atrial fibrillation. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2020;25(3):1–7.
8. Larsen BS, Kumarathurai P, Nielsen OW, Sajadieh A. The circadian variation of premature atrial contractions. *Europace*. 2016;18(10):1573–80.
9. Lerman BB. Mechanism, diagnosis, and treatment of outflow tract tachycardia. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(10):597–608.
10. Von Rotz M, Aeschbacher S, Bossard M, Schoen T, Blum S, Schneider S, et al. Risk factors for premature ventricular contractions in young and healthy adults. *Heart*. 2016;103(9):702–7.
11. Marcus GM. Evaluation and Management of Premature Ventricular Complexes. *Circulation*. 2020;1404–18.
12. Bogun F. Premature Ventricular Complexes and Premature Ventricular Complex Induced Cardiomyopathy. *Curr Probl Cardiol*. 2015;40(9):379–422.
13. Dukes JW, Dewland TA, Vittinghoff E, Mandyam MC, Heckbert SR, Siscovick DS, et al. Ventricular Ectopy as a Predictor of Heart Failure and Death. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Jul 14;66(2):101–9.
14. Baman TS, Lange DC, Ilg KJ, Gupta SK, Liu TY, Alguire C, et al. Relationship between burden of premature ventricular complexes and left ventricular function. *Hear Rhythm*. 2010;7(7):865–9.

# Capítulo 21

---

**Carlos Regino Agamez**

Residente de Medicina Interna,  
Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

**Huxlhey Braulio Cabrera**

Fellow de Hematología,  
Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

**José Domingo Torres**

Hematólogo, docente del Departamento de Hematología,  
Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Hematólogo  
Hospital Universitario San Vicente Fundación



## Introducción

Pancitopenia es la reducción de las tres líneas celulares de la sangre periférica, lo que conduce a anemia, neutropenia y trombocitopenia; es una condición hematológica común en la práctica clínica. La amplia gama de etiologías potenciales asociadas, incluidos los síndromes de insuficiencia de la médula ósea, las afecciones neoplásicas, enfermedades autoinmunes, deficiencias nutricionales y las infecciones, plantean un desafío diagnóstico. Al tener en cuenta que tanto el tratamiento como el pronóstico depende de su causa, es fundamental llegar a un diagnóstico definitivo lo antes posible.

La historia clínica detallada, el examen físico meticuloso, junto con los paraclínicos pertinentes proporcionarán información invaluable en el diagnóstico, ayudará en la planificación sistemática de estudios adicionales para determinar la causa, y evitará pruebas innecesarias. La biopsia de médula ósea es el examen de laboratorio más útil para identificar la etiología de la pancitopenia. El mismo enfoque que proponemos para la pancitopenia puede ser realizado cuando se trata de bicitopenia, es decir, aquellos pacientes que cursan con niveles disminuidos de 2 de las 3 líneas hematopoyéticas.

## Definiciones

La organización mundial de la salud (OMS) ha establecido puntos de corte que ayudan a estandarizar la definición y así homogeneizar los registros:

- La anemia es definida como hemoglobina (Hb) <13 g/dL en hombres, <12 g/dL en mujeres no embarazadas y <11 g/dL durante la gestación.
- Trombocitopenia es definida como recuento de plaquetas <150.000/uL, aunque el límite de 100.000/uL puede ser más apropiado para identificar una condición patológica.
- Neutropenia es definida como recuento absoluto de neutrófilos (RAN) <1,500 /uL. Algunos autores usan 1,800/uL como punto de corte.

Cabe aclarar que estos puntos de corte pueden estar sujetos a condiciones sociodemográficas (edad, género, raza) o particulares del individuo (como el embarazo).

## Epidemiología

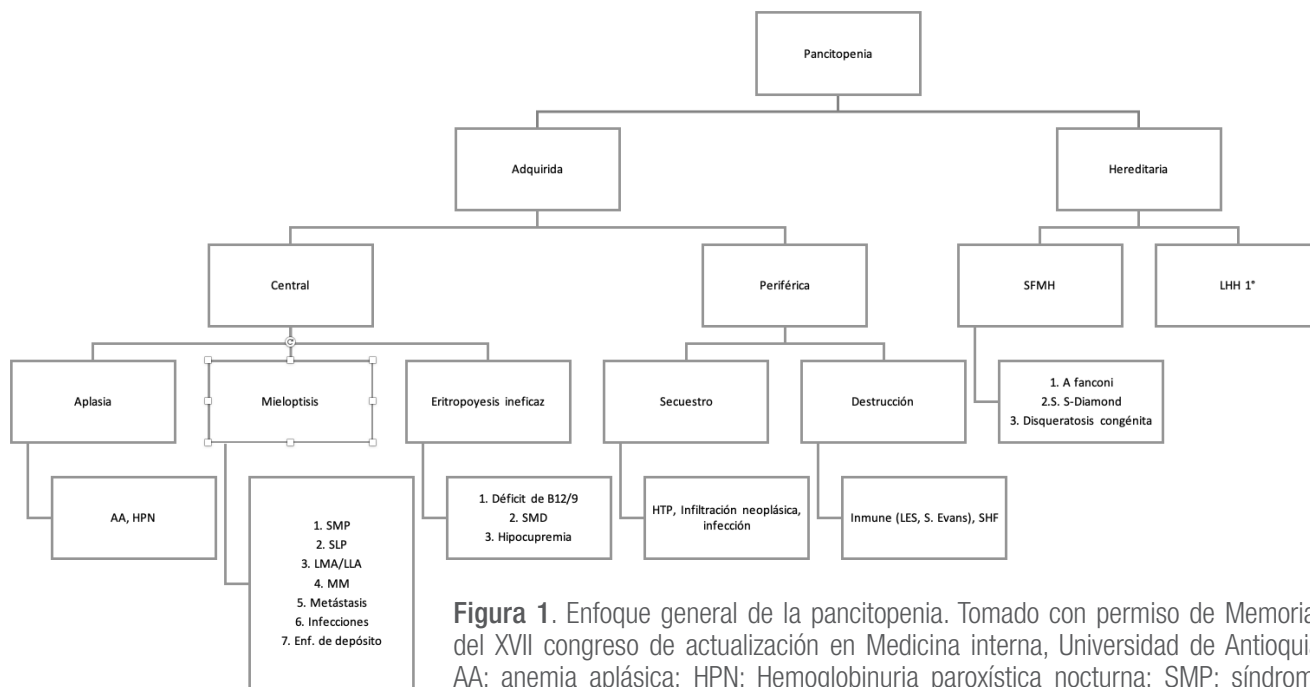
La incidencia de pancitopenia tiene una presentación bimodal que se observa en niños y adultos entre la cuarta y sexta década de la vida. Hay un ligero predominio en hombres respecto a mujeres con una relación entre 1,4 y 2,6 a 1.

Las influencias geográficas y socioculturales determinan las principales causas de pancitopenia. En Norteamérica las etiologías más comunes son las neoplasias mieloides, seguidas de anemia aplásica, anemia megaloblástica e infección por VIH. En países en vía de desarrollo los trastornos nutricionales cobran mayor relevancia. Un estudio en la India mostró que la anemia megaloblástica es la causa más frecuente, seguida de la anemia aplásica.

## Enfoque

Como todo ejercicio diagnóstico en medicina, el pilar fundamental para poder estrechar el abanico de posibilidades parte de una historia clínica completa. Se debe incluir un interrogatorio exhaustivo sobre el estado nutricional (aporte de carnes, veganos estrictos, uso o no de suplementación), antecedentes familiares (especialmente con síndromes de falla medular), laborales (indagar sobre exposición a agentes químicos [Bencenos]), listado completo de medicamentos, consumo de tóxicos, exposición previa a agentes quimioterapéuticos, conductas sexuales de riesgo, síntomas de enfermedades autoinmunes, pérdida no intencionada de peso, infecciones recientes, exposición previa a quimioterapia o radioterapia y antecedentes familiares.

Para facilitar el estudio y enfoque diagnóstico de las diferentes causas de pancitopenia pueden ser divididas como causas **centrales**, las cuales involucran trastornos de la producción o infiltración de la médula ósea; **periféricas**, causadas por la destrucción de los elementos formes en el torrente sanguíneo u otros órganos hematopoyéticos (destrucción inmune, secuestro esplénico) o **mixtas**. A su vez se pueden dividir según la celularidad de la médula ósea como hiper celular o hipocelular y según el tiempo de evolución como transitoria o crónica (que a su vez puede reflejar una causa congénita). Cabe resaltar que muchas de las causas subyacentes involucran varios de los mecanismos antes mencionados, **Figura 1**. A continuación, se plantea una lista de las causas más importantes y su respectiva clasificación. **Tabla 1**.



**Figura 1.** Enfoque general de la pancitopenia. Tomado con permiso de Memorias del XVII congreso de actualización en Medicina interna, Universidad de Antioquia. AA: anemia aplásica; HPN: Hemoglobinuria paroxística nocturna; SMP: síndrome mieloproliferativo; SLP: síndrome linfoproliferativo; LES: Lupus eritematoso sistémico; LMA: Leucemia mieloide aguda; LLA: leucemia linfoide aguda; MM: mieloma múltiple; SMD: síndrome mielodisplásico; LHH: linfocitosis hemofagocítica; SHF: síndrome hemofagocítico; SFMH: síndrome de falla medular hereditaria.

<b>Adquiridas</b>	Infiltración de la médula ósea	Malignas	Leucemias agudas, neoplasias linfoproliferativas crónicas, mieloma múltiple (raro), metástasis, mielofibrosis por síndromes mieloproliferativos.
		Benignas	Enfermedades infecciosas (micosis, tuberculosis), enfermedades de depósito (Gaucher, Niemann Pick), sarcoidosis, mielofibrosis secundaria a condiciones benignas.
	Falla medular	Destrucción o supresión inmune	Anemia aplásica, hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), medicamentos, enfermedades autoinmunes (Lupus eritematoso sistémico [LES], síndrome de Felty en artritis reumatoidea [AR]), Linfocitosis hemofagocítica [LHH], leucemia de linfocitos grandes granulares [LLGG].
		Nutricional	Deficiencia de vitamina B12, ácido fólico, Cobre, Zinc, anorexia nerviosa
		Supresión medular	Virus (Epstein Baar [EBV], inmunodeficiencia humana [HIV], hepatitis, Parvovirus B19)
	Hematopoyesis inefectiva	Síndrome mielodisplásico (SMD)	

Tabla 1. Continúa en la siguiente página.



Adquiridas	Destrucción / redistribución	Consumo	Sepsis
		Destrucción	LES
		Enfermedades con esplenomegalia	
Congénitas	Síndrome de Wiskott Aldrich		
	Anemia de Fanconi		
	Disqueratosis congénita		
	Síndrome de Shwachman-Diamond		
	Deficiencia de GATA2		
	LHH (primaria)		

**Tabla 1.** Causas y clasificación de la pancitopenia.

## Manifestaciones clínicas

La presentación clínica puede ser variable, con pancitopenia leve asintomática que puede ser detectada de manera incidental, hasta cuadros de pancitopenia asociados a condiciones potencialmente mortales.

Las manifestaciones clínicas pueden ser propias de la condición subyacente o estar directamente relacionadas con el grado de citopenia. La anemia puede presentarse como palidez, fatiga, disnea; la leucopenia se manifiesta como un aumento de las infecciones, especialmente cuando cursan con neutropenia grave, mientras que la trombocitopenia se presenta con diátesis hemorrágica y defectos especialmente de la hemostasia primaria.

## Examen físico

Algunas características en el examen físico pueden orientar hacia una etiología específica:

- Estatura baja y rasgos dismórficos en la **anemia de Fanconi** (boca y mentón pequeños, hiper e hipopigmentación, escoliosis lumbar, pulgares hipoplásicos).

- Estomatitis, queilitis angular, atrofia de papilas gustativas, el deterioro de la propiocepción con una prueba de Romberg positiva y ataxia (degeneración combinada subaguda) en la **deficiencia de vitamina B12**.

- Distrofia ungueal, leucoplasia, hiperpigmentación o hipopigmentación de la piel en la **disqueratosis congénita**.

- Linfadenopatías en infecciones como tuberculosis, enfermedades infiltrativas como sarcoidosis, trastornos linfoproliferativo o enfermedad por VIH.

- Dolor exquisito a la palpación del esternón en **leucemias agudas**.

- Rash, fotosensibilidad, eritema malar, alopecia y poliartritis en **lupus eritematoso sistémico**.

- Ictericia, telangiectasias, uñas de Terry, ascitis, circulación abdominal colateral, eritema palmar en **hepatopatía crónica y cirrosis**.

- Esplenomegalia en pacientes con **secuestro esplénico**. Cuando es masiva (supera la línea media o llega hasta la fosa ilíaca, o tiene más de 8-10 cm. por debajo del borde costal inferior) se debe sospechar: mielofibrosis primaria, tricoleucemia, linfoma no Hodgkin, enfermedad de Gaucher, histoplasmosis diseminada, leishmaniasis visceral o malaria crónica.

### Ayudas diagnósticas

El diagnóstico de pancitopenia parte del reporte del hemograma automatizado. El primer paso consiste en confirmar el hallazgo mediante un extendido de sangre periférica, que a su vez puede dar datos útiles sobre la etiología.

Los estudios básicos incluyen: recuento de reticulocitos, lactato deshidrogenasa (LDH), perfil de coagulación, función renal, función hepática, vitamina B12 y ácido fólico. Además, serologías para HIV y virus hepatotropos. Los estudios de autoinmunidad están supeditados a si existen o no elementos clínicos que orienten a enfermedad reumatológica.

Algunos elementos del hemograma convencional pueden dar claves diagnósticas:

- Volumen corpuscular medio (VCM): cuando hay macrocitosis (>100 fL) puede sugerir alcoholismo, hipotiroidismo, deficiencia de vitamina B12 o folatos, mielodisplasia, efecto de medicamentos y aplasia medular. Cuando hay enfermedades asociadas a destrucción periférica, el VCM puede aumentar por efecto del conteo de los reticulocitos.
- Volumen plaquetario medio (VPM): suele estar disminuido en la aplasia medular y aumentado en condiciones con destrucción periférica de plaquetas.

Los hemogramas tipo IV pueden tener algunos parámetros que pueden ayudar a facilitar el abordaje diagnóstico, dentro de los que se destacan:

- Recuento automatizado de reticulocitos: si bien hace parte de la línea eritroide puede dar indicios indirectos de la respuesta medular a la condición causal de pancitopenia. Si no se cuenta con hemograma tipo IV se puede solicitar un recuento de reticulocitos, cuyo conteo suele hacerse de forma manual tras la tinción de azul de cresilo; allí podemos

ver el recuento absoluto (más que el índice corregido): >75.000 - 100.000/uL descartar hemólisis (excluir primero sangrado, suplencia de factores: vitamina B12, ácido fólico, hierro o eritropoyetina); 25.000 a 50.000/uL: probable origen central (descartar inicialmente déficit de B12/B9); <25.000/uL: sugiere origen central (descartar anemia aplásica por ejemplo).

- Plaquetas reticuladas: hace referencia a plaquetas inmaduras, y tienen un papel similar al de los reticulocitos en términos de interpretación, solo que en este caso en relación con la línea megacariocítica.

- Índice de granulocitos inmaduros: se encuentra elevado en situaciones en las cuales formas tempranas del desarrollo granulocítico (promielocitos, mielocitos, metamielocitos y bandas) están presentes en sangre periférica.

- Glóbulos rojos nucleados: hace referencia a eritroblastos circulantes que normalmente no deben estar presentes en un paciente sano.

- Glóbulos rojos fragmentados: hace referencia a los esquistocitos, hallazgo que puede orientar hacia fenómenos de microangiopatía trombótica, y suelen causar anemia (hemolítica, Coombs negativo) y trombocitopenia.

Cuando los eritroblastos se acompañan de granulocitos inmaduros (con o sin dacriocitos en el extendido), se configura un fenómeno denominado reacción leucoeritroblástica que puede ser secundaria a condiciones benignas (hemólisis, sangrado), o infiltrativas de la médula ósea (mieloptosis neoplásica—sólida y hematológica, granulomatosa—infecciosa o no infecciosa y en los síndromes mieloproliferativos cuando se asocian a mielofibrosis).

Luego de tener el reporte del hemograma, se deben confirmar los hallazgos de este mediante un extendido de sangre periférica, el cual puede brindar datos útiles sobre la etiología (**Tabla 2**). El extendido permite distinguir datos reales de los espurios (aglutinación de glóbulos rojos, pseudo-neutropenia, pseudo-trombocitopenia).

Hallazgo	Orientación diagnóstica
Agregados plaquetarios, agregados de neutrófilos, aglutinación de glóbulos rojos.	Pseudotrombocitopenia y pseudoneutropenia asociados con EDTA, enfermedad por crioaglutininas o crioglobulinas.
Neutrófilos hipersegmentados, macroovalocitos.	Deficiencia de vitamina B12 con o sin deficiencia de folatos, mielodisplasia, megaloblastosis asociada a medicamentos.
Esferocitos y trombocitopenia	Origen inmune
Hemofagocitosis	Linfohistiocitosis hemofagocítica
Linfocitos atípicos, granulaciones tóxicas, organismos intracelulares	Enfermedades infecciosas (VIH, Virus de hepatitis C [VHC], Epstein Baar [EBV], Citomegalovirus [CMV], Histoplasma spp, Malaria).
Reacción leucoeritroblástica con o sin dacriocitos	Enfermedades hemolíticas, mieloptisis o mielofibrosis
Anomalía pseudo Pelger-Huet, neutrófilos y plaquetas hipogranulares	Síndrome mielodisplásico
Predominio de promielocitos	Leucemia promielocítica aguda
Formas inmaduras (blastos)	Leucemia aguda
Fenómeno de Rouleaux	Macroglobulinemia de Waldenström
Dacriocitos	Mielofibrosis, mieloptisis

**Tabla 2.** Hallazgos relevantes en el extendido de sangre periférica.

**Nota:** EDTA: ácido etilendiaminotetraacético.

Estudio	Orientación y comentarios
Albúmina, AST, ALT, fosfatasa alcalina, bilirrubina total y directa.	Alterados en casos de hepatopatía crónica
Ecografía de abdomen	Descartar signos de hepatopatía crónica y visceromegalias.
Rx de tórax	No en todos los casos, según la sospecha diagnóstica. Ej: tuberculosis o neoplasia pulmonar con sospecha de infiltración en médula ósea.

**Tabla 3.** Continúa en la siguiente página.

Estudio	Orientación y comentarios
Vitamina B12, ácido fólico, Cobre	Para descartar las respectivas deficiencias, la última de ellas es rara, se ve con frecuencia en pacientes con síndromes malabsortivos. En caso de persistir la duda de la deficiencia de B12 y tener valores en rangos normales se puede recurrir a la medición de metabolitos (ácido metilmalónico y homocisteína) o dar tratamiento empírico.
PT, PTT, fibrinógeno, dímero D	Coagulación intravascular diseminada (CID) la cual cursa con tiempos de coagulación prolongados, fibrinógeno bajo y dímero D elevado. Las neoplasias sólidas y hematológicas pueden cursar con CID, especialmente la leucemia promielocítica aguda.
LDH, haptoglobina.	Enfermedad hemolítica, deficiencia de vitamina B12, hemoglobinuria paroxística nocturna.
LDH, ácido úrico, fósforo, calcio, potasio	Marcadores de recambio, elevados (excepto el calcio, que suele estar bajo) en las leucemias agudas.
HIV, HBV, HCV, EBV, CMV, Parvovirus B19.	Incluye estudios serológicos, como la carga viral. Estas enfermedades per se pueden causar pancitopenia, o estar asociadas con otras entidades causales.
ANAs, ENAs, anti-ds DNA, complemento sérico, Coombs directo	Sospecha de citopenias en el contexto de una enfermedad autoinmune.
Factor reumatoide, anti-CCP.	En pacientes con sospecha de artritis reumatoide (AR) y esplenomegalia (síndrome de Felty).
Ferritina, triglicéridos	Elevados en los casos de linfohistiocitosis hemofagocítica
Citometría de flujo en sangre periférica.	En los casos que se sospecha leucemia aguda. Hay una citometría específica para hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), es necesario correlacionar el tamaño de la clona con otras manifestaciones clínicas (hemólisis y trombosis).
Electroforesis de proteínas	Hallazgo de proteína M orienta a macroglobulinemia de Waldenström o neoplasia de células plasmáticas.

Tabla 3. Estudios complementarios en pancitopenia.

Si con lo anterior no existe claridad de la causa, el estudio diagnóstico más costo efectivo para el enfoque consiste en la evaluación directa de la médula ósea. Allí se suele realizar el mielograma, estudio de citometría de flujo, citogenética (cariotipo, hibridación fluorescente in situ [FISH]) y la respectiva biopsia. Sobre esta última se harán tinciones básicas (Hematoxilina y Eosina) y específicas (coloraciones especiales como Ziehl Neelsen [ZN], ácido peryódico de schiff [PAS] o plata metenammina para ver microorganismos, retículo y tricómico para ver fibrosis, marcadores de inmunohistoquímica para neoplasias sólidas y hematológicas).

Otras pruebas de diagnóstico a considerar incluyen estudios confirmatorios para demostrar patologías específicas:

- Prueba de fragilidad cromosómica en la anemia de Fanconi.
- Prueba de longitud telomérica para la disqueratosis congénita.
- Biopsia excisional de adenopatía en casos asociados con linfadenopatía.
- Estudios moleculares (p. Ej., Análisis de mutaciones, perfiles de expresión genética).

Al examinar la médula ósea la podemos catalogar como:

- Hiper celular o normocelular: en casos de pancitopenia asociada a VIH, LES, deficiencia de vitamina B12, síndrome mielodisplásico, HPN, hiperesplenismo – hepatopatía crónica.
- Hipocelular: hipoplasia o aplasia medular (primaria o secundaria).
- Infiltración: por neoplasia sólida, hematológica, granulomas con o sin microorganismos, enfermedades de depósito o fibrosis.

## Tratamiento

El tratamiento se dirige al manejo de la causa subyacente, los pacientes pueden requerir una terapia de soporte que incluye transfusión de hemoderivados.

La transfusión de glóbulos rojos se deberá realizar cuando esté indicada para aliviar los síntomas y perfundir las estructuras vitales. La transfusión de plaquetas está indicada para la trombocitopenia menor de 10.000/uL, en el contexto

de falla en la producción medular, para prevenir hemorragias intracraneales espontáneas. Se recomienda el inicio inmediato de la terapia con antibióticos de amplio espectro para pacientes con fiebre con neutropenia grave (recuento absoluto de neutrófilos de menos de 500/ml).

En algunos casos leves no se necesitan intervenciones y la observación puede ser suficiente, como lo es el caso de sospecha de mielotoxicidad por medicamentos donde la suspensión de este y la observación pueden ser suficientes. Para los agentes citotóxicos o mielosupresores como los quimioterapéuticos, la recuperación del recuento sanguíneo generalmente se puede esperar en días o semanas.

Deben corregirse las deficiencias nutricionales. El tratamiento para infecciones como la tuberculosis debe iniciarse de inmediato. Si se diagnostica una enfermedad autoinmune la inmunosupresión es fundamental. La anemia aplásica secundaria a infecciones virales como el parvovirus es transitoria y debería bastar el tratamiento sintomático. Para los pacientes con anemia aplásica grave, las opciones de tratamiento podrían incluir el trasplante de células hematopoyéticas y la inmunosupresión.

## Pronóstico

El pronóstico de la pancitopenia depende de la afección subyacente. Es excelente en condiciones como infecciones virales, donde la pancitopenia mejora sin ninguna intervención. En pacientes con síndrome mielodisplásico depende del grado de pancitopenia, del porcentaje de blastos en la médula y los hallazgos citogenéticos

## Conclusiones

La evaluación de un paciente con pancitopenia requiere un enfoque holístico y la identificación adecuada de la causa subyacente sigue siendo un desafío debido a las múltiples causas desencadenantes.

---

## Bibliografía

1. Stasi R. How to approach thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:191–7.
2. Jain A, Naniwadekar M. An etiological reappraisal of pancytopenia - largest series reported to date from a single tertiary care teaching hospital. *BMC Hematol*. 2013;13(1):10.
3. Devitt KA, Lunde JH, Lewis MR. New onset pancytopenia in adults: A review of underlying pathologies and their associated clinical and laboratory findings. *Leuk Lymphoma*. 2014;55(5):1099–105.
4. Negotia DP, Saxena DRS, et al. Clinical etiological evaluation of Pancytopenia: Experience of tertiary care teaching hospital in central India. *Int J Med Res Rev*. 2017;5(11):927–32.
5. Gnanaraj J, Parnes A, Francis CW, Go RS, Takemoto CM, Hashmi SK. Approach to pancytopenia: Diagnostic algorithm for clinical hematologists. *Blood Rev*. 2018;32(5):361–7.
6. Weinzierl EP, Arber DA. Bone marrow evaluation in new-onset pancytopenia. *Hum Pathol* 2013;44(6):1154–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.humpath.2012.10.006>
7. Suarez U. Enfoque general de la pancitopenia. *Memorias del XVII congreso de actualización en Medicina interna, Universidad de Antioquia*. 2017.



# Capítulo 22

---

**Carlos E. Builes-Montaña**

Endocrinólogo, Departamento de Medicina Interna, Sección de Endocrinología  
Clínica y Metabolismo, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.  
Departamento de Medicina Interna y Especialidades, Hospital Pablo Tobón Uribe.



### Introducción

La diabetes mellitus (DM) es una de las enfermedades crónica no transmisibles más prevalentes en el mundo, y Colombia es uno de los países más afectados en Latinoamérica y el Caribe, la prevalencia estimada en las personas adultas en Colombia es de un 8,4 % (intervalo de confianza [IC] 95 % = 6,0-11,3) lo que para 2017 representaba un poco menos de 3 millones de personas como el segundo país de la región (Suramérica y el Caribe - SACA) con mayor número de personas afectadas (1).

Al igual que la DM la enfermedad renal crónica (ERC) es considerada mundialmente un problema de salud pública y desde 2008 en nuestro país la ERC estadio 5 con necesidad de terapia de reemplazo renal hace parte de las enfermedades de alto costo. Es precisamente con datos obtenidos a través de la cuenta de alto costo que se ha estimado que alrededor del 30 % (27,4 %) de las personas con ERC tienen DM, pero pudiera ser una subestimación ya que el 35 % de las personas con DM no habían sido estudiadas para ERC (2).

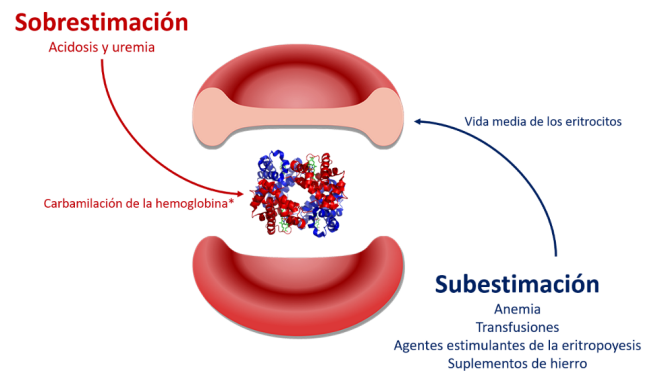
En Colombia, la insulina se encuentra entre los medicamentos más utilizados para tratar los adultos con DM, entre un 19 % y un 22 % (3, 4) de las personas con DM2 son usuarias de alguna forma de insulina y aunque el patrón de prescripción ha cambiado e incluye los nuevos medicamentos disponibles para el tratamiento de la DM2 en las personas con ERC terminal, la mayoría de estas opciones se encuentran contraindicadas o no han sido estudiadas.

Condiciones biológicas, técnicas y analíticas hacen que la terapia con insulina en las personas con ERC terminal sea un poco más compleja, y consideraciones adicionales deben ser tenidas en cuenta. En este capítulo se revisan algunos aspectos del control crónico de la glucosa, del tratamiento y los riesgos asociados y se sugieren algunas recomendaciones en base a la evidencia disponible para el tratamiento con insulina en este grupo de personas.

### Monitoreo del control glucémico

Una estrategia de tratamiento basada en un control más estricto de la glucosa con una meta en la cual se busca reducir los niveles de la hemoglobina glicada (HbA1c) cerca a los de una persona sin DM ha demostrado disminuir la mortalidad así como la aparición de complicaciones micro y macrovasculares tanto en personas con DM tipo 1 (DM1) (5,

6) como con DM tipo 2 (DM2) (7, 8). Es por esto por lo que mediciones frecuentes de la HbA1c se han convertido en el método preferido para monitorizar el tratamiento de las personas con DM, sin embargo, en las personas con ERC su medición pudiera ser más problemática (Figura 1).



**Figura 1.** Efectos de la enfermedad renal crónica (ERC) en la estimación de la hemoglobina glicada (HbA1c).

\*Solo afecta a las técnicas que utilizan la diferencia de carga eléctrica para separar la hemoglobina glicada.

La uremia y la acidosis metabólica incrementan la carbamilación de varias proteínas incluida la hemoglobina, y los métodos de medición de la HbA1c basados en la carga eléctrica son incapaces de distinguir entre la hemoglobina glicada y carbamilada (9); por cada elevación de 10 mg/dL en la concentración sanguínea del nitrógeno ureico (BUN) se correlaciona una falsa elevación de 0,21 % en los niveles de HbA1c (10). La uremia no pareciera modificar el proceso de la glicación de la HbA1c y aunque si pudiera modificar el promedio de vida de los eritrocitos, este no pareciera ser un problema en los pacientes adecuadamente dializados (11). La mayoría de los métodos utilizados en Colombia y certificados por la NGSP (*National Glycohemoglobin Standardization Program*) no utilizan la carga eléctrica para la separación de la HbA1c y no se verían afectados por la uremia (12).

La anemia es frecuente en los pacientes en terapia de reemplazo renal, por lo que un periodo de vida más corto significa una menor exposición a la glucosa en sangre del eritrocito, y por ende, es plausible pensar que esta condición pudiera disminuir de forma artificial el valor de HbA1c. Adicionalmente, las personas en diálisis suelen ser tratadas con agentes inductores de la eritropoyesis, los cuales

producen un aumento en la cantidad de formas inmaduras de eritrocitos, en los cuales la hemoglobina es menos proclive al fenómeno de glicación; de hecho, existen reportes que sugieren que algunos de estos agentes introducen un sesgo al disminuir el valor de la HbA1c (13).

A pesar de la impresión diseminada que la HbA1c no es un método confiable para evaluar el control glucémico en las personas con ERC, incluso en diálisis, las sobre y subestimaciones documentadas en los pocos estudios disponibles (14, 15) no son suficientes para recomendar una manera alternativa para su interpretación en las personas con ERC en terapia de reemplazo renal, y los métodos alternativos disponibles como la fructosamina o albúmina glicada no se encuentran ampliamente disponibles y no es claro si son subrogados válidos para los desenlaces clínicamente importantes.

## Control glucémico y pronóstico

Los pacientes con ERC y especialmente aquellos en los estadios más avanzados han sido sistemáticamente excluidos de los ensayos clínicos en los cuales se han probado la correlación del control glucémico y la HbA1c con la disminución en el riesgo de complicaciones, pero las recomendaciones de las metas de control glucémico en estos pacientes no son muy diferentes a las de aquellos sin ERC (16).

Estudios que han utilizado bases de datos han descrito en personas con ERC terminal una correlación entre valores muy elevados en la HbA1c (por encima de 9 – 10 %) con una menor supervivencia (17, 18) y un exceso de riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular (19); adicionalmente, se ha reportado un mayor riesgo de muerte súbita en aquellas personas con HbA1c por encima de 8 % y cada incremento en un 1 % de la HbA1c confiere un riesgo incremental de 18 %. No solo los valores de HbA1c parecieran correlacionarse con un mayor riesgo de muerte, Ramírez y colaboradores (20) reportaron un exceso en el riesgo de muerte tanto en aquellos con HbA1c mayor a 8 % y menor a 7 %.

A pesar de la falta de datos derivados de ensayos clínicos, estos estudios observacionales apoyan la recomendación de no modificar las metas de control glucémico en las personas con ERC terminal, sino personalizarla para admitir valores más cercanos al 8 % en aquellos frágiles o con múltiples comorbilidades y cercana a 7 % para la mayoría.

## Tratamiento de la diabetes en las personas con enfermedad renal terminal

El tratamiento de la diabetes en las personas con ERC terminal se fundamenta en los mismos tres pilares: intervenciones dirigidas a mejorar los patrones de alimentación, ejercicio físico regular y el uso de medicamentos para reducir la glucemia. Sin embargo, algunas características particulares en este grupo de individuos obligan a tener ciertas consideraciones especiales.

Las estrategias nutricionales no solo deben considerar la inclusión de carbohidratos complejos y la reducción de los simples, sino que deben acompañarse de las restricciones nutricionales usuales para este grupo de individuos, esto incluye la restricción en el consumo de proteína y fósforo, por ejemplo, lo que hace mucho más retador balancear un plan nutricional que debe incluir las preferencias y gustos del paciente. Otras complicaciones crónicas de la diabetes son más frecuentes en estos individuos y esto puede exponerlos a riesgos adicionales; además, la prescripción del ejercicio idealmente debe ser guiada por un especialista en el área. Las personas con retinopatía diabética deben evitar los entrenamientos que incluyan la maniobra de Valsalva, aquellas con neuropatía diabética deberían evitar el ejercicio de pasos repetitivo como trotar, pues favorecen la aparición de úlceras; y las personas con enfermedad cardiovascular deberían recibir una valoración y consejería experta antes de implementar cualquier plan de ejercicio físico.

La terapia farmacológica para el tratamiento de la hiperglucemia es también retadora y debería individualizarse. La uremia produce disminución del vaciamiento gástrico y edema intestinal que alteran la absorción de los medicamentos, situación que pudiera estar agravada en aquellas personas que también padecen de gastroparesia. La distribución de ciertos medicamentos pudiera verse afectada por cambios cuantitativos en las proteínas plasmáticas como por ejemplo en el síndrome nefrótico, o por cambios cualitativos en ellas como consecuencia de la unión de ácidos leves. Finalmente, algunos medicamentos tienen un extenso metabolismo renal que se modifica a la par del deterioro en la función renal. Una revisión exhaustiva de los ajustes necesarios a las dosis y frecuencias de administración de estos medicamentos está fuera del alcance de este capítulo, pero se resumen en la **Tabla 1**.

## Tratamiento de la Diabetes Mellitus con insulina en personas con enfermedades renal crónica terminal

Clase	Agente	Recomendación (TFGe <15 mL/min/1,73m <sup>2</sup> )
Biguanidas	Metformina	No utilizar
Sulfonilureas	Glibenclamida	No utilizar
	Glimepirida	No utilizar
	Glipizida	2,5 a 20 mg al día*
	Gliclazida	30 a 120 mg al día con titulaciones cada 1 a 4 semanas de la dosis*
Tiazolidinedionas	Pioglitazona	15 a 45 mg al día†
Inhibidores de la DPP4	Linagliptina	5 mg día
	Sitagliptina	25 mg día
	Vildagliptina	50 mg día
Agonistas del receptor del GLP1	Exenatida	No utilizar
	Lixisenatida	Datos insuficientes para hacer alguna recomendación
	Liraglutida	Datos insuficientes para hacer alguna recomendación
	Semaglutida	Datos insuficientes para hacer alguna recomendación
Inhibidores de la SGLT2	Dapagliflozina	No utilizar
	Empagliflozina	No utilizar
	Canagliflozina	No utilizar

\*El riesgo de hipoglucemia pudiera ser mayor, †Se asocia con edema, TFGe: Tasa de filtración glomerular estimada, DPP4: Dipeptidil peptidasa 4, GLP1: Péptido similar al glucagón, SGLT2: Cotransportador de sodio glucosa tipo 2.

**Tabla 1.** Recomendaciones en los ajustes de dosis y frecuencias de los medicamentos para el tratamiento de la hiperglucemia en personas con enfermedad renal terminal.

### Terapia con insulina en personas con enfermedad renal terminal

El tratamiento con insulina en personas con una enfermedad renal se ve afectada por varios factores; los requerimientos diarios suelen ser menores, el tiempo de acción de las insulinas puede variar y la sensibilidad de las personas puede cambiar con la diálisis.

Los estudios con insulinas en personas con enfermedad renal son limitados y muchas de las recomendaciones se basan en las potenciales modificaciones a la farmacocinética y farmacodinamia que produce la ERC. Rave y colaboradores (21) evaluaron la farmacocinética y farmacodinámica de las insulina regular (cristalina) y lispro en sujetos con DM1, con y sin ERC; y encontraron que aquellos con ERC tenían una tasa de filtración

glomerular estimada (TFGe) de  $54 \pm 28$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Se documentó una reducción de entre el 30 al 40 % en la capacidad de depuración de la insulina en las personas con ERC que paradójicamente se acompañó de una disminución en el efecto metabólico de la insulina regular de alrededor del 50 %, mientras que el efecto metabólico de la insulina lispro no fue diferente en el grupo de las personas con ERC. En pacientes en hemodiálisis se ha descrito que con la insulina lispro se alcanzan niveles pico y retorno a niveles basales más rápido que con insulina regular, también una vida media de eliminación más corta y un tiempo de inicio a la declinación de los niveles plasmáticos de glucosa más rápido (22). Igualmente se han explorado los posibles cambios en la farmacocinética y farmacodinamia asociados a la ERC con la insulina aspart en un grupo de pacientes con ERC que no estaban en terapia de reemplazo renal, y que fueron clasificados de acuerdo a la TFGe como ERC leve (TFGe entre 80 y 50 mL/min/1,72m<sup>2</sup>),

ERC moderada (TFGe entre 30 y 50 mL/min/1,72m<sup>2</sup>) y severa (TFGe inferior a 30 mL/min/1,72m<sup>2</sup>); y no se encontró que el cambio en la TFGe estuviera relacionada con algún cambio en la farmacodinamia de la insulina (23). Al utilizar un monitor continuo de glucosa (MCG) en pacientes con DM2, Urata y colaboradores (24) mostraron cómo la insulina glulisina mantiene su efecto hipoglucemiante en el periodo posprandial, y comparada con la insulina regular se reportaron efectos similares a los documentados en otros estudios de un mayor tiempo para retornar a los niveles basales de la insulina regular. Estos estudios sugieren que, en personas con ERC, la insulina regular pudiera tener un tiempo de acción prolongado, pero un efecto metabólico menor que obliga a usar dosis mayores; además, los análogos de insulina mantienen su perfil farmacológico de un tiempo al inicio de acción corta, y más importante pareciera que el efecto metabólico no se ve afectado por la diálisis o los cambios que acompañan a la ERC. El significado clínico de estos hallazgos, especialmente el riesgo de hipoglucemia debería ser explorado en estudios adecuadamente diseñados.

En el grupo de las insulinas de acción prolongada se reportó que el cambio de insulina NPH a insulina glargina en una cohorte de pacientes en hemodiálisis con diabetes mellitus tipo 2 se acompañó de una reducción en la glucosa en ayunas y un mejor puntaje en un cuestionario de calidad de vida (25). La ausencia de un grupo control entre otras consideraciones metodológicas obligan a considerar estos resultados con reserva. Los cambios en el metabolismo de la glucosa, en especial de la sensibilidad a la insulina que acompañan a la terapia de reemplazo renal pueden dificultar el tratamiento de algunos pacientes; Sobngwi y colaboradoras (26) exploraron los cambios en los requerimientos diarios de insulina pre, intra y postdiálisis en personas con DM2 y encontraron que los requerimientos de insulina basal el día postdiálisis eran un 25 % menores, y la reducción en los requerimientos se daban principalmente en el segmento de la tarde (12:00 a 18:00 horas), mientras que los requerimientos de los bolos prandiales de insulina no mostraron ninguna diferencia y tampoco se encontró correlación con los niveles de urea sanguínea. La insulina degludec, un análogo de acción prolongada de segunda generación con una vida media más larga pareciera no sufrir ningún cambio en su farmacocinética en personas con ERC sin y con terapia de reemplazo renal (27). La escasa evidencia disponible apunta a que las insulinas de acción prolongada mantienen sus propiedades farmacológicas en las personas con ERC, pero en aquellos en diálisis es posible que los requerimientos diarios varíen en

función de la terapia de reemplazo renal; y ajustes frecuentes e incluso esquemas variables o dispositivos de infusión continua que permitan modificar las dosis de insulina basal en segmentos específicos del día pudieran ser apropiados en algunos pacientes. Se requieren más estudios clínicos para responder estos interrogantes.

Para algunos pacientes en diálisis peritoneal esta ruta pudiera ser atractiva para la aplicación de la insulina, teóricamente esto pudiera reducir la carga de la enfermedad al disminuir el número de aplicaciones subcutáneas, y el control glucémico no pareciera diferir entre las dos rutas, sin embargo, algunas preguntas con respecto a la seguridad no han sido respondidas, como el riesgo de fibrosis hepática, el mayor riesgo de infecciones y la posible pérdida de la cavidad para la diálisis con el uso prolongado de insulina (28).

## Hipoglucemia

Los riñones no solo juegan un papel fundamental en el metabolismo de la insulina, sino que son la principal fuente de glucosa endógena en el periodo posprandial y producen alrededor del 5 % de la glucosa cada día (29). El hígado (60 %) y los riñones (30 %) son los principales órganos involucrados en el metabolismo de la insulina endógena, pero, la insulina exógena no tiene un primer paso de metabolismo hepático, esto deja a los riñones como el principal sitio de metabolismo de primer paso (30). A medida que declina la TFGe también lo hacen la capacidad renal para filtrar y degradar la insulina y la uremia resultante también disminuye la capacidad de metabolizar la insulina en hígado y músculo (31).

La hemodiálisis tiene efectos en el metabolismo de la glucosa, la hipoglucemia durante la sesión de diálisis no es un suceso infrecuente (32) y se piensa que está relacionado con el efecto que tiene en el metabolismo de la glucosa por parte de los eritrocitos (33), y la disminución en la resistencia a la insulina al disminuir la concentración de urea. Estos efectos pueden ser contrarrestados por la remoción de insulina durante la diálisis y el efecto neto en cada paciente es diferente.

Otros factores especialmente comunes en las personas con ERC en terapia de reemplazo renal como la edad avanzada, la omisión de comidas, la pérdida de los mecanismos de respuesta fisiológicos a la hipoglucemia incrementa no solo el riesgo de presentar un evento sino el riesgo asociado a ese evento, pero al igual que ocurre con otras enfermedades graves no es claro si la asociación entre la hipoglucemia y la

## Tratamiento de la Diabetes Mellitus con insulina en personas con enfermedades renal crónica terminal

supervivencia y otros desenlaces negativos en las personas con ERC es causal o no. En personas con ERC un episodio de hipoglucemia se asocia a un mayor riesgo de morir un día después del evento y este riesgo pareciera ser más alto en las personas hospitalizadas (34).

El tratamiento de la hipoglucemia en las personas con ERC terminal no difiere del de las personas con función renal preservada, la prevención con ajuste de las metas de control glucémico más conservadoras (HbA1c ~8 %) en personas con eventos frecuentes, insensibilidad a la hipoglucemia, múltiples comorbilidades o alta dependencia para el cuidado parece ser una sugerencia razonable. También, ajustes a la terapia según las variaciones en la sensibilidad a la insulina y el efecto en la hemodiálisis pudieran reducir estos eventos, pero se requiere más investigación. Por último, el tratamiento durante el evento debe realizarse con carbohidratos orales de rápida absorción y todos los pacientes en tratamiento con insulina deberían recibir educación al respecto y contar con ampollas de glucagón para casos en los cuales no esté disponible la vía oral. En eventos desencadenados por el uso de sulfonilureas en ocasiones se hace necesario usar octreotide debido a la profundidad y el prolongado tiempo de duración de los eventos (35).

### Algunas consideraciones en el paciente hospitalizado

En las personas hospitalizadas con ERC en hemodiálisis, la hipoglucemia es un evento frecuente (16) y prácticas enfocadas a prevenirlos deberían ser implementadas. Por otro lado, aquellas personas que requieren diálisis de manera aguda pueden ser más susceptibles a la hipoglucemia, y aquellos en diálisis peritoneal pueden presentar eventos de hiperglucemia después de la sesión de diálisis.

Para la mayoría de las personas hospitalizadas con ERC en diálisis estable se pudieran seguir las recomendaciones para el tratamiento hospitalario de la diabetes con ajustes necesarios a los esquemas propuestos en las guías (36). Aquellas personas con DM que requieren diálisis por un empeoramiento de una ERC o por una insuficiencia renal aguda parecieran estar en un mayor riesgo de hipoglucemia por los mecanismos explicados en la sección anterior; algunos autores sugieren una reducción en la dosis diaria de insulina del 50 % como medida adicional (37). Para las personas en diálisis peritoneal que están experimentando hiperglucemia después de la diálisis se recomienda una dosis

adicional de insulina de acción rápida o intermedia (regular, NPH o detemir) antes de la diálisis; la dosis debe calcularse en base a la concentración de glucosa del dializado, una dosis del 10 % de la dosis diaria total de insulina cuando se utilizan soluciones con 2,5 % de concentración y 20 % con soluciones con 4,5 % de concentración (37).

## Conclusiones

Enfrentarse a un paciente con ERC terminal y DM es un reto para el clínico, sus opciones de tratamiento farmacológico son limitadas y muy probablemente tendrá que recurrir a la insulina como terapia definitiva. El seguimiento crónico en estos pacientes a falta de una mejor herramienta debe hacerse con mediciones frecuentes de la HbA1c, en contexto de los factores que pueden introducir sesgos y pueden llevar a sobrestimar o subestimar el control glucémico. La asociación entre un pobre control glucémico y desenlaces adversos en los sujetos con ERC ha sido poco explorada y la evidencia disponible sugiere que es posible en algunos casos considerar metas un poco más laxas de control glucémico.

El efecto metabólico de la insulina regular pareciera ser diferente en las personas con ERC, y con los datos disponibles de farmacocinética y farmacodinamia pareciera que es más recomendable el uso de análogos de insulina de acción rápida para el control de la glucosa postprandial, aunque los estudios clínicos para soportar esta recomendación son limitados. Las insulinas de larga acción si bien no parecieran afectarse farmacológicamente por los niveles de urea, los requerimientos si parecieran ser variables entre días e incluso en segmentos del mismo día en personas en hemodiálisis; es posible que esquemas que incluyan estas variaciones o soluciones como dispositivos para hacer variaciones por segmentos del día de la insulina basal pudieran ser la solución, más investigación clínica en este campo es necesaria.

Las personas con ERC terminal parecieran ser más propensas a la hipoglucemia, pero el significado clínico a largo plazo de estos eventos todavía permanece poco claro, sin embargo, los riesgos a la salud que supone una hipoglucemia severa hacen necesario implementar todas las estrategias disponibles para prevenirlos y tratarlos.

Correspondencia: Carlos E. Builes Montaña, esteban.builes@udea.edu.co, cbuiles@hptu.org.co. Calle. 78b 69-240, Medellín, Colombia, 57 4 4459000.

Fuentes de financiación: Ninguna.



Declaración de conflictos de intereses: El autor certifica que no tienen ninguna afiliación o se encuentran involucrados con alguna organización o entidad con algún interés financiero (como honorarios, ayudas económicas para la educación, acciones, contratos laborales, trabajo como consultores o cualquier otro tipo de interés) o interés no financiero (como relaciones personales, profesionales, afiliaciones o creencias) en el tema de interés o algún material discutido en este manuscrito. Carlos E. Builes Montaña ha recibido honorarios como consultor y/o conferencista por parte de Sanofi, Novo Nordisk, Novartis y Boehringer Ingelheim.

## Bibliografía

1. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9<sup>th</sup> edition. *Diabetes research and clinical practice*. 2019;157.
2. Acuña L, Sánchez P, Soler LA, Alvis LF. Enfermedad renal en Colombia: prioridad para la gestión de riesgo. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 2016;40:16-22.
3. Villegas Perrasse A, Abad SB, Faciolince S, Hernandez N, Maya C, Parra L, et al. Controlling diabetes mellitus and its complications in Medellín, Colombia, 2001-2003. *Rev Panam Salud Publica*. 2006;20(6):393-402.
4. Barengo NC, Camacho S, López PA, Camacho PA, García ÁA, Hincapié JA, et al. Patrones de prescripción de medicamentos para la diabetes mellitus tipo 2 en cinco departamentos de Colombia, en 2014. *Revista Facultad Nacional de Salud Pública*. 2018;36:58-65.
5. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *The New England journal of medicine*. 1993;329(14):977-86.
6. Nathan DM. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study at 30 Years: Overview. *Diabetes care*. 2014;37(1):9-16.
7. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine*. 1993;329(14):977-86.
8. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(15):1577-89.
9. Flückiger R, Harmon W, Meier W, Loo S, Gabbay KH. Hemoglobin carbamylation in uremia. *The New England journal of medicine*. 1981;304(14):823-7.
10. Nathan DM, Singer DE, Hurxthal K, Goodson JD. The clinical information value of the glycosylated hemoglobin assay. *The New England journal of medicine*. 1984;310(6):341-6.
11. Tzamaloukas AH. The Use of Glycosylated Hemoglobin in Dialysis Patients. *Seminars in Dialysis*. 1998;11(3):141-3.
12. NGSP [NGSP Homepage]. Available from: <http://www.ngsp.org/>.
13. Brown JN, Kemp DW, Brice KR. Class effect of erythropoietin therapy on hemoglobin A(1c) in a patient with diabetes mellitus and chronic kidney disease not undergoing hemodialysis. *Pharmacotherapy*. 2009;29(4):468-72.
14. Peacock TP, Shihabi ZK, Bleyer AJ, Dolbare EL, Byers JR, Knovich MA, et al. Comparison of glycated albumin and hemoglobin A(1c) levels in diabetic subjects on hemodialysis. *Kidney international*. 2008;73(9):1062-8.
15. Chen HS, Wu TE, Lin HD, Jap TS, Hsiao LC, Lee SH, et al. Hemoglobin A(1c) and fructosamine for assessing glycemic control in diabetic patients with CKD stages 3 and 4. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2010;55(5):867-74.
16. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney international*. 2020;98(4s):S1-s115.
17. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Regidor DL, Jing J, Shinaberger CS, Aronovitz J, et al. A1C and Survival in Maintenance Hemodialysis Patients. *Diabetes care*. 2007;30(5):1049-55.
18. Shurraw S, Hemmelgarn B, Lin M, Majumdar SR, Klarenbach S, Manns B, et al. Association Between Glycemic Control and Adverse Outcomes in People With Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease: A Population-Based Cohort Study. *Archives of internal medicine*. 2011;171(21):1920-7.
19. Williams ME, Lacson E, Jr., Wang W, Lazarus JM, Hakim R. Glycemic control and extended hemodialysis survival in patients with diabetes mellitus: comparative results of traditional and time-dependent Cox model analyses. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(9):1595-601.



20. Ramirez SPB, McCullough KP, Thumma JR, Nelson RG, Morgenstern H, Gillespie BW, et al. Hemoglobin A<sub>1c</sub> Levels and Mortality in the Diabetic Hemodialysis Population. Findings from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). 2012;35(12):2527-32.
21. Rave K, Heise T, Pfützner A, Heinemann L, Sawicki PT. Impact of Diabetic Nephropathy on Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties of Insulin in Type 1 Diabetic Patients. *Diabetes care*. 2001;24(5):886-90.
22. Aisenpreis U, Pfützner A, Giehl M, Keller F, Jehle PM. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin Lispro compared with regular insulin in haemodialysis patients with diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14 Suppl 4:5-6.
23. Holmes G, Galitz L, Hu P, Lyness W. Pharmacokinetics of insulin aspart in obesity, renal impairment, or hepatic impairment. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;60(5):469-76.
24. Urata H, Mori K, Emoto M, Yamazaki Y, Motoyama K, Morioka T, et al. Advantage of Insulin Glulisine Over Regular Insulin in Patients With Type 2 Diabetes and Severe Renal Insufficiency. *Journal of Renal Nutrition*. 2015;25(2):129-34.
25. Toyoda M, Kimura M, Yamamoto N, Miyauchi M, Umezono T, Suzuki D. Insulin glargine improves glycemic control and quality of life in type 2 diabetic patients on hemodialysis. *J Nephrol*. 2012;25(6):989-95.
26. Sobngwi E, Enoru S, Ashuntantang G, Azabji-Kenfack M, Dehayem M, Onana A, et al. Day-to-day variation of insulin requirements of patients with type 2 diabetes and end-stage renal disease undergoing maintenance hemodialysis. *Diabetes care*. 2010;33(7):1409-12.
27. Kiss I, Arold G, Roepstorff C, Böttcher SG, Klim S, Haahr H. Insulin Degludec: Pharmacokinetics in Patients with Renal Impairment. *Clinical Pharmacokinetics*. 2014;53(2):175-83.
28. Tzamaloukas AH, Oreopoulos DG. Subcutaneous versus intraperitoneal insulin in the management of diabetics on CAPD: a review. *Adv Perit Dial*. 1991;7:81-5.
29. Alsahli M, Gerich JE. Renal glucose metabolism in normal physiological conditions and in diabetes. *Diabetes research and clinical practice*. 2017;133:1-9.
30. Rabkin R, Ryan MP, Duckworth WC. The renal metabolism of insulin. *Diabetologia*. 1984;27(3):351-7.
31. Mak RH, DeFronzo RA. Glucose and insulin metabolism in uremia. *Nephron*. 1992;61(4):377-82.
32. Loipl J, Schmekal B, Biesenbach G. Long-term impact of chronic hemodialysis on glycemic control and serum lipids in insulin-treated type 2-diabetic patients. *Ren Fail*. 2005;27(3):305-8.
33. Takahashi A, Kubota T, Shibahara N, Terasaki J, Kagitani M, Ueda H, et al. The mechanism of hypoglycemia caused by hemodialysis. *Clinical nephrology*. 2004;62(5):362-8.
34. Moen MF, Zhan M, Hsu VD, Walker LD, Einhorn LM, Seliger SL, et al. Frequency of hypoglycemia and its significance in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(6):1121-7.
35. Gonzalez RR, Zweig S, Rao J, Block R, Greene LW. Octreotide therapy for recurrent refractory hypoglycemia due to sulfonylurea in diabetes-related kidney failure. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2007;13(4):417-23.
36. 15. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes care*. 2021;44(Supplement 1):S211-S20.
37. Iyengar R, Franzese J, Gianchandani R. Inpatient Glycemic Management in the Setting of Renal Insufficiency/Failure/Dialysis. *Curr Diab Rep*. 2018;18(10):75.

# Capítulo 23

---

**Jean Paul Gómez Gil**

Residente de Medicina Interna,  
Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

**Adriana Margarita María Trejos Tenorio**

Residente de Medicina Interna,  
Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

**Jhon Edwar García Rueda**

Médico General, Universidad de Antioquia.

**Andrés Felipe García**

Médico General, Universidad de Remington.



### Introducción

La hiperuricemia es una condición común en la práctica clínica diaria caracterizada por concentraciones de ácido úrico superiores a 6,8 - 7,0 mg/dL en sangre. Puede cursar asintomática o sintomática y esto dependerá si hay signos o síntomas de enfermedad por depósito de cristales de urato monosódico, tales como gota, nefropatía aguda o crónica, nefrolitiasis por ácido úrico, hipertensión o enfermedades cardiovasculares (1). Los pacientes con hiperuricemia asintomática (HA) tienen mayor riesgo de progresión a gota, sin embargo, se debe revisar la evidencia disponible para determinar si la hiperuricemia asintomática amerita tratamiento en pacientes con mayor riesgo cardiovascular.

### Metabolismo del ácido úrico y sustento fisiopatológico

El ácido úrico es el producto final del catabolismo de las purinas exógenas y endógenas, y se encuentra como urato monosódico a nivel sérico. Alrededor de 2/3 partes de los uratos corporales se producen en el metabolismo endógeno y el 1/3 restante se deriva de las purinas de la dieta (2).

El precursor del ácido úrico es la xantina, metabolizada mediante la enzima xantina oxidasa. Una tercera parte del ácido úrico ingresa al tracto gastrointestinal mediante transportadores (ABCG2 y SLC2A9), donde es metabolizado por bacterias intestinales, se excreta 1/3 a nivel gastrointestinal y los 2/3 restantes se excretan a través del filtrado glomerular (3).

La mayoría de los mamíferos cuentan con la enzima hepática uricasa que degrada el ácido úrico a 5-hidroxiisourato y alantoina, metabolitos más solubles. Los simios y los humanos tienen inactivo el gen que codifica para esta enzima, tras sufrir una mutación durante su evolución hace 15 millones de años, lo que genera así niveles más elevados de ácido úrico. Se ha postulado que una de las razones era evitar la hipotensión postural en la fase de transición a la marcha erguida, puesto que durante esta etapa la dieta era principalmente vegetariana y baja en sal, en consecuencia, el ácido úrico a través de lesión renovascular inducida por uratos mantenía la presión arterial. Actualmente la dieta es rica en sal y proteínas, por lo que esta adaptación homeostática genera hiperuricemia con múltiples consecuencias (4).

### Hiperuricemia y gota

La hiperuricemia definida como niveles de ácido úrico superiores a 7 mg /dL (5), se ha asociado con disfunción endotelial, proliferación de células de músculo liso vascular, activación el sistema renina angiotensina-aldosterona y estímulo a los adipocitos. De ahí que se haya postulado como factor de riesgo para enfermedad renal crónica, hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2 (6).

Sin embargo, la hiperuricemia no siempre es sinónimo de gota, tofos o urolitiasis, de hecho, la progresión a estas condiciones es baja en la práctica clínica y se estima que alrededor de 10 % de los adultos presentarán hiperuricemia al menos una vez en su vida y más del 80 % permanecerán asintomáticos. De la cohorte del *Normative Aging Study* (NAS) se siguieron 2.046 hombres jóvenes durante 15 años, y se documentó una incidencia anual de gota en 0,1 % en personas con niveles de ácido úrico de 7,0 mg/dl, 0,5 % en rangos de 7,0 - 8,9 mg/dl y 4,9 % cuando eran más de 9,0 mg/dl. Los valores por encima de 9,0 mg/dL fueron inusuales y correspondían a 20 % de los pacientes con hiperuricemia crónica, con un valor predictivo mucho más alto para desarrollar gota (7).

El depósito tisular sintomático (articular o extraarticular) de cristales de urato monosódico en condiciones de hiperuricemia es lo que caracteriza a los pacientes con gota. Las indicaciones puntuales (Tabla 1) para el manejo hipouricemiante en esta entidad están descritas en las guías del colegio americano de reumatología (ACR) de 2020 (8) con metas de ácido úrico <6 mg/dL. La gota es un factor de riesgo independiente para enfermedad y mortalidad cardiovascular (9), y se asocia con hipertensión arterial, obesidad, dislipidemia, enfermedad renal crónica, diabetes y urolitiasis (5).

Recomendación de tratamiento	Condición clínica
Fuerte a favor	1 o más tofos subcutáneos. Daño radiográfico atribuible a gota. Crisis frecuentes (≥2 por año).
Condicionada a favor	Pacientes que han tenido más de 1 crisis, pero no son frecuentes (<2 por año). Primera crisis y ERC categoría ≥G3, ácido úrico >9 mg/dL o urolitiasis.
Condicionada en contra	Primera crisis de gota. Hiperuricemia asintomática (sin crisis, sin tofos subcutáneos).

Tabla 1. Indicaciones manejo hipouricemiante en gota. Elaboración por los autores, adaptado de (8). ERC = Enfermedad renal crónica.

## Hiperuricemia asintomática (HA) y enfermedad renal crónica

Estudios experimentales y observaciones clínicas sugieren que el urato soluble afecta negativamente las células renales: los murinos con hiperuricemia inducida desarrollan proteinuria y disminución de la función renal secundario al aumento de la expresión de la ciclooxigenasa 2, renina en el aparato yuxtglomerular y disminución del óxido nítrico en la mácula densa, lo que facilita la infiltración de macrófagos, engrosamiento de las arteriolas, fibrosis tubulointersticial, lesión microvascular y lesión de podocitos con albuminuria. Además, el urato activa la E- cadherina y promueve la transformación de las células epiteliales tubulares en células mesenquimales, sustituto de la fibrosis renal (10). Finalmente, el deterioro de los mecanismos de autorregulación por la proliferación de músculo liso vascular contribuye a la hipertensión glomerular perpetuando el deterioro de la función renal (11-13).

### Evidencia actual

En un estudio prospectivo de cinco años de hombres sin enfermedad renal, el urato elevado se asoció con microalbuminuria ocasional. En un metaanálisis de Li et al (14) que incluyó 190.000 pacientes en trece estudios observacionales de cohortes, se concluyó que el urato sérico elevado se asoció con el desarrollo de enfermedad renal crónica (Odds ratio [OR] = 2,35; intervalo de confianza [IC] 95 % = 1,59-3,46). Tras diez años de seguimiento de pacientes con enfermedad renal crónica estadio 3 – 4 se encontró que la hiperuricemia era un factor de riesgo independiente para mortalidad por todas las causas, pero no de progresión de la insuficiencia renal (15).

El manejo de la hiperuricemia asintomática en pacientes con enfermedad renal crónica (categorías G1-G4) entre 50 y 70 años fue estudiado en los ensayos clínicos FEATHER (febuxostat vs placebo) (16), PERL (17) y CKD-FIX (ambos, alopurinol vs placebo) (18) con el objetivo de evaluar si la reducción en niveles de ácido úrico retrasaba la disminución de la tasa de filtración glomerular. De los tres estudios se concluye que más allá del manejo estándar con inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona, el alopurinol y febuxostat no retrasan la progresión de categoría en ERC en este grupo etario con HA, de ahí que actualmente no se recomiende dicha intervención (19).

En la literatura se han descrito condiciones específicas de HA en las que el manejo con alopurinol puede considerarse sobre todo por el riesgo de nefrotoxicidad: hiperuricemia >13 mg/dL en hombres y > 10 en mujeres, excreción urinaria de ácido úrico >1.100 mg/día y pacientes que requieren radioterapia o quimioterapia por el riesgo elevado de síndrome de lisis tumoral (20).

## Hiperuricemia asintomática e hipertensión arterial

En pacientes con hipertensión arterial (HTA) establecida, la hiperuricemia puede confundirse con cambios vasculares crónicos y estrés oxidativo, no obstante, la evidencia actual sugiere que el urato sérico predice de forma independiente el riesgo de presentar HTA. Se ha planteado una ventana temprana en donde el manejo hipouricemiante puede retrasar o prevenir el desarrollo de hipertensión arterial en pacientes con hiperuricemia asintomática, mientras que la hipertensión arterial crónica conduce a cambios permanentes en los vasos sanguíneos y genera resistencia a la terapia hipouricemiante.

El estímulo del sistema renina angiotensina aldosterona promueve la disfunción endotelial por la inhibición del óxido nítrico, al aumentar el estrés oxidativo dependiente de uratos. Además, el ácido úrico también aumenta el receptor de angiotensina II y la expresión del receptor de angiotensina, así como el envejecimiento y la apoptosis de las células endoteliales. Por ejemplo, todos estos efectos son bloqueados por el probenecid, medicamento hipouricemiante que previene la captación celular de urato.

En modelos murinos, la hiperuricemia asintomática se asocia con aparición de hipertensión arterial reversible con el uso de alopurinol, medicamento inhibidor de la xantina oxidasa. En condiciones fisiológicas, la señalización de AKT facilita la síntesis de óxido nítrico endotelial, sin embargo, los niveles elevados de urato bloquean esta vía y facilitan la hipertensión; se observó que con el alopurinol se contrarresta este bloqueo al revertir la disfunción endotelial y los efectos hemodinámicos (10).

### Evidencia actual

La hiperuricemia se ha identificado como un factor de riesgo para HTA, principalmente en mujeres jóvenes. En un metaanálisis de 55.607 pacientes, *Grayson et al* documentaron

que por cada aumento en 1 mg/dL en los niveles de ácido úrico, el riesgo relativo para presentar HTA era de 1,13 (95 % IC = 1,06-1,20) sobre todo en mujeres jóvenes (21).

Varios estudios han abordado si la terapia hipouricemiente puede tratar la hipertensión arterial en pacientes con hiperuricemia asintomática. *Feig et al* realizaron un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego cruzado en 30 adolescentes con hiperuricemia asintomática y encontraron que el alopurinol redujo tanto los niveles de ácido úrico como la presión arterial (6,9 mmHg) en dos tercios de pacientes con el logro de normotensión (22). En un ensayo clínico de 60 pacientes adolescentes y obesos con prehipertensión se asignó al azar alopurinol, probenecid y placebo; los grupos con hipouricemiantes experimentaron disminución de la presión sistólica y diastólica entre 10,2 y 9,0 mmHg respectivamente, y ambos medicamentos tuvieron resultados similares para respecto a los efectos adversos (23).

En adultos, los hallazgos no son concluyentes: en un estudio prospectivo en el que 36 pacientes hipertensos con hiperuricemia asintomática recibieron alopurinol a diario se encontró una disminución significativa de la presión sistólica y diastólica (24), sin embargo, otro ensayo aleatorizado no pudo demostrar disminución de la presión arterial en pacientes normotensos hiperuricémicos que recibieron alopurinol o probenecid (25). Un metaanálisis de pacientes con hiperuricemia que recibieron alopurinol mostró reducción de los niveles de presión arterial comparado con los controles (26), y en otro metaanálisis se encontró que puede retrasar el progreso a enfermedad renal en etapa terminal (27). La evidencia actual no es homogénea y contundente para respaldar el uso de hipouricemiantes en el contexto de hiperuricemia asintomática e hipertensión arterial.

### Hiperuricemia asintomática y diabetes tipo 2

Se ha descrito que el ácido úrico participa en la patogénesis de la diabetes tipo 2 (DM2) y múltiples vías se han considerado: *in vitro* se ha demostrado que el ácido úrico inhibe la proliferación de las células  $\beta$  de los islotes pancreáticos a través de señales extracelulares reguladas por la inhibición de la vía de las quinasas y la AMPK; en los hepatocitos la inhibición de AMPK por vía intracelular promueve la gluconeogénesis; y en modelos animales la reducción de óxido nítrico de las células endoteliales interfiere con la captación de glucosa mediada por insulina lo que empeora la resistencia periférica a la insulina (28).

La degradación del urato provoca la liberación de especies reactivas de oxígeno que promueven la glicación y reducción de proteínas de la transcripción del gen de la insulina (29). Adicionalmente, la diabetes establecida contribuye a la hiperuricemia ya que tanto la resistencia a la insulina como la hiperinsulinemia reducen la depuración urinaria de ácido úrico.

### Evidencia actual

*Krishnan et al* (30) siguieron a 5.012 pacientes no diabéticos durante 15 años e informaron que la hiperuricemia asintomática en la edad adulta temprana fue un factor de riesgo para DM2 y resistencia a la insulina en comparación con los controles normoglucémicos (Riesgo relativo [RR] de diabetes = 1,87 (95 % IC = 1,33 - 2,62); RR de resistencia insulina = 1,36 (95 % IC = 1,23 - 1,51). Dos grandes metaanálisis examinaron la incidencia de DM2 en hiperuricemia y encontraron que por cada 1 mg/dL de ácido úrico elevado hay un riesgo de 6 a 11 % de desarrollar diabetes (31,32). Además, en un metaanálisis de 20.891 pacientes, *Xu et al*/concluyeron que un aumento de 1,68 mg de ácido úrico era un predictor independiente tanto de complicaciones vasculares como de mortalidad en pacientes con DM2 con un aumento del riesgo de 28 y 9 % respectivamente (33).

Algunos estudios observacionales y ensayos clínicos han abordado el efecto de la terapia hipouricemiente en la sensibilidad a la insulina y DM2. En un estudio prospectivo de 73 pacientes no diabéticos con hiperuricemia asintomática, *Takir et al* (34) evaluaron los desenlaces metabólicos en pacientes que recibieron alopurinol durante 3 meses. Los subgrupos con hiperuricemia asintomática tuvieron resistencia a la insulina mientras que el grupo tratado con alopurinol tuvo reducción tanto en los niveles de ácido úrico como de glicemia.

Los resultados de ensayos clínicos en pacientes con DM 2 e HA están dirigidos más hacia los desenlaces renales que metabólicos, por ejemplo, en un estudio de 167 pacientes con DM 2 sin enfermedad renal se comparó en el tratamiento con alopurinol en HA vs manejo convencional encontrando reducción en albuminuria, mejoría la tasa de filtración glomerular sin diferencias significativas en aparición de nefropatía diabética e hipertensión arterial (35). La evidencia actual es escasa para respaldar el uso de hipouricemiantes en el contexto de hiperuricemia asintomática y diabetes mellitus en cuanto a desenlaces metabólicos.

## Hiperuricemia asintomática y enfermedad cardiaca

Aún es controversial si la HA es factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular (36) a pesar de que se ha relacionado con la elevación de marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva (PCR), interleuquina 6, factor de necrosis tumoral alfa, entre otros.

En ratones, la infusión de urato aumenta la producción de factor de necrosis tumoral alfa, y por ejemplo en falla cardiaca promueve la apoptosis de los cardiomiocitos lo que sugiere su participación en la remodelación ventricular (37). En la enfermedad coronaria el factor de necrosis tumoral alfa se ha relacionado con oclusión coronaria a partir de depósito de cristales, sin embargo, algunos investigadores postulan que la actividad de la enzima urato xantina oxidasa no solo genera uratos sino también especies reactivas de oxígeno que afectan negativamente la función endotelial y vascular.

## Evidencia actual

Un metaanálisis de 14 estudios prospectivos que incluyó 341.389 pacientes encontró que los individuos con hiperuricemia experimentaron mayor tasa de enfermedad coronaria en comparación a los controles, con un OR de 1,14 (95 % IC = 1,06-1,23)(38).

En enfermedad coronaria establecida, la hiperuricemia se relaciona con desenlaces graves de la enfermedad: en un metaanálisis de 5.686 paciente con infarto agudo de miocardio se documentó que pacientes con hiperuricemia tenían mayor probabilidad de eventos cardiacos y muerte intrahospitalaria con un de RR de 2,1 (1,03-4,26) (39).

Además, los pacientes hospitalizados con falla cardiaca aguda e hiperuricemia tienen peor pronóstico por el deterioro en su función renal, congestión pulmonar y sistémica según un metaanálisis de *Tamariz et al* (40). Adicionalmente, los niveles de ácido úrico mayor de 7 mg/dL en pacientes con falla cardíaca se asociaron con aumento de la mortalidad por todas las causas con un RR de 2,13 (95 % IC = 1,78-2,55).

Estudios epidemiológicos sugieren que el alopurinol puede reducir el riesgo de infarto del miocardio en pacientes con enfermedad coronaria por el potencial efecto benéfico endotelial. En algunos ensayos clínicos se ha documentado

mejor la tolerancia al ejercicio en pacientes con angina estable y regresión de la masa del ventrículo izquierdo (41). En aquellos con isquemia, *Xiao et al* evaluaron el efecto del alopurinol en pacientes con falla cardiaca con ácido úrico normal, encontraron disminución en los niveles de factor de necrosis tumoral alfa y en el diámetro interno del ventrículo izquierdo, aumento en la fracción de eyección y mejoría en la clase funcional en la escala *New York Heart Association* (NYHA) (42). Estos resultados en pacientes sin hiperuricemia plantean la posibilidad de que los efectos podrían relacionarse con la inhibición de la xantina oxidasa y efectos antioxidantes que protegen contra el desacoplamiento mecánico energético del corazón y preservan función miocárdica.

Pese a la plausibilidad biológica descrita, con la evidencia actual, el tratamiento de la HA en enfermedad coronaria y falla cardiaca no está indicado en las guías de manejo de estas entidades clínicas y se debe considerar la exposición a diuréticos tiazídicos en estos pacientes al evaluar los niveles de ácido úrico.

## Conclusiones

La hiperuricemia es el principal factor de riesgo para la progresión a gota, hay evidencia sobre los efectos deletéreos del ácido úrico en la regulación del metabolismo de carbohidratos, inflamación endotelial, daño vascular y tisular mediado por cristales. Para los pacientes con clínica de gota, las indicaciones de tratamiento hipouricemiantes son claras y actualmente se cuenta en el mercado con inhibidores de la xantina oxidasa (alopurinol y febuxostat) y uricosúricos (probenecid y la rasburicasa)(43,44). En contraparte, el tratamiento de la hiperuricemia asintomática ha sido controversial y la evidencia actual no avala su uso en aquellos con factores de riesgo cardiovascular (8,20) por lo que se requieren más evidencia en estos escenarios. Estos pacientes ameritan seguimiento clínico y control de otras comorbilidades cardio-metabólicas, considerando que la progresión a gota es baja.



### Bibliografía

1. Yip K, Cohen RE, Pillinger MH. Asymptomatic hyperuricemia: is it really asymptomatic? *Curr Opin Rheumatol* [Internet]. 2020;32(1). Available from: [https://journals.lww.com/co-rheumatology/Fulltext/2020/01000/Asymptomatic\\_hyperuricemia\\_\\_is\\_it\\_really.13.aspx](https://journals.lww.com/co-rheumatology/Fulltext/2020/01000/Asymptomatic_hyperuricemia__is_it_really.13.aspx)
2. Glantzounis GK, Tsimoyiannis EC, Galaris AMK and DA. Uric Acid and Oxidative Stress [Internet]. Vol. 11, *Current Pharmaceutical Design*. 2005. p. 4145–51. Available from: <http://www.eurekaselect.com/node/60508/article>
3. Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, Muscoli C, Mollace V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int J Cardiol*. 2016 Jun;213:8–14.
4. Jin M, Yang F, Yang I, Yin Y, Luo JJ, Wang H, et al. Uric acid, hyperuricemia and vascular diseases. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2012 Jan;17:656–69.
5. Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Seminar Gout. *Lancet* [Internet]. 2021;0(0):1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/>
6. Perlstein TS, Gumieniak O, Williams GH, Sparrow D, Vokonas PS, Gaziano M, et al. Uric acid and the development of hypertension: the normative aging study. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2006 Dec;48(6):1031–6.
7. Champion EW, Glynn RJ, Delabry LO. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the normative aging study. *Am J Med* [Internet]. 1987;82(3):421–6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0002934387904414>
8. FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, Brignardello-Petersen R, Guyatt G, Abeles AM, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(6):879–95.
9. Abeles AM, Pillinger MH. Gout and cardiovascular disease: Crystallized confusion. *Curr Opin Rheumatol*. 2019;31(2):118–24.
10. Mazzali M, Hughes J, Kim YG, Jefferson JA, Kang DH, Gordon KL, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2001 Nov;38(5):1101–6.
11. Kang D-H, Nakagawa T, Feng L, Watanabe S, Han L, Mazzali M, et al. A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002 Dec;13(12):2888–97.
12. Mazzali M, Kim YG, Suga S, Gordon KL, Kang DH, Jefferson JA, et al. Hyperuricemia exacerbates chronic cyclosporine nephropathy. *Transplantation*. 2001 Apr;71(7):900–5.
13. Ryu E-S, Kim MJ, Shin H-S, Jang Y-H, Choi HS, Jo I, et al. Uric acid-induced phenotypic transition of renal tubular cells as a novel mechanism of chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2013 Mar;304(5):F471-80.
14. Li L, Yang C, Zhao Y, Zeng X, Liu F, Fu P. Is hyperuricemia an independent risk factor for new-onset chronic kidney disease?: A systematic review and meta-analysis based on observational cohort studies. *BMC Nephrol*. 2014 Jul;15:122.
15. Madero M, Sarnak MJ, Wang X, Greene T, Beck GJ, Kusek JW, et al. Uric acid and long-term outcomes in CKD. *Am J kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2009 May;53(5):796–803.
16. Kimura K, Hosoya T, Uchida S, Inaba M, Makino H, Maruyama S, et al. Febuxostat Therapy for Patients With Stage 3 CKD and Asymptomatic Hyperuricemia: A Randomized Trial. *Am J Kidney Dis*. 2018;72(6):798–810.
17. Doria A, Galecki AT, Spino C, Pop-Busui R, Cherney DZ, Lingvay I, et al. Serum Urate Lowering with Allopurinol and Kidney Function in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020;382(26):2493–503.
18. Badve S V., Pascoe EM, Tikunov A, Boudville N, Brown FG, Cass A, et al. Effects of Allopurinol on the Progression of Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020;382(26):2504–13.
19. Feig DI. Urate-Lowering Therapy and Chronic Kidney Disease Progression. *N Engl J Med*. 2020;382(26):2567–8.
20. Brucato A, Cianci F, Carnovale C. Management of hyperuricemia in asymptomatic patients: A critical appraisal. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2020;74(January):8–17. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.01.001>
21. Grayson PC, Kim SY, LaValley M, Choi HK. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Jan;63(1):102–10.
22. Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. *JAMA*. 2008 Aug;300(8):924–32.
23. Soletsky B, Feig DI. Uric acid reduction rectifies prehypertension in obese adolescents. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2012 Nov;60(5):1148–56.

24. Kanbay M, Ozkara A, Selcoki Y, Isik B, Turgut F, Bavbek N, et al. Effect of treatment of hyperuricemia with allopurinol on blood pressure, creatinine clearance, and proteinuria in patients with normal renal functions. *Int Urol Nephrol*. 2007;39(4):1227–33.
25. McMullan CJ, Borgi L, Fisher N, Curhan G, Forman J. Effect of Uric Acid Lowering on Renin-Angiotensin-System Activation and Ambulatory BP: A Randomized Controlled Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017 May;12(5):807–16.
26. Qu L-H, Jiang H, Chen J-H. Effect of uric acid-lowering therapy on blood pressure: systematic review and meta-analysis. *Ann Med*. 2017 Mar;49(2):142–56.
27. Liu X, Zhai T, Ma R, Luo C, Wang H, Liu L. Effects of uric acid-lowering therapy on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail*. 2018 Nov;40(1):289–97.
28. Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, Nakagawa T, Roncal C, Mu W, et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int*. 2005 May;67(5):1739–42.
29. Matsuoka T, Kajimoto Y, Watada H, Kaneto H, Kishimoto M, Umayahara Y, et al. Glycation-dependent, reactive oxygen species-mediated suppression of the insulin gene promoter activity in HIT cells. *J Clin Invest [Internet]*. 1997 Jan 1;99(1):144–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9011569>
30. Krishnan E, Pandya BJ, Chung L, Hariri A, Dabbous O. Hyperuricemia in young adults and risk of insulin resistance, prediabetes, and diabetes: a 15-year follow-up study. *Am J Epidemiol*. 2012 Jul;176(2):108–16.
31. Kodama S, Saito K, Yachi Y, Asumi M, Sugawara A, Totsuka K, et al. Association between serum uric acid and development of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Sep;32(9):1737–42.
32. Lv Q, Meng X-F, He F-F, Chen S, Su H, Xiong J, et al. High Serum Uric Acid and Increased Risk of Type 2 Diabetes: A Systemic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *PLoS One [Internet]*. 2013 Feb 20;8(2):e56864. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056864>
33. Xu Y, Zhu J, Gao L, Liu Y, Shen J, Shen C, et al. Hyperuricemia as an independent predictor of vascular complications and mortality in type 2 diabetes patients: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(10):e78206.
34. Takir M, Kostek O, Ozkok A, Elcioglu OC, Bakan A, Ereka A, et al. Lowering Uric Acid With Allopurinol Improves Insulin Resistance and Systemic Inflammation in Asymptomatic Hyperuricemia. *J Investig Med Off Publ Am Fed Clin Res*. 2015 Dec;63(8):924–9.
35. Liu P, Chen Y, Wang B, Zhang F, Wang D, Wang Y. Allopurinol treatment improves renal function in patients with type 2 diabetes and asymptomatic hyperuricemia: 3-year randomized parallel-controlled study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015 Oct;83(4):475–82.
36. Petreski T, Ekart R, Hojs R, Bevc S. Hyperuricemia, the heart, and the kidneys—to treat or not to treat? *Ren Fail [Internet]*. 2020;42(1):978–86. Available from: <https://doi.org/10.1080/0886022X.2020.1822185>
37. Satoh M, Minami Y, Takahashi Y, Nakamura M. Immune modulation: role of the inflammatory cytokine cascade in the failing human heart. *Curr Heart Fail Rep*. 2008 Jun;5(2):69–74.
38. Zuo T, Liu X, Jiang L, Mao S, Yin X, Guo L. Hyperuricemia and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016 Oct;16(1):207.
39. Yan L, Liu Z, Zhang C. Uric acid as a predictor of in-hospital mortality in acute myocardial infarction: a meta-analysis. *Cell Biochem Biophys*. 2014 Dec;70(3):1597–601.
40. Tamariz L, Harzand A, Palacio A, Verma S, Jones J, Hare J. Uric acid as a predictor of all-cause mortality in heart failure: a meta-analysis. *Congest Heart Fail*. 2011;17(1):25–30.
41. Rekhraj S, Gandy SJ, Szejewski BR, Nadir MA, Noman A, Houston JG, et al. High-dose allopurinol reduces left ventricular mass in patients with ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Mar;61(9):926–32.
42. Xiao J, Deng S-B, She Q, Li J, Kao G-Y, Wang J-S, et al. Allopurinol ameliorates cardiac function in non-hyperuricaemic patients with chronic heart failure. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(4):756–61.
43. Jialal VGI. Febuxostat [Internet]. 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544239/>
44. Minter. CGDA. Hyperuricemia [Internet]. 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459218/>

# Capítulo 24

---

**Simón Cano Rodas**

Residente de Medicina Interna,  
Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia



## Introducción

La anemia es una enfermedad común a la que se enfrentan los médicos en todos los niveles de atención. El objetivo de este capítulo es brindarle al lector una aproximación a la anemia en condiciones especiales como la enfermedad renal crónica (ERC), la falla cardíaca y la enfermedad inflamatoria intestinal.

## Conceptos básicos de la fisiología del hierro

El hierro está presente en el cuerpo en circulación o en depósitos, estos últimos pueden ser o no movilizados.

La hepcidina es una proteína secretada en el hígado, controla la actividad de la ferroportina, la cual sirve para exportar el hierro de las diferentes células como las intestinales, los hepatocitos y macrófagos; cuando los niveles de hepcidina aumentan (como es el caso de la ERC y la falla cardíaca), el hierro deja de estar disponible a pesar de unos depósitos corporales totales adecuados de hierro, por lo que no puede cumplir sus funciones en la hematopoyesis (1).

## Anemia en enfermedad renal crónica

La anemia es una complicación común de la enfermedad renal crónica, se define por un valor de hemoglobina (Hb) menor de 13 gr/dL en hombres o 12 gr/dL en mujeres, su prevalencia aumenta junto a los estadios de ERC, esta última es de 17,4; 50,3 y 53,4 en estadios 3, 4 y 5 respectivamente (2), y es menos frecuente en etapas más tempranas, por lo que se debe considerar la ERC como la causa de la anemia si la TFG es menor a 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

La anemia está asociada a un aumento de eventos cardiovasculares, con impacto en desenlaces como mortalidad, riesgo de hospitalización cardiovascular y eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE), además, es un factor de riesgo para peor calidad de vida relacionada con la salud y se asocia con aumento de los costos al servicio de salud (3).

## Definiciones

Déficit absoluto de hierro: Depleción de las reservas de hierro (ferritina menor 100 ng/ml y saturación de transferrina [TSAT] menor al 20 %).

Déficit funcional de hierro (TSAT menor al 20 % con ferritina normal o alta), en este las reservas de hierro son normales, sin embargo, no se puede movilizar desde el sistema reticuloendotelial (4).

## ¿Cuándo está indicado medir la hemoglobina (Hb) en pacientes con ERC?

Pacientes sin anemia:

- Cuando esté clínicamente indicado.
- Anualmente en ERC estadio 3.
- Cada 6 meses en estadio 4 o 5 si no está en terapia de reemplazo renal.
- Cada 3 meses si se encuentra en terapia de reemplazo renal.

Pacientes con anemia que no están siendo tratados con eritropoyetina

- Cada 3 meses en estadios 3 a 5 o si tiene diálisis peritoneal.
- Mensual si está en hemodiálisis (5).

## ¿Qué paraclínicos están indicados en pacientes con ERC y anemia?

- Hemoleucograma completo: La anemia de ERC es arregenerativa, usualmente normocítica, normocrómica, el hemoleucograma es útil para valorar la gravedad de la anemia y definir si se requiere buscar diagnósticos diferenciales (el conteo de blancos y plaquetas usualmente no presenta alteración en ERC, por lo que en caso de anormalidad se deben investigar otras posibles causas).
- Reticulocitos.
- Ferritina: Evalúa los depósitos de hierro, valores menores a 30 ng/mL indican déficit de hierro grave, valores mayores no lo descartan.
- Saturación de transferrina (TSAT):  $([\text{Hierro sérico} \times 100] / \text{capacidad total de unión al hierro})$ , mide la capacidad del hierro para realizar la eritropoyesis.
- Niveles de B12 y folatos (5).

Basados en la valoración inicial, también pueden ser pertinentes marcadores de hemólisis (bilirrubinas, Lactato deshidrogenasa [LDH], haptoglobina, Coombs), electroforesis de proteínas, electroforesis de hemoglobina y estudios en médula ósea (2).

**Tratamiento:**

**Hierro**

Se usa para corregir la ferropenia, mejorar los niveles de Hb (independiente si se encuentra con agentes estimuladores de la eritropoyesis [ESA]) y reduce los requerimientos de ESA en pacientes que la reciben (5).

Para el manejo de la anemia en ERC el primer objetivo es reponer los depósitos de hierro; en las guías actuales no existe un consenso sobre el punto de corte a utilizar en estos pacientes (ver **Tabla 1**), cuando la anemia persiste a pesar de lo anterior están indicados los ESA.

En pacientes con terapia de reemplazo renal se recomienda reponer el hierro en forma intravenosa; en pacientes sin diálisis, las guías difieren respecto a las recomendaciones, en las KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) hay preferencia por la vía intravenosa como primera opción, sin embargo, se deja la reposición por vía oral como una alternativa; mientras que las europeas dejan la vía oral como primera opción en pacientes que no están en diálisis, y se deja la vía intravenosa reservada para pacientes con intolerancia a la vía oral que no logren el objetivo con el hierro oral luego de 3 meses, anemia grave y procesos inflamatorios crónicos con déficit funcional de hierro (4).

Organización (año)	Inicio de hierro IV		Límite superior para hierro IV
<i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes (2012)</i>	Con o sin ESA: TSAT ≤30 %, ferritina ≤500 ng/mL		TSAT >30 %, ferritina >500 ng/mL
<i>European Renal Best Practice (2013)</i>	Con ESA: TSAT < 30 %, ferritina <500 ng/mL	Sin ESA: TSAT <25 %, ferritina <500 ng/mL	TSAT >30 %, ferritina >500 ng/mL
<i>Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (2013)</i>	Con o sin ESA: TSAT ≤30 %, ferritina ≤500 ng/mL		Se puede realizar prueba terapéutica si TSAT ≤30 %, incluso si la ferritina es >500 ng/mL
<i>Canadian Society of Nephrology (2013)</i>	Con o sin ESA: TSAT ≤30 %, ferritina ≤500 ng/mL		
<i>Kidney Health Australia-Caring for Australasians with Renal Impairment (2013)</i>	Con ESA: TSAT <20 %, ferritina <200 ng/mL	Sin ESA: TSAT <30 %, ferritina <100 ng/mL	TSAT >30 %, ferritina >1.200 ng/mL
<i>National Institute for Health and Care Excellence (2015)</i>	Con o sin ESA: TSAT <20 %, ferritina <100 ng/mL		TSAT >30 %, ferritina >800 ng/mL

**Tabla 1.** Indicaciones de inicio y finalización de hierro IV en pacientes que reciben diálisis.

**Nota:** Adaptado de referencia (6). Agentes estimuladores de la eritropoyesis (ESA), Saturación de transferrina (TSAT).

## Agentes estimuladores de la eritropoyesis

Están indicados en pacientes que no requieran diálisis y la Hb sea menor de 10 gr/dL, al individualizar la decisión según la velocidad de disminución de hemoglobina, respuesta al hierro, riesgo de transfusiones y riesgo de efectos adversos con los ESA; en caso de que el paciente se encuentre en terapia de reemplazo renal, el objetivo es evitar concentraciones de Hb menores de 9 mg/dL, para esto, se inician cuando la hemoglobina se encuentre entre 9 y 10 mg/dL, con una meta de hemoglobina en general menor de 11,5 gr/dL, ya que no existe evidencia de beneficios mayores que los riesgos con Hb mayor y solo se debe subir este umbral en casos específicos según el concepto del médico especialista.

El objetivo de los ESA en general es lograr un aumento de 1-2 gr/dL de Hb al mes, y evitar un aumento mayor a este valor.

Dosis:

-Eritropoyetina alfa o beta: 20-50 UI/Kg tres veces a la semana, con ajuste de la dosis cada 4 semanas con aumentos de 3x20 UI/Kg semanales, si la Hb se acerca a 11,5 g/dL se debe disminuir la dosis un 25 %.

- Darbepoyetina alfa: 0,45 mcg/Kg subcutáneo o intravenoso una vez a la semana ó 0,75 mcg/Kg subcutáneos cada 2 semanas.

- Metoxi-poli-etilenglicol epoetina beta (activador continuo del receptor de la eritropoyetina de las células eritropoyéticas [CERA]): 0,6 mcg/Kg subcutáneo o intravenoso cada 2 semanas ó 1,2 mcg/Kg cada 4 semanas subcutánea (5).

- Se considera resistencia a los ESA cuando no se obtienen valores meta de Hb con eritropoyetina subcutánea a dosis mayores de 300 UI/Kg/semana (450 UI/Kg/semana si es intravenosa) o Darbepoyetina mayor de 1,5 mcg/Kg/semana (2).

## ¿Cómo se debe hacer el seguimiento de los pacientes?

Se debe evaluar la TSAT y ferritina por lo menos cada 3 meses en pacientes con ESA, en algunas ocasiones el seguimiento requiere ser más frecuente, este es el caso de ajuste de dosis de ESA, vigilancia luego de reposición de hierro IV o pérdida de sangre.

Durante el inicio de ESA se debe medir la concentración de Hb mensualmente, luego en la fase de mantenimiento cada mes (paciente en diálisis) o cada 3 meses (sin diálisis)(5).

## Nuevas alternativas para el tratamiento

El factor inducible por hipoxia (HIF) regula la expresión de genes en respuesta a hipoxia, incluidos genes implicados en la eritropoyesis y el metabolismo del hierro, este factor es degradado por una proil-hidroxilasa en condiciones de normoxemia; actualmente se encuentran en estudio varios inhibidores de la proil-hidroxilasa como roxadustat, enarodustat y desidustat, los cuales podrían ser a futuro importantes en el manejo de la anemia en ERC (3).

## Anemia en falla cardiaca

La falla cardiaca es una pandemia global, representada por más de un quinto de las hospitalizaciones en pacientes mayores de 65 años, y el déficit de hierro ha surgido como una comorbilidad importante en esta población (7).

En el contexto de falla cardiaca, continúa aplicando la definición de déficit de hierro absoluto (ferritina menor 100 ng/mL) y funcional (ferritina entre 100-299 ng/mL con TSAT menor de 20 %), si bien la anemia es una consecuencia de la ferropenia, se debe considerar esta última como una entidad clínica que requiere ser buscada y tratada por sus consecuencias sobre la calidad de vida, por lo anterior, en este capítulo se mencionará el tratamiento del déficit de hierro en el contexto del paciente que presenta y que no presenta anemia.

La etiología del déficit de hierro en falla cardiaca es multifactorial, se explica por un aumento en la hepcidina, pérdidas gastrointestinales, malabsorción y pobre estado nutricional; es una entidad poco reconocida e infradiagnosticada, a pesar de tener una prevalencia de 30-79 %, en pacientes con falla cardiaca y fracción de eyección preservada la prevalencia es de 59 %, e incrementa riesgo de mortalidad y disminución en la calidad de vida (8).

El déficit de hierro se debería buscar en la valoración inicial de los pacientes con falla cardiaca, con revaloraciones anuales; es importante reconocer que en ocasiones los beta bloqueadores no son titulados correctamente por intolerancia al ejercicio o fatiga, síntomas que pueden estar en relación con el déficit de hierro.

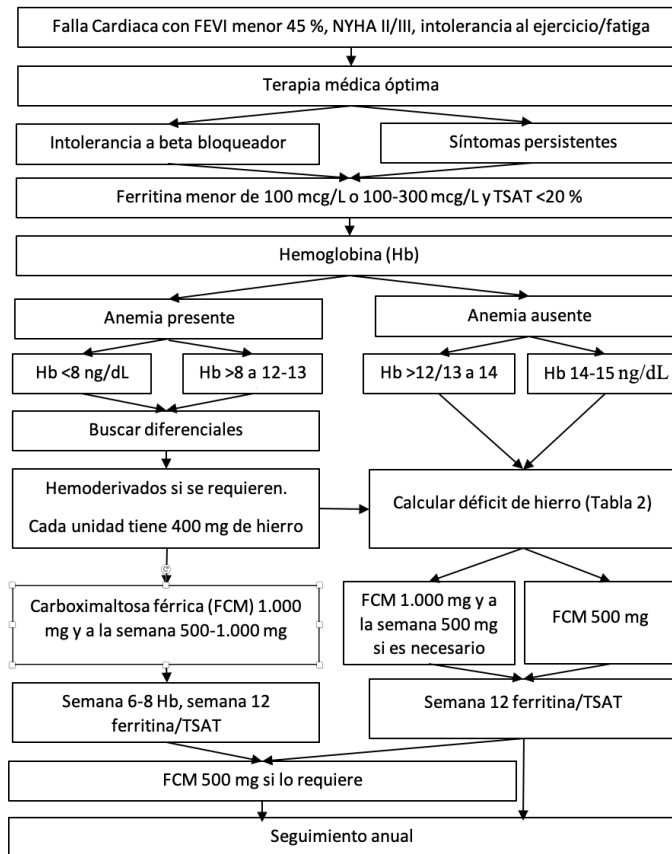


**Hierro oral o intravenoso:**

El estudio IRON HF (*Iron Supplementation in Heart Failure Patients With Anemia*) comparó placebo, hierro IV y hierro oral en pacientes con falla cardiaca con fracción de eyección reducida con valores de Hb entre 9 y 12 ng/dL, con TSAT menor 20 % y ferritina menor de 500 mcg/L; la conclusión de los autores fue que el hierro intravenoso parece ser superior que el oral para mejorar la capacidad funcional, sin diferencias en la corrección de la hemoglobina (9). En el estudio IRONOUT-HF (*Effect of oral iron repletion on exercise capacity in patients with heart failure with reduced ejection fraction and iron deficiency*) se comparó placebo respecto al hierro oral para valorar el cambio en el consumo pico de oxígeno, y se concluyó que no hay evidencia para apoyar el uso de suplemento oral de hierro (10).

Por lo anterior, se prefiere el hierro venoso, ya que este sí ha demostrado mejoría en la escala NYHA (New York Heart Association), caminata de 6 minutos, consumo pico de oxígeno (estudios FAIR-HF [*Ferinject® Assessment in Patients With IRon Deficiency and Chronic Heart Failure*], CONFIRM-HF [*Compare the Use of Ferric Carboxymaltose With Placebo in Patients With Chronic Heart Failure and Iron Deficiency*] y EFFECT- HF [*Effect of Ferric Carboxymaltose on Exercise Capacity in Patients With Iron Deficiency and Chronic Heart Failure*]) además de muerte por todas las causas u hospitalización cardiovascular (1).

Para una aproximación al tratamiento de estos pacientes ver **Figura 1**.



**Figura 1.** Tratamiento y seguimiento de la ferropenia en falla cardiaca.

**Nota:** adaptado de (7). Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), New York Heart Association (NYHA), Saturación de transferrina (TSAT).

Hemoglobina gr/dL	Peso del paciente		
	Menor 35 Kg	35-70 Kg	Mayor de 70 Kg
<10	500 mg	1.500 mg	2.000 mg
10-14	500 mg	1.000 mg	1.500 mg
14-15	500 mg	500 mg	500 mg

**Tabla 2.** Cálculo de déficit de hierro según hemoglobina y peso del paciente.

**Nota:** Adaptado de (7).

## Anemia en enfermedad inflamatoria intestinal

La anemia es una de las principales complicaciones de la enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), se presenta en 70 % de los pacientes hospitalizados y 20 % de los pacientes ambulatorios, afecta un tercio de la población con IBD, y es más común en enfermedad de Crohn que en colitis ulcerativa, con mayor riesgo en las mujeres.

Las causas más comunes de anemia en IBD son el déficit de B12, la anemia de enfermedad crónica y la deficiencia de hierro asociada a sangrado crónico que excede la absorción del hierro, adicionalmente esta última se ve alterada en casos de inflamación en duodeno (sitio principal de absorción del hierro) (11).

### Diagnóstico

El déficit de hierro se manifiesta con fatiga, cefalea, disnea en ejercicio; en general, la ferritina y la TSAT son marcadores de déficit de hierro, sin embargo, se debe tener en cuenta que la ferritina es un reactante de fase aguda, y en enfermedades inflamatorias crónicas puede estar elevado (11).

Los niveles de ferritina son bajos en el déficit de hierro, sin embargo, en pacientes con proceso inflamatorio se puede elevar, ya que es un reactante de fase aguda positivo, un valor menor de 30 mcg/L indica déficit de hierro, pero si hay inflamación presente (elevación de la proteína C reactiva, velocidad de sedimentación [VSG], conteo de leucocitos, diarrea, hematoquecia o inflamación endoscópica), el punto de corte se eleva a 100 mcg/L.

Una Hb normal no excluye ferropenia, ya que se debe perder una cantidad significativa de hierro antes de disminuir la hemoglobina, sin embargo, otras pruebas diagnósticas como un volumen corpuscular medio bajo y un aumento en el ancho de distribución eritrocitario pueden ayudar al diagnóstico de déficit de hierro en casos que no exista anemia (11).

### Tratamiento

#### Hierro oral

Algunos autores prefieren evitar las presentaciones orales, ya que el hierro oral altera la microbiota, e influye en la enfermedad; en modelos animales empeora la colitis y promueve carcinogénesis (12), sin embargo, en pacientes con ferropenia leve (Hb mayor 10 gr/dL) se puede usar esta ruta siempre y cuando la enfermedad no esté activa y el paciente la tolere. La dosis total de hierro recomendada por la ECCO (*European Crohn's and Colitis Organisation*) es menor a 100 mg de hierro elemental al día; estudios en mujeres con ferropenia han demostrado una mejor absorción cuando se da la reposición en días alternos que cuando se brinda diariamente, esto explicado por un aumento transitorio de hepcidina por 24 horas luego de la última dosis. Para mejorar la absorción se recomienda tomar las tabletas con el estómago vacío y en un medio ácido (ácido ascórbico 250 mg o jugo de naranja) (11).

#### Hierro intravenoso

Es la primera línea de manejo en pacientes con enfermedad activa, anemia grave (menor 10 gr/dL), intolerancia a la vía oral o pacientes que requieren terapia concomitante con ESA; la dosis puede ser calculada mediante la fórmula de Ganzoni

(dosis total de hierro = peso del paciente x [15-Hb actual] x 2,4 + depósito de hierro), sin embargo, esta puede infraestimar los requerimientos, por lo que también se pueden usar dosis fijas de hierro intravenoso (11), entre ellas se encuentran las recomendadas por la ECCO con dosis de 500 mg, 1.000 mg, 1.500 mg y 2.000 mg en menores de 70 Kg con Hb normal, Hb mayor de 10 gr/dL, entre 7-10 gr/dL y menor de 7 gr/dL respectivamente; para pacientes mayores de 70 Kg con los mismos rangos de Hb las dosis recomendadas serían de 1.000, 1.500, 2.000 y 2.500 mg (12).

### Tipos de hierro intravenoso

- Dextran: Tiene una vida media en plasma de 3 a 4 días, la estabilidad le permite brindar altas dosis, sin embargo, tiene riesgo de anafilaxia; el hierro dextran de bajo peso molecular tiene menor riesgo de efectos adversos, a pesar de lo anterior, el riesgo continúa siendo mayor que otras preparaciones.
- Sucrosa: Se brinda en dosis de 200 a 300 mg en 30 minutos tres veces a la semana, también se puede pasar en infusión lenta hasta 500 mg una vez a la semana, si la infusión es muy rápida (>4 mg/min) o la dosis es muy alta (>7 mg/kg) el hierro no unido a la transferrina puede generar disnea, taquicardia e hipotensión transitoria.
- Carboximaltosa: Puede administrarse de manera segura dosis de 1.000 mg en 15 minutos, comparado con el hierro oral es superior y al compararlo con la sucrosa hay mayor adherencia con un buen perfil de seguridad; un efecto adverso de esta presentación es la hipofosfatemia, generalmente asintomática y retorna a valores de normalidad en 6 semanas.
- Hierro isomaltosa: Es estable, con poco potencial inmunogénico, la dosis es de 20 mg/Kg para 15 minutos (11).

### Hemoderivados

Están indicados cuando los valores de Hb son menores a 7 mg/dL, hay inestabilidad hemodinámica o existen comorbilidades (ejemplo, enfermedad coronaria) (11).

### ESA

La eritropoyetina se considera la segunda línea de manejo en pacientes con IBD y anemia refractaria a la terapia con hierro intravenoso, la meta en este caso debería ser menor

de 12 gr/dL para minimizar los efectos adversos; en estos casos los requerimientos de hierro aumentan, por lo que se debería administrar hierro para una meta de ferritina mayor de 200 mcg/L (11).

### Meta

La meta del hierro venoso en estos pacientes es normalizar la Hb y los depósitos de hierro; cuando se está reponiendo el hierro, los valores máximos establecidos para evitar la sobrecarga de hierro son una ferritina mayor de 800 mcg/L y una TSAT mayor del 50 %.

Una vez corregido el déficit de hierro, los pacientes deben ser monitorizados cada 3 meses por 1 año y luego cada 6 a 12 meses (11).

### Conclusiones

La anemia es una complicación frecuente de las enfermedades crónicas, por lo que es importante que el médico en cualquier nivel de atención esté familiarizado con el diagnóstico y tratamiento de estas condiciones.

El déficit de hierro debe valorarse como una entidad que por sí sola puede producir desenlaces adversos en los pacientes, por lo que requiere identificación y tratamiento independiente de la presencia de anemia.

La forma y la dosis para corregir el hierro debe ser individualizada en cada paciente según su condición de base, el peso y el valor de hemoglobina, así como se debe tener en cuenta los posibles efectos adversos de cada presentación.

## Bibliografía

1. Chopra VK, Anker SD. Anaemia, iron deficiency and heart failure in 2020: facts and numbers. ESC Hear Fail [Internet]. 2020 Oct 1;7(5):2007–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32602663/>
2. Mikhail A, Brown C, Williams JA, Mathrani V, Shrivastava R, Evans J, et al. Renal association clinical practice guideline on Anaemia of Chronic Kidney Disease. BMC Nephrol [Internet]. 2017 Nov 30;18(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29191165/>
3. Hanna RM, Streja E, Kalantar-Zadeh K. Burden of Anemia in Chronic Kidney Disease: Beyond Erythropoietin. Adv Ther [Internet]. 2020;38(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33123967/>
4. Cases A, Puchades MJ, de Sequera P, Quiroga B, Martin-Rodriguez L, Gorriç JL, et al. Ferroterapia en el manejo de la anemia en la enfermedad renal crónica no en diálisis: perspectiva del grupo de anemia de la S.E.N [Internet]. Nefrología. Nefrología; 2021. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0211699520301909>
5. Eknoyan G, Lameire N, Eckardt K-U. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. Kidney Int Suppl [Internet]. 2012;2(281):279–335. Available from: <http://www.kidney-international.org>
6. Kshirsagar A V., Li X. Long-Term Risks of Intravenous Iron in End-Stage Renal Disease Patients. Adv Chronic Kidney Dis [Internet]. 2019 Jul 1;26(4):292–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31477259/>
7. Nikolaou M, Chrysohoou C, Georgilas TA, Giamouzis G, Giannakoulas G, Karavidas A, et al. Management of iron deficiency in chronic heart failure: Practical considerations for clinical use and future directions. Eur J Intern Med [Internet]. 2019 Jul 1;65:17–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31109847/>
8. Lavoie AJ. Iron deficiency in heart failure: Getting to the guidelines. Curr Opin Cardiol [Internet]. 2020 Mar 1;35(2):133–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31904605/>
9. Beck-Da-Silva L, Piardi D, Soder S, Rohde LE, Pereira-Barretto AC, De Albuquerque D, et al. IRON-HF study: A randomized trial to assess the effects of iron in heart failure patients with anemia. Int J Cardiol [Internet]. 2013 Oct 9;168(4):3439–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23680589/>
10. Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, McNulty SE, Smith A, Michael Felker G, et al. Effect of oral iron repletion on exercise capacity in patients with heart failure with reduced ejection fraction and iron deficiency the IRONOUT HF randomized clinical trial. JAMA - J Am Med Assoc [Internet]. 2017 May 16;317(19):1958–66. Available from: <https://jamanetwork.com/>
11. Kumar A, Brookes MJ. Iron therapy in inflammatory bowel disease. Nutrients [Internet]. 2020 Nov 1;12(11):1–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33198376/>
12. Jimenez KM, Gasche C. Management of Iron Deficiency Anaemia in Inflammatory Bowel Disease. Acta Haematol [Internet]. 2019 May 1;142(1):30–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30970351/>

# Capítulo 25

---

**Luis Antonio Rodríguez Arrieta**

Fellow de endocrinología,  
Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

**José Carlos Álvarez Payares**

Residente de Medicina Interna,  
Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

**José Emilio Agámez Gómez**

Médico general, Universidad de Antioquia.

**Edwin De Jesús De La Peña Arrieta**

Médico general, Universidad de Antioquia.

**Amilkar de Jesús Rodríguez Arrieta**

Médico general, Universidad de Cartagena



## Introducción

A pesar del avance en las técnicas de laboratorios en los últimos años, los errores y dificultades al momento de interactuar con las pruebas endocrinológicas siguen siendo un limitante común en el ejercicio clínico diario, que distorsionan la impresión clínica inicial y por ende el enfoque terapéutico. En este artículo se abordan los errores de laboratorio más comunes al momento de enfocar un paciente con un trastorno endocrino establecido o sospechado, incluido el efecto gancho y valores falsamente normales de la prolactina (PRL) en casos de macroprolactinomas, macroprolactinemia y prolactina falsamente elevada, macro tiotropinoma y valores falsamente elevados de TSH, anticuerpos heterófilos que conducen a una elevación falsa de concentración hormonal, la interferencia de la biotina con diferentes ensayos hormonales, reactividad cruzada de inmunoensayos con hormonas esteroideas, entre otros.

Se describe respecto a los principales trastornos endocrinos qué exámenes solicitar, cuándo solicitarlos, cómo interpretarlos, los errores más frecuentes de su interpretación, los escenarios clínicos más representativos donde ocurren y una aproximación para evitar incurrir en tales errores. El objetivo de este artículo es presentar un material educativo práctico para el médico general en su ejercicio clínico diario frente a pacientes con trastornos endocrinos.

## Eje Lactotropo

**1. ¿Cuándo solicitar un examen de este eje?** Ante un cuadro clínico compatible con hiperfunción o hipofunción del eje, sospechar hiperfunción ante un síndrome clínico que en hombres engloba disminución de la libido, ginecomastia, impotencia, galactorrea; en mujeres premenopáusicas oligomenorrea o amenorrea, galactorrea, disminución de la libido; en mujeres posmenopáusicas predomina la clínica de efecto de masa del tumor, ya que la ausencia de galactorrea obstaculiza el diagnóstico. Sospechar la hipofunción en mujeres con incapacidad para amamantar; la hipofunción en hombres y mujeres no embarazadas no manifiesta síndrome clínico.

**2. ¿Qué paraclínicos solicitar para el diagnóstico?** Se recomienda medición de PRL sérica para el diagnóstico. Una sola medición del nivel de prolactina suele ser adecuada para diagnosticar la hiperprolactinemia. Sin embargo, cuando el resultado es dudoso, la prueba debe repetirse.

**3. ¿Cómo se interpretan?** Una concentración elevada confirma el diagnóstico, toda vez que la muestra se haya obtenido sin estrés excesivo por la venopunción. Para la mayoría de los laboratorios, los valores normales de prolactina son menos de 25 ng/ml en mujeres y 20 ng/ml en hombres. Una concentración de prolactina >500 ng/ml es diagnóstica de macroprolactinoma.

### 4. Principales errores en la interpretación:

- Valores falsamente normales (efecto gancho): cuando existe una discrepancia entre la lesión selar de gran tamaño (macroprolactinoma) y un nivel de prolactina levemente elevado en los inmunoensayos, se recomienda realizar una dilución de la muestra a 1:100. Este fenómeno ocurre con el uso de inmunoensayos, en particular inmunoensayo monoclonal no competitivo, de dos sitios (sándwich), en donde el exceso de antígenos satura los anticuerpos, y evita la captura y formación del “Sandwich”, por lo que la señal obtenida al procesar la muestra es erróneamente baja. Ver **Figura 1**.
- Valores falsamente elevados: La prolactina circula en sangre con tres formas moleculares: prolactina pequeña de 23 kilodalton (kDa) (90 % de la prolactina sérica), prolactina grande de 45 a 50 kDa y prolactina grande-grande de >100 kDa (<1 % de la prolactina sérica), está última es responsable de la macroprolactinemia ocurre cuando la macroprolactina de alto peso molecular predomina en el suero. La macroprolactina se acopla con inmunoglobulina G y forma un complejo que tiene baja afinidad por el receptor y, por lo tanto, es biológicamente inactivo. La macroprolactina interfiere con la mayoría de los inmunoensayos utilizados para medir el nivel de prolactina, lo que conduce a un nivel de prolactina **falsamente elevada**. Al mismo tiempo, la macroprolactina no aporta a la retroalimentación hipotalámica negativa y, por tanto, se puede incrementar aún más una hiperprolactinemia verdadera (hiperprolactinemia monomérica). La macroprolactinemia debe considerarse especialmente cuando no existen síntomas de hiperprolactinemia (galactorrea, oligomenorrea/amenorrea, cefalea o trastornos visuales). Sin embargo, la presencia de galactorrea, trastornos menstruales o infertilidad no excluye este diagnóstico. En general, se han notificado síntomas como galactorrea, trastornos menstruales, infertilidad y disfunción sexual hasta en un 45 % de los pacientes en presencia de macroprolactinemia. Como se comentó, esto resultaría principalmente de la concomitancia con hiperprolactinemia



monomérica u otros trastornos. En nuestra serie de 120 pacientes macroprolactinémicos, el 42 % de las mujeres y el 50 % de los hombres eran sintomáticos. En particular, el hallazgo de galactorrea y trastornos menstruales es mucho más raro en la macroprolactinemia que en la hiperprolactinemia monomérica. Aproximadamente el 10 % de los pacientes con hiperprolactinemia monomérica también pueden ser asintomáticos. En casos de síntomas y de una macroprolactinemia confirmada se recomienda descartar la posibilidad de una lesión a nivel de la hipófisis.

- En las pacientes con alta sospecha de síndrome de ovario poliquístico (SOP), al presentar amenorrea, el clínico se ve tentado a enviar prolactina, la cual hasta en el 25 % de los casos tendrán hiperprolactinemia leve funcional, asociado a telorrea mas no a galactorrea (1-3).

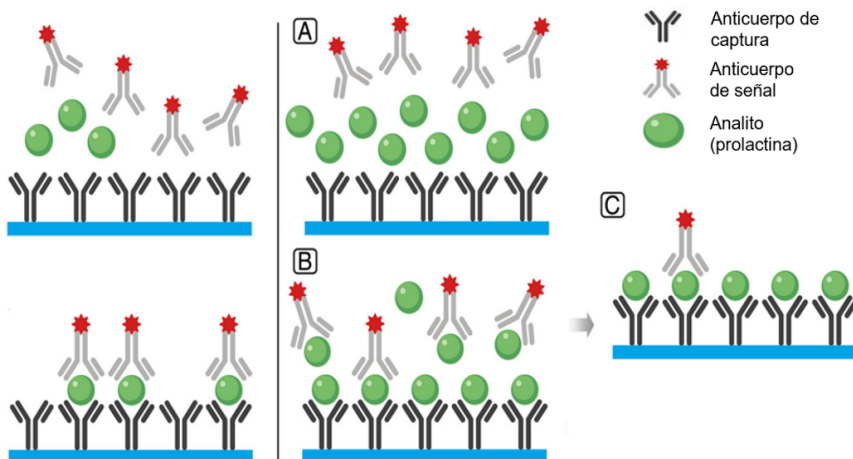
### 5. Observaciones para evitar errores:

- En caso de dudas, el examen deberá repetirse en un día diferente, idealmente se sugiere con 2 muestras de sangre a intervalos de 15-20 minutos para evitar la posible pulsatilidad de prolactina asociada al estrés.
- En pacientes asintomáticos con hiperprolactinemia, la precipitación de polietilenglicol es una manera más económica de detectar la presencia de macroprolactina en suero, entidad frecuente que causa falsos positivos hasta en un 25 % de los casos con inmunoensayos, y no tiene trascendencia en pacientes asintomáticos.

- Tener en cuenta los diagnósticos diferenciales, ej. el embarazo es la causa más frecuente de amenorrea hiperprolactinémica y los fármacos son la causa más frecuente de hiperprolactinemia no tumoral, además de las causas de hiperprolactinemia fisiológicas (asociadas a actividad física, postcoital, entre otras causas)

- Para evitar errores con la macroprolactinemia se cuenta con varios exámenes, entre estos la cromatografía de filtración en gel (CFG) la cual se considera el procedimiento de referencia para distinguir entre diferentes formas moleculares de prolactina; sin embargo, este método requiere mucho tiempo y trabajo, por lo cual una técnica alternativa que se ha convertido en el método de detección más utilizado por su facilidad y rentabilidad es la precipitación con polietilenglicol (PEG), que precipita la macroprolactina y deja la prolactina monomérica en el sobrenadante. La macroprolactinemia generalmente se sospecha cuando la prolactina precipitable con PEG excede el 60 % de la prolactina total, es decir, cuando la prolactina monomérica en el sobrenadante es menor del 40 %.

- Hiperprolactinemia leve funcional en el contexto de SOP: la elevación de la prolactina en SOP se explica gracias a la presencia de **macroprolactina**, es fundamental por tanto realizar su búsqueda en estos casos. Este primer paso es fundamental para limitar el diagnóstico erróneo y así evitar la prescripción innecesaria de una resonancia magnética hipofisaria o incluso un tratamiento agonista dopaminérgico (1-3).



**Figura 1.** Efecto gancho. Ilustración del efecto gancho.

**Nota:** El panel de la izquierda ilustra el inmunoensayo en "sándwich" no competitivo con una concentración de hormonas normal (o elevada dentro de la tolerancia del kit de ensayo). El panel de la derecha ilustra el mecanismo del efecto gancho con una concentración de hormonas extremadamente alta. A. La muestra que contiene una concentración de hormonas notablemente elevada se agrega al tubo de ensayo que contiene tanto anticuerpos de captura como de señal. B. La hormona estudiada satura de manera abrumadora tanto los anticuerpos de captura como los de señal evitando la formación de los "sándwich". C. Después de la fase de lavado, solo quedarán unos pocos "sándwiches" produciendo una señal baja. Adaptado de Haddad et al. *Clinical Diabetes and Endocrinology* (2019) 5:12 (previa autorización del autor) (1).

## Eje Corticotropo

### 1. ¿Cuándo solicitar un examen de este eje? Ante un paciente en quien se sospecha hipo o hiperfunción clínicamente.

- **Sospecha de hipofunción:** el espectro clínico de la insuficiencia suprarrenal (IS) es variable, según el inicio agudo, larvado, crónico o si es crisis suprarrenal. Se debe considerar crisis en cualquier paciente que presente shock vasodilatador; la deficiencia aislada de hormona adrenocorticotropa (ACTH), si bien es rara, debe considerarse en cualquier paciente con astenia persistente y tendencia a la hipoglucemia. La IS es una enfermedad de aparición lenta y suele manifestarse con situaciones de estrés físico como enfermedades intercurrentes de cierta gravedad; el cuadro comprende astenia, anorexia y síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, alteración en el hábito intestinal y el dolor abdominal). En el examen físico la tendencia a la hipotensión es el signo más constante. En la IS primaria se aprecia hiperpigmentación de piel y mucosas (por hipersecreción de ACTH y por ende, proopiomelanocortina), visible en surcos palmoplantares, lesiones cicatriciales y mucosas. La hiponatremia y la hiperkalemia dependen del déficit de mineralocorticoide y se presentan en las formas primarias (déficit mineralocorticoide y glucocorticoide) y no en las formas centrales.

- **Sospecha de hiperfunción:** el hipercortisolismo tiene variadas manifestaciones clínicas, pero ninguna es patognomónica. De los más comunes a menos común tenemos la obesidad o ganancia de peso, plétora facial, irregularidades menstruales, hirsutismo y acné, hipertensión arterial, miopatía proximal, fragilidad capilar y trastornos de la cicatrización, estrías rojo-vinosas, alteraciones psiquiátricas, intolerancia a los hidratos de carbono o diabetes mellitus, osteoporosis, aumento de cuadros infecciosos, nefrolitiasis por hipercalciuria e hiperpigmentación. Se debe sospechar síndrome de Cushing en adultos jóvenes con osteoporosis y/o hipertensión, niños con retraso en el crecimiento y ganancia ponderal e incidentalomas suprarrenales. De todos los síntomas, los que presentan mayor especificidad para el diagnóstico de síndrome de Cushing es la plétora facial, fragilidad capilar, debilidad muscular proximal y estrías rojizas de más de 1 cm. Es importante resaltar que el signo del espesor del pliegue cutáneo  $< 2$  mm. tiene un *likelihood ratio* (LR+) de 116 para síndrome de Cushing (4).

Se indicará el estudio del síndrome de Cushing según criterios europeos en los siguientes casos: 1. Aumento de peso u obesidad de predominio central. 2. Rasgos o síntomas poco frecuentes para su edad como osteoporosis o hipertensión arterial. 3. Múltiples signos o síntomas sugestivos de síndrome de Cushing. 4. Niños con talla baja y sobrepeso. 5. Incidentaloma suprarrenal.

### 2. ¿Qué paraclínicos solicitar para el diagnóstico?

- **Hipofunción:** el ejercicio diagnóstico comprende 3 pilares: confirmar la existencia de IS (diagnóstico sindrómico), identificar el eje hipotálamo hipófisis adrenal donde se localiza el defecto responsable (diagnóstico de localización) e identificación de la causa responsable (diagnóstico etiológico); en esta revisión nos compete los exámenes de laboratorio en el ejercicio diagnóstico:

- Cortisol sérico basal: es la primera determinación que debe realizarse y puede por sí sola confirmar o descartar la enfermedad sin estudios adicionales.

- Cortisol en saliva: determinaciones entre las 8:00 y 9:00 horas.

- ACTH plasmática: estos valores son fundamentales en la diferenciación entre formas adrenales o hipotálamo-hipofisarias.

- **Pruebas dinámicas:** En los valores intermedios de cortisol plasmático basal se requieren pruebas dinámicas para el diagnóstico sindrómico, en nuestro medio la prueba de mayor disponibilidad es la prueba con estímulo con ACTH. Las pruebas con estímulo de CRH y medición de ACTH y cortisol tienen menor estandarización y disponibilidad, la prueba estándar de oro para el diagnóstico de IS es el test con inducción de hipoglicemia con infusión de insulina sin embargo el riesgo de complicaciones asociadas a la hipoglicemia ha limitado la utilización de esta prueba. El uso de pruebas dinámicas con estímulo de metirapona y de glucagón no está estandarizado y su solicitud en nuestro medio por ende no es recomendada.

- **Test de estímulo con ACTH:** el test de estímulo con dosis estándar con tetracosáctido (Synacthen®) 250 ug IV o IM con toma de muestras de cortisol plasmático al minuto 0, 30 y 60 es una forma simple y segura de evaluar la función adrenal. Los dos valores deben dar resultados de cortisol  $> 18$  ug/dL post estímulo para descartar la presencia de IS primaria o adrenal. El error frecuente es que esta prueba

utilizando altas dosis de ACTH no descarta S primaria de reciente comienzo ni IS central. Es por lo que en estos dos escenarios previamente indicados se recomienda utilizar la prueba de test de estímulo con dosis baja con tetracosáctido (Synacthen®) 1 ug/IV para evitar falsos valores de cortisol post estímulo >18 ug/dl y tener una mejor precisión diagnóstica.

• **Hiperfunción:** ante la sospecha utilizar una de las siguientes pruebas de primera línea:

- Cortisol salival nocturno: 2 mediciones. La muestra nocturna de cortisol en saliva puede confirmar el diagnóstico de síndrome de Cushing. Los criterios de interpretación no están estandarizados debido a diferencias metodológicas. Por tanto, el límite depende del analizador, la población de control y posiblemente la edad del paciente. Las concentraciones inferiores a 110 ng/dL o 3 nmol/L son raras en pacientes con síndrome de Cushing.

- Cortisol libre urinario (CLU) de 24 horas: 2 mediciones.

- Prueba de supresión con dosis bajas de dexametasona: Esta prueba permite diferenciar entre pacientes con y sin síndrome de Cushing. Las pruebas de dexametasona en dosis altas no se utilizan para diagnosticar el síndrome de Cushing, sino para determinar el origen. Existen dos tipos de pruebas, administrar 1 mg la noche previa (test de Nugent) o bien 2 mg repartidos durante 48 horas.

- Una prueba menos utilizada en la actualidad por su complejidad es el estímulo combinado de hormona liberadora de corticotropina (CRH) (100 mcg) tras supresión con dexametasona (dosis de 0,5 mg cada 6 horas). Se utiliza un valor de corte para el diagnóstico de hipercortisolismo de 1,4 µg/dL. Por lo general, se reserva para casos dudosos, como ciertas condiciones de pseudo-cushing.

- Cortisol sérico nocturno: El cortisol sérico nocturno valora el ritmo circadiano del cortisol y para su realización precisa ingreso hospitalario.

- ACTH en plasma: Una vez se confirma el diagnóstico del síndrome de Cushing, lo siguiente es determinar la etiología, clasificar si el hipercortisolismo es dependiente de ACTH (sugiere en este caso un origen hipofisario o ectópico) o bien no dependiente de ACTH (sugiere origen suprarrenal). Para ello solicitaremos ACTH en plasma.

### 3. ¿Cómo se interpretan?

#### • Hiperfunción:

- Cortisol sérico basal: Debido a que la secreción de cortisol posee una dinámica circadiana, los valores de la normalidad se refieren a determinaciones entre las 8:00 y 9:00 horas. En función de dicho parámetro, el rendimiento diagnóstico varía. Niveles de cortisol <3 ug/dL tienen una sensibilidad del 100 % y confirman el diagnóstico. Entre 3-5 ug/dL el diagnóstico es altamente sugestivo, algunos autores consideran que en este rango no se requieren pruebas dinámicas adicionales para confirmar el diagnóstico. Rangos entre 5-15 se consideran de zona gris donde el uso de test confirmatorios pueden ser útiles y valores mayores de 15 u/dL (otros autores recomiendan >18 ug/dL) descartan el diagnóstico de IS.

- Cortisol en saliva: se solicita al sospechar artefacto que dificulta la interpretación en la prueba de cortisol basal (escenarios que alteran las proteínas plasmáticas, ver más adelante). En general, se acepta que una concentración matutina (08:00 horas) de cortisol en saliva mayor de 0,58 µg/dl (16 nmol/l) excluye una IS y valores menores de 0,18 µg/dl (5 nmol/l) son fuertemente predictivos.

- ACTH plasmática: en la IS primaria (afectación adrenal), los niveles de cortisol disminuidos provocan un incremento en la secreción de ACTH, lo cual determina valores plasmáticos de ACTH generalmente en un rango superior al doble del normal. En la IS secundaria (afectación hipofisaria), la concentración de ACTH es baja o inapropiadamente normal para los niveles bajos de cortisol. En la IS terciaria (afectación hipotalámica, ej. cese repentino del tratamiento corticoideo) que altera la secreción de CRH y, por ende, la de ACTH, se encontrarán niveles bajos de esta última.

- Pruebas dinámicas.

#### • Hiperfunción:

- Se confirmará síndrome de Cushing cuando al menos dos pruebas de primera línea sean positivas.

- Para mejorar la sensibilidad diagnóstica se usa el límite alto del rango de referencia del laboratorio para cortisol salival (>145 ng/dl); para CLU 3 veces por encima del límite superior de la normalidad; y cortisol plasmático a las 08:00 horas mayor de 1,8 mcg/dl tras la administración

de 1 mg de dexametasona a las 23:00 horas del día anterior. Estos puntos de corte aumentan la sensibilidad (S), reducen la especificidad (E), y se requiere pruebas adicionales para establecer o excluir el diagnóstico.

- Si el examen de primera línea es normal en pacientes con baja sospecha, es poco probable que se tenga la enfermedad a menos que exista hipercortisolismo leve o cíclico. Si tenemos dos resultados negativos en dos pruebas diferentes no se recomiendan otras pruebas.

- Cortisol sérico nocturno: Es necesario un valor de cortisol sérico nocturno mayor de 7,5 mcg/dl para el diagnóstico de síndrome de Cushing (S = 96 %, E = 100 %). Un valor menor de 1,8 mcg/dl prácticamente excluye el diagnóstico.

- Para el diagnóstico etiológico se debe determinar el valor de ACTH plasmática el cual normalmente se encuentra entre 20 y 80 pg/ml a las 8 horas de la mañana y va disminuyendo a medida que transcurre el día hasta ser menor de 20 pg/ml a las 16 horas, y menos de 5-10 pg/ml una hora después del inicio del sueño. Según lo anterior, lo ideal es determinar el valor de ACTH a las 23 horas, cuando se encuentra en su mínimo valor, aunque cabe aclarar que puede medirse en cualquier momento del día, pues ante un hipercortisolismo patológico se pierde ese ritmo circadiano. Entonces si el paciente con hipercortisolismo presenta concentraciones bajas de ACTH (menos de 5 pg/ml) indica que no es dependiente de ACTH, por tanto, se debe solicitar un estudio de imagen (tomografía computarizada de las glándulas suprarrenales). Por el contrario, cuando el hipercortisolismo es dependiente de ACTH tendrá concentraciones superiores a 20 pg/ml, lo que sugerirá un origen hipofisario o ectópico. Los valores de ACTH intermedios entre 5 y 20 pg/ml son dudosos o indeterminados y con mayor frecuencia indican secreción de cortisol dependiente de ACTH. En estos casos sería recomendable solicitar un estímulo con CRH, puesto que, en el caso de ser de origen suprarrenal, el estímulo con CRH muestra una ausencia total de respuesta.

#### 4. Principales errores en la interpretación:

- Hay que considerar la posibilidad de falsos positivos en casos de hipercortisolismo fisiológico o pseudoCushing, en estos escenarios la elevación difícilmente supera el punto de corte requerido para el diagnóstico o la supresión con pruebas dinámicas como el test de dosis bajas con

dexametasona permite descartar el exceso de liberación de cortisol endógena.

- Es erróneo considerar que un solo resultado dentro del rango normal puede descartar el diagnóstico, especialmente en pacientes con hipercortisolismo intermitente (cíclico). Debe ser más de un resultado para corroborarlo.

- Es erróneo realizar la prueba de supresión con dosis bajas en pacientes embarazadas o en situaciones en las que hay niveles anormales de proteína de unión al cortisol (CBG) como en terapia con estrógenos (incrementa) o hepatopatía (disminuye los niveles de CBG). En casos de estar utilizando estrógenos debe suspenderse su uso repetir la medición luego de 4 a 6 semanas.

- Una situación relativamente frecuente reportada en la literatura es la remisión de pacientes con el diagnóstico de síndrome de Cushing; el paciente es tratado con prednisona por alguna razón y, de hecho, tiene clínica de Cushing. En el enfoque de estos pacientes, el clínico incurre en determinar los niveles de cortisol plasmático y urinario, los cuáles son altos (o al menos "no están suprimidos") y en combinación con niveles indetectables ACTH a menudo conduce a la falsa sospecha de síndrome de Cushing endógeno y casi siempre a la búsqueda infructuosa de un tumor suprarrenal. El error que comúnmente se pasa por alto es que la mayoría de los inmunoensayos de cortisol tienen una reactividad cruzada con la prednisolona, la forma activa de la prednisona, que varía de leve a significativa. Por lo tanto, la prednisolona reacciona de forma cruzada en el ensayo de cortisol y el resultado de "cortisol elevado" informado por el laboratorio es de hecho prednisolona presente de manera predecible.

#### 5. Observaciones para evitar errores:

- **Hipofunción:**

- A la hora de interpretar los valores de cortisol sérico basal hay que tener en cuenta que alrededor del 90 % del cortisol sérico circula unido a proteínas plasmáticas y solo un 10 % lo hace de forma libre, y es esta última la fracción biológicamente activa.

La principal encargada del transporte de cortisol en el plasma es la proteína transportadora del cortisol. Los métodos utilizados para la determinación de la concentración sérica de cortisol no discriminan la fracción unida a proteínas de la fracción libre; por lo que,



los valores de cortisol plasmático se deberán interpretar con precaución en las situaciones que cursan con un aumento o disminución de CBG.

Así, habrá niveles de cortisol falsamente disminuido si hay disminución en la síntesis de CBG (ej. hepatopatía, hipotiroidismo, sepsis) o por pérdidas renales (síndrome nefrótico). Por el contrario, los niveles estarán falsamente elevados cuando exista un aumento de la síntesis de CBG (ej. hipertiroidismo, gestación o tratamiento con estrógenos). Dicho artefacto puede resolverse al determinar la concentración de cortisol en saliva, la cual presenta una buena correlación con la concentración de cortisol en suero y no se ve influido por las concentraciones de proteínas plasmáticas (CBG).

- Evaluación en pacientes críticos: la posibilidad de unos niveles de cortisol inapropiados para el contexto de estrés agudo puede verse en casos de insuficiencia de corticosteroides relacionada con enfermedades graves del inglés, *Critical illness-related corticosteroid insufficiency* (CIRCI). En casos donde se sospeche CIRCI, se debe siempre evaluar los niveles de cortisol y en lo posible solicitar niveles de ACTH antes de iniciar la suplencia de glucocorticoides. Un error frecuente que se observa al sospechar esta condición es que se inicia la suplencia de corticoides sintéticos y no se miden los niveles de cortisol antes de iniciar el medicamento afectando la evaluación del eje corticotropo y además interfiriendo con la evaluación posterior de los niveles séricos de cortisol. En general se recomienda que en caso de sospechar CIRCI se midan los niveles previos al inicio del corticoides sintético, un nivel de cortisol  $<10$  ug/dL es altamente sugestivo de CIRCI y no se necesitan estudios adicionales para confirmar el diagnóstico, en casos de dudas con el diagnóstico de CIRCI por tener valores de cortisol  $> 10$  ug/dL, se recomienda realizar una prueba dinámica y medir el delta de cortisol post estímulo con ACTH, sin embargo esta posibilidad en nuestro medio es limitada y se sugiere que en casos de CIRCI con dudas por valores con cortisol  $> 10$  ug/dL, se individualice la indicación de suplencia de corticoides y la duración de la misma terapia y luego de superar el estresor que llevó al estado crítico al paciente revalorar en un contexto no agudo el eje y definir la presencia de IS o descartarla.

### • Hiperfunción:

- Pueden dar falsos positivos diuresis mayores a 3 litros, embarazo, depuración de creatinina menor a 30 ml/minuto y peso menor a 45 kg (corregir según superficie corporal).

- No es adecuado realizar prueba de supresión con dosis bajas de dexametasona en situaciones como embarazo o si existen niveles anormales de gonadotropina coriónica humana (BHCG) (fisiopatológicos o por fármaco tales como los estrógenos). Se recomienda la suspensión de fármacos que pudieran interferir en el resultado durante, al menos, seis semanas.

- En cuanto a la determinación del cortisol sérico nocturno se recomienda que sea en los primeros dos días del ingreso hospitalario para evitar una elevación relacionada con el estrés producido por la hospitalización.

- Hay situaciones especiales: en la gestación es preferible el CLU de 24 horas o bien el cortisol salival nocturno; en el incidentaloma suprarrenal la prueba de 1 mg de dexametasona es la de elección; en el síndrome de Cushing cíclico se alternan episodios de hipercortisolismo con períodos de normalidad por lo que se recomienda realizar CLU y cortisol salival nocturno durante la prueba de supresión con dexametasona. Si la prueba de inicio es normal, y persiste una alta sospecha clínica, deberá realizarse un seguimiento e ir repitiendo las pruebas; en pacientes con enfermedad renal crónica con tasa de filtración glomerular menor de 30 ml/minuto se recomienda el uso de la prueba de 1 mg de dexametasona en lugar del CLU; en el paciente con epilepsia se recomienda utilizar CLU o cortisol salival, ya que muchos fármacos para esta patología aumentan la depuración de dexametasona.

- Cuando el paciente está tomando prednisona por alguna razón, se debe tener en cuenta la reactividad cruzada que tiene la forma activa de esta molécula con los inmunoensayos de cortisol, por lo que la espectrometría de masas en tándem de cromatografía líquida (LC-MS / MS) se ha convertido en una técnica muy popular y disponible en estos casos, que proporciona una medición más precisa de las hormonas esteroideas específicas para superar esa dificultad o rotar la medicación a esteroideos sintéticos que no tengan medición cruzada cómo la dexametasona que también tiene disponibilidad en tabletas de 0,75 mg o en casos intramurales en forma parenteral.

## Eje Somatotropo

### 1. ¿Cuándo solicitar un examen de este eje?

Ante un cuadro clínico compatible con acromegalia o gigantismo (si aparece previo al cierre de las epífisis): clásicamente constituye aumento del tamaño de manos y pies, cambio en características faciales (cara cuadrada con facciones prominentes), dientes separados, maloclusión de mandíbula, síndrome del túnel carpiano, hiperhidrosis, astenia, miopatía proximal, disminución de la libido, ciclo menstrual irregular, hipertensión arterial con hipertrofia ventricular izquierda. O ante el descubrimiento de un adenoma hipofisiario.

### 2. ¿Qué paraclínicos solicitar para el diagnóstico?

- La prueba de primera línea es la determinación de niveles séricos de factor de crecimiento parecido a la insulina tipo 1 (IGF-1, por sus siglas en inglés), ya que los niveles normales de esta excluyen definitivamente el diagnóstico. Realizar medición de niveles de hormona del crecimiento (GH, por sus siglas en inglés) como prueba inicial sería erróneo, pues, esta es una hormona de respuesta al estrés y sus niveles son fluctuantes. Si es positivo el IGF-1, se solicita la GH poscarga de 75 gr. de glucosa.
- En caso de confirmar acromegalia con ausencia de adenoma hipofisiario o hiperplasia hipofisaria se debe solicitar somatotropina (GHRH, por sus siglas en inglés) en plasma para descartar tumor neuroendocrino secretor. Requiere adicionalmente tomografía contrastada toracoabdominal, gammagrafía de receptores de somatostatina (octreoscan) para localizar la fuente.

### 3. ¿Cómo se interpretan?

Como se mencionó, los niveles normales de IGF-1 excluyen la acromegalia; en caso de resultado por encima del límite superior normal se requiere confirmar el diagnóstico: se debe solicitar niveles de GH posterior a una carga oral de 75 gr. de glucosa. Si luego de la carga no hay supresión, es decir: niveles  $>1$  ng/ml (o  $>0,4$  ng/ml en ensayos ultrasensibles) se confirma el diagnóstico.

### 4. Principales errores en la interpretación:

Los adenomas productores de GH son tumores que pueden ser suficientemente grandes para producir grandes cantidades de hormona, por lo que pueden ser víctimas

del “efecto gancho” que se produce cuando la cantidad de hormonas del plasma sobrepasa (por mucho) la capacidad de detección de la prueba y puede llevar a la falsa interpretación de tumores no funcionales. Se soluciona diluyendo el plasma del paciente en 1:100, para procesar y luego multiplicar el resultado por el factor de conversión.

Las dificultades en la determinación bioquímica de IGF-I están relacionadas con los siguientes factores: unión a proteínas de transporte, utilización de diferentes Patrones de Referencia Internacional, variaciones con la edad, el sexo, el efecto de los estrógenos (principalmente por vía oral) y el número de individuos involucrados para establecer los valores de referencia.

La medición de IGF-I se dificulta porque circula unida a proteínas de transporte (BP). Se encuentra principalmente unida a la proteína 3 de unión a IGF-1 (IGFBP-3) y forma un complejo con esta proteína y la subunidad ácido-lábil (ALS). Para la medición de IGF-I es necesaria la separación de sus proteínas de transporte.

Los métodos de separación de dichas proteínas incluyen: la acidificación seguida de cromatografía de exclusión por tamaño en fase sólida o extracción con ácido-etanol. Los ensayos desarrollados recientemente utilizan la adición de concentraciones saturantes de IGF-II, que desplaza la IGF-I de sus proteínas de unión. Si bien los resultados entre los distintos ensayos pueden correlacionarse bien en poblaciones sanas, el rendimiento puede variar bajo circunstancias patológicas. En pacientes con diabetes mellitus, una comorbilidad frecuente en la acromegalia, la medición de IGF-I estaría afectada adversamente, debido posiblemente a la mayor proteólisis de IGFBP-3, la incorporación de IGF-II a la muestra separaría mejor el IGF-I de pequeños fragmentos de IGFBP-3 frente a una mayor actividad proteolítica. A su vez, en la diabetes mellitus, la molécula de IGF-I puede glicosilarse y en consecuencia ser potencialmente irreconocible por los anticuerpos monoclonales utilizados en algunos de los ensayos.

Otro escenario es en los casos donde el aumento del IGF-1 sérico es a menudo desproporcionadamente mayor que el de la GH por dos razones: la secreción de GH fluctúa más y la GH estimula la secreción tanto de IGFBP-3 como de IGF-1. En estos casos donde la GH es desproporcionada para los niveles de IGF-1 se puede solicitar los niveles de IGFBP-3 en casos de duda diagnóstica.



### 5. Observaciones para evitar errores:

- Los valores de referencia para IGF-1 son estandarizados por el laboratorio y dependen del ensayo utilizado. Los resultados deben interpretarse de acuerdo con la edad del paciente. En sujetos normales, las concentraciones séricas de IGF-1 son más altas durante la pubertad y luego disminuyen gradualmente. Los valores son significativamente más bajos en adultos mayores de 60 años que en sujetos más jóvenes. Por tanto, un valor aparentemente "normal" en un paciente de 70 años puede de hecho estar elevado.
- Si el paciente cursa con un macroadenoma es más frecuente que se presente el efecto gancho en las pruebas diagnósticas.
- No se debe solicitar de entrada niveles de GH pues estos son variables ante la respuesta al estrés.

## Eje Gonadotropo

### 1. ¿Cuándo solicitar un examen de este eje?

En pacientes de sexo masculino, el hipogonadismo se debe sospechar según la etapa de la vida en la que se encuentra el paciente. En el neonato, la ambigüedad sexual ocurre cuando el déficit está presente desde la organogénesis, sin embargo, si este aparece de forma ulterior, se presentará micropene y/o criptorquidia. Si ocurre posteriormente, se dará retraso en el desarrollo puberal y volumen testicular menor a 6 ml. Si aparece posterior al desarrollo de estos caracteres se presentará con disminución de la libido, fuerza y masa muscular, disfunción eréctil, ginecomastia, disminución del volumen testicular, infertilidad y fracturas en ausencia de traumatismo u osteoporosis.

Se debe solicitar en todo paciente que tenga sospecha clínica, adicionalmente se recomienda tamización para hipogonadismo en pacientes de sexo masculino que hayan recibido radioterapia, procedimientos quirúrgicos hipofisarios o quienes tengan diagnóstico de adenoma hipofisario, tratamiento crónico con opiáceos o glucocorticoides, pérdida de peso en pacientes con VIH.

### 2. ¿Qué paraclínicos solicitar para el diagnóstico?

- En hombres: solicitar testosterona total tomada entre las 8:00 y las 10:00 horas, por la variación circadiana, la cual en los ancianos es menor.

- Para confirmar sospecha se solicita una segunda prueba de testosterona total y niveles de globulina transportadora de hormonas sexuales para calcular la testosterona libre.
- Para determinar el origen se debe solicitar hormona luteinizante (LH) y folículo estimulante (FSH).
- En caso de hipogonadismo primario solicitar cariotipo para descartar síndrome de Klinefelter.

### 3. ¿Cómo se interpretan?

En caso de concentración inferior al percentil (p) 2,5; es decir, 250-300 ng/dl, se debe solicitar una segunda toma para confirmar, así como niveles de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) para calcular la testosterona libre.

En caso de confirmarse el diagnóstico con segunda prueba por debajo del p 2,5; se solicitará niveles de FSH y LH, que en caso de estar elevados confirma hipogonadismo primario, y si están normales o bajos se debe buscar causa hipotálamo hipofisaria.

### 4. Principales errores en la interpretación:

- Se deben tener en cuenta las condiciones que modifican la concentración sérica de SHBG, listadas en la **Tabla 1**.
- Tomar la muestra en horas distintas a entre 8:00 y 10:00 horas.
- Interferencia con prednisona u otros medicamentos esteroides.
- Solicitar medición de testosterona libre.

Aumentan la SHBG	Disminuyen la SHBG
Tirotoxicosis e hipertiroidismo	Hipotiroidismo
Hepatopatía	Síndrome nefrótico
Fármacos anticonvulsivantes y estrógenos	Glucocorticoides, progestágenos, esteroides androgénicos
VIH	Diabetes mellitus
Envejecimiento	Acromegalia
Polimorfismos genéticos	Polimorfismos genéticos
Bajo peso o desnutrición	Obesidad

**Tabla 1.** condiciones que modifican la concentración sérica de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG).

**Nota:** Adaptado de Ortis-Flores et al. Protocolo de evaluación del hipogonadismo, *Medicine*. 2020;13(18):1038-42. VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

## 5. Observaciones para evitar errores:

- Cuando el paciente esté tomando esteroides sistémicos puede haber interferencia con el inmunoensayo que detecta los niveles de testosterona total y dar falsas lecturas elevadas. Cuando se sospeche este fenómeno se debe solicitar espectrometría de masa acoplada a cromatografía líquida en tándem para una medición más precisa.
- Evitar solicitar testosterona libre, pues el método de referencia es la diálisis por equilibrio (dispendiosa y poco utilizada); son frecuentes métodos análogos con resultados variables por lo que no se recomienda su uso. Existen métodos que miden testosterona “biodisponible” que es el resultado de la suma de la concentración libre más la unida a la albúmina.

## Eje Tirotrópico

### 1. ¿Cuándo solicitar un examen de este eje?

Se debe solicitar cuando se sospeche tirotoxicosis o hipotiroidismo. Usualmente los síntomas de hipotiroidismo son más sutiles: Piel seca, calambres, intolerancia al frío, fatiga y constipación. En casos más sintomáticos puede haber apnea del sueño y túnel del carpo. En los casos más

graves se puede presentar como coma mixedematoso. La tirotoxicosis: ansiedad, sudoración, piel caliente, temblor, taquicardia (fibrilación atrial en ancianos) o pérdida de peso.

Dado ese cuadro clínico tan inespecífico, la asociación americana de endocrinólogos clínicos (AACE) recomienda solicitar TSH en los siguientes escenarios:

- Diabetes mellitus tipo 1, insuficiencia suprarrenal, vitiligo.
- Anemia perniciosa.
- Familiar de primer grado con enfermedad autoinmune que involucre la tiroides.
- Historia de radiación de cuello o haber recibido yodo radiactivo por cualquier razón.
- Historia de cirugía de tiroides.
- Examen de tiroides anormal, nódulo o bocio.
- Enfermedad mental.
- Pacientes que consumen amiodarona o litio.
- Dismenorrea, infertilidad, menstruación irregular.
- Falla cardíaca e hipertensión.

### 2. ¿Qué paraclínicos solicitar para el diagnóstico?

El examen de elección tanto en la tirotoxicosis (sea por hipertiroidismo o no) y en el hipotiroidismo, es la TSH, cuya prueba estandarizada en la actualidad es por inmunoensayo. Se debe solicitar T4 libre por inmunoensayo igualmente (validado ampliamente y es menos dispendioso que la diálisis por equilibrio). Los niveles de TSH pueden ser suficientemente sensibles para descartar la enfermedad, pero la especificidad aumenta cuando se solicitan ambos, y clasifica si se trata de enfermedad subclínica o manifiesta.

Las pruebas para la evaluación de T3 son menos estandarizadas y en la mayoría de los escenarios clínicos no ofrecen cambios en el diagnóstico final ni la terapia por lo que no se recomienda medirlos de rutina.

### 3. ¿Cómo se interpretan?

- Si la TSH >10 mUI/l se diagnostica hipotiroidismo manifiesto, usualmente se correlaciona con T4 libre baja.
- En caso de que esté por encima del límite superior normal del laboratorio, pero menor a 10 mUI/l, se trata de hipotiroidismo subclínico y usualmente se correlaciona con niveles de T4L dentro del rango de normalidad.

- En caso de encontrar una TSH elevada, con T4L elevada, se debe sospechar hipertiroidismo central o resistencia a la hormona tiroidea.
- Ante una TSH normal o baja, en un paciente con T4L baja, se sospecha hipotiroidismo central.
- Ante una TSH suprimida  $<0,01$  mUI/l y una T4L aumentada, se trata de tirotoxicosis manifiesta y se debe solicitar gammagrafía de tiroides.

#### 4. Principales errores en la interpretación:

- Comparar muestras de TSH y T4L tomadas días distintos.
- La interferencia de la biotina: múltiples inmunoensayos para la medición de niveles de TSH utilizan el método no competitivo con anticuerpos marcados con biotina-estreptavidina; estos métodos no competitivos tipo “sandwich” sufren interferencia en pacientes que consumen biotina, debido a que la estreptavidina se une ávidamente a la biotina libre en altas concentraciones, satura los residuos de estreptavidina, y ocupa el sitio que iba a recibir al “sandwich” con la TSH de la muestra; al realizar el lavado y la posterior evaluación de la emisión de señal por medio espectrofotometría, la inadecuada fijación de la TSH va a dar resultados falsamente negativos, debido a que los métodos competitivos son directamente proporcionales a la señal emitida por los fotones de los anticuerpos marcados que se fijan en el pozo de la prueba.
- Los resultados de T4L y de anticuerpos estimulantes del receptor de TSH (TRABs) son inversamente proporcionales a la cantidad de residuos de estreptavidina libres al momento de procesar el inmunoensayo de tipo competitivo, que al tener la interacción por consumo de biotina van a estar todos los residuos ocupados, lo que crea una falsa lectura elevada de T4L o de TRABs. Por ende, en pacientes con perfil de tirotoxicosis o inclusive de un posible caso de enfermedad de Graves (TSH suprimida, T4L elevadas y TRABs positivos) si no hay correlación con los hallazgos clínicos siempre debe descartarse la posibilidad de una interferencia por consumo voluntario o involuntario de biotina.
- La presencia de anticuerpos heterófilos, usualmente anticuerpos humanos anti murinos (HAMA por sus siglas en inglés), interfieren con el inmunoensayo no competitivo al formar un puente entre los anticuerpos de captura y

de señal, y generar una falsa señal que provoca un valor inapropiadamente alto del analito. Esta elevación de TSH errónea puede llevar a realizar ajustes en la terapia en casos de hipotiroidismo; debe sospecharse en casos de hipotiroidismo primario con adecuada técnica y adherencia a la levotiroxina y que los resultados de TSH estén persistentemente elevados sin correlación con la condición clínica del paciente.

#### 5. Observaciones para evitar errores:

- La TSH puede variar hasta un 40 % en un mismo individuo durante tomas seriadas a la misma hora del día, y dentro del mismo día puede haber una variación circadiana del 50 %. Por eso, se debe tomar la muestra de TSH y T4 libre en la misma punción. Algunos laboratorios tienen protocolos que en caso de resultado alterado de TSH se procesa automáticamente la T4 libre.
- Se debe monitorear la respuesta a la terapia con levotiroxina con TSH sola.
- Solo se debe solicitar TSH en el paciente hospitalizado si la sospecha clínica hace pensar que una enfermedad tiroidea es la causa de la hospitalización; puede estar suprimida  $<0,01$  mUI/l en paciente crítico o elevarse hasta 20 mUI/l posterior a la hospitalización en la fase de recuperación.
- Los pacientes con adenoma hipofisario e hipotiroidismo central pueden tener niveles levemente elevados (6-7 mUI/l) de TSH debido a secreción de hormona biológicamente inactiva que de igual forma la prueba detecta.
- Los veterinarios, personas en contacto con roedores (murinos) tienen riesgo de presentar HAMA, los cuales pueden causar niveles falsamente elevados de TSH, lo mismo se debe sospechar en pacientes que no mejoran a pesar de titulación de la terapia; se debe solicitar una prueba con un nuevo proveedor.
- En los pacientes que toman biotina se debe suspender antes, al tener en cuenta que la vida media de la biotina es 16 horas; ya existen inmunoensayos que no se afectan con biotina.

## Errores frecuentes en la evaluación de pruebas endocrinológicas misceláneas

### Sistema renina-angiotensina-aldosterona:

En paciente con hipertensión arterial (HTA), la principal causa de hipertensión de origen endocrino es el hiperaldosteronismo primario. Esta enfermedad fue inicialmente descrita por *J. Conn* et al en 1956 y se creía que era menos del 1 % de las causas de HTA.

Los pacientes con hiperaldosteronismo primario se caracterizan por tener una producción de aldosterona inapropiadamente alta para el sodio [Na<sup>+</sup>]. Esta producción de aldosterona es autónoma (independiente de los niveles de renina) y no se suprime con la carga de sodio.

El exceso de aldosterona va a generar un aumento del volumen intravascular y promueve una supresión de la actividad de renina plasmática que se va a asociar a hipokalemia. Un error frecuente es solicitar niveles de aldosterona y de renina en pacientes con alteración de los niveles de potasio; en hipopotasemia, la liberación de aldosterona puede ser inhibida y dar falsos valores bajos; por el contrario, si llegase a presentarse hiperpotasemia, induciría falsos valores elevados de aldosterona.

Otro error frecuente es evaluar estas dos hormonas bajo el efecto de múltiples medicamentos antihipertensivos. Los antihipertensivos, en lo posible diferentes a los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (ARM), deben suspenderse al menos 2 semanas antes de la evaluación. La espironolactona y la eplerenona deben siempre suspenderse al menos 6 semanas antes. En pacientes que sea difícil el control de la presión es posible utilizar antihipertensivos tipo alfa bloqueadores (Ej. prazosina) o bloqueantes de calcio no dihidropiridínicos de acción prolongada (Ej. verapamilo retard); si a pesar del cambio a estos antihipertensivos no es posible suspender los otros antihipertensivos, se debe evitar tomar las muestras en uso de diuréticos, y obligatoriamente no se debe realizar la evaluación sin al menos una suspensión previa de 6 semanas del ARM.

En caso de estar recibiendo estrógenos o anticonceptivos conjugados se deben suspender también y realizar la evaluación a las 6 semanas, debido a la elevación de niveles de renina con estos medicamentos.

### Medición de catecolaminas y sus metabolitos:

La médula adrenal y los paraganglios simpáticos tienen células cromafines de estirpe neuroendocrino capaces de sintetizar catecolaminas adrenalina (AD), noradrenalina (NA) y también dopamina, esta última generalmente se sintetiza en menor cantidad que las dos anteriores y los paraganglios simpáticos sintetizan principalmente N. Las catecolaminas son parcial o totalmente convertidas en metabolitos inactivos, metanefrina y normetanefrina, por la catecol-O-metiltransferasa. La liberación de catecolaminas al plasma puede ser paroxística o mínima lo que dificulta la detección de niveles elevados en casos donde se sospecha la posibilidad de feocromocitoma/paraganglioma, mientras que la vida media de las metanefrinas fraccionadas es más sostenida en el tiempo, ya que el metabolismo intratumoral de las catecolaminas se lleva a cabo independientemente de la liberación de estas y, por tanto, su liberación al plasma tiene lugar casi siempre de una forma continuada.

Un error común es solicitar los niveles de catecolaminas en plasmas ambulatorias en pacientes por fuera de una crisis paroxística algo que disminuye la sensibilidad de esta prueba que ya es de aproximadamente 85 %. Las metanefrinas libres en plasma tienen el mejor rendimiento diagnóstico (sensibilidad: 96-100 % y especificidad: 89-98 %), sin embargo la disponibilidad de las mismas y el tiempo para obtener el resultado en nuestro medio no es tan sencillo, por lo que se recomienda en pacientes con buena función renal solicitar metanefrinas fraccionadas en orina de 24 horas, este estudio tiene una mejor disponibilidad y oportunidad en los resultados, además tiene una sensibilidad de 86-97 % y especificidad de 86-95 %. Teniendo en cuenta los perfiles de rendimientos diagnóstico mencionados, se recomienda utilizar las pruebas basadas en metanefrinas por encima de las catecolaminas en orina de 24 horas y al ácido vanilmandélico urinario, para evitar resultados falsos negativos y además racionalizar la solicitud de estas pruebas, en aras de utilizar de forma idónea los recursos del sistema de salud.

### Evaluación del metabolismo mineral óseo:

#### Hipocalcemia en el cuidado crítico:

Los pacientes en condiciones de cuidado crítico tienen una alta prevalencia de hipocalcemia. Esto se debe a la inclusión de los niveles de calcio iónico dentro de la evaluación de gases arteriales o al evaluar ionogramas que incluyen la evaluación

del calcio sérico. Sin embargo, muchos de estos casos de hipocalcemia serán asintomáticos y sin importancia clínica. Se considera que únicamente en casos que se sospeche que la hipocalcemia está acompañada de síntomas o en casos de niveles de calcio ionizado inferior a 0,9 mmol/L se amerita realizar intervenciones adicionales.

### Niveles de paratohormona:

La parathormona o paratohormona, también denominada hormona paratiroidea, PTH o paratirina, es una hormona peptídica secretada por la glándula paratiroidea que interviene en la regulación del metabolismo del calcio y del fósforo. Contiene 84 aminoácidos en su cadena; sus niveles son evaluados por inmunoensayos de primera, segunda y tercera generación que identifican distintos epítopes específicos en distintas posiciones de la cadena de aminoácidos. En Colombia es un error frecuente solicitar niveles de PTH sin especificar la prueba que debemos solicitar, que debe ser la prueba de PTH de segunda generación o niveles de PTH de molécula intacta o PTHi.

Los valores de PTHi deben ser validados por cada laboratorio de referencia, sin embargo, un error frecuente es asumir que los valores de PTHi son similares en pacientes con buena función renal y en aquellos con alteración de la tasa de filtración glomerular, en donde pueden presentarse valores de PTHi entre 3 a 10 veces el valor de referencia, lo que dificulta la interpretación en estos escenarios; por consiguiente, los distintos grupos tanto de endocrinólogos y nefrólogos recomiendan tener en cuenta valores de PTHi al menos superiores a 300 pg/mL.

Un error frecuente al evaluar los niveles de PTHi es en el contexto de hiperparatiroidismo secundarios a déficit de vitamina D 25-OH. Siempre que se tengan unos niveles de PTHi elevados debe evaluarse concomitantemente con valores de calcio, y en caso de estar normales o bajos, descartar la posibilidad de un valor disminuido de vitamina D 25-OH.

### Hemoglobina glicada (HbA1c):

La hemoglobina glicada constituye un indicador en la evaluación de los pacientes diabéticos, la cual resulta del producto de la glicación no enzimática de la hemoglobina A1. Un error frecuente corresponde a la solicitud de hemoglobina glicosilada en lugar de glicada, este último el término más congruente con la reacción bioquímica que da origen a la misma; no obstante, algunos autores consideran

que la denominación glicada o glicosilada pueden utilizarse indistintamente, sin embargo, se invita a utilizar el término hemoglobina glicada.

La HbA1c es un test preciso y específico que se correlaciona con el comportamiento promedio de los niveles de glucosa en los últimos 60 a 90 días; no obstante, este paraclínico no tiene en cuenta la variabilidad glucémica del paciente, con la posibilidad de tener resultados “normales” en el contexto una elevada variabilidad glucémica; y por ende, esta HbA1c en rango “normal” se obtiene a expensas de múltiples valores registrados entre hiperglicemia e hipoglucemias. En diabéticos tipo 1 o tipo 2 con esquema basal bolos existe la posibilidad de erróneamente interpretar un buen control metabólico si únicamente se tiene en cuenta los valores de HbA1c de forma aislada.

Al momento de interpretar la HbA1c se debe tener en cuenta condiciones que pueden dar resultados falsamente bajos: hemoglobinopatías (Hb S, Hb D, metahemoglobinemia), hemólisis, leucemia linfocítica crónica, nitratos, medicamentos (dapsona, azul de metileno, derivados del benceno, exceso de vitamina C), esferocitosis hereditaria, hemodiálisis, flebotomías y post transfusión sanguínea. Dentro de las condiciones que se asocian a niveles falsamente elevados encontramos hemoglobinopatías tipo HB fetal, HB D, carbaminohemoglobina, anemia por déficit de hierro, déficit de vitamina B9 o B12. Si una de estas condiciones está presente en un paciente con diabetes debe tenerse en cuenta para evitar interpretaciones erróneas de los niveles de HbA1c

### Evaluación de niveles de insulina y de leptina sérica:

Dentro de la valoración del paciente con obesidad, un error frecuente que se evidencia es la evaluación del nivel de insulinoresistencia a través de un modelo homeostático ("HOMA-IR") y la medición de insulina basal. Sin embargo, estas dos evaluaciones no permiten tomar conductas con un paciente con obesidad. El valor de HOMA-IR en nuestra población no se encuentra estandarizado y es posible que un paciente con francos signos de acantosis, glucosa o HbA1C en rango de prediabetes o de diabetes tenga ya manifiestos los signos de insulinoresistencia. Por ende, esta solicitud inapropiada de estudios no aporta información que ayude a la toma de conductas clínicas y debe evitarse para optimizar los recursos.



Los niveles de leptina sérica son también solicitados para evaluar a pacientes con obesidad/sobrepeso. Sin embargo, al igual que con la insulinoresistencia, los pacientes con obesidad van a presentar una resistencia a la leptina. Por lo que es inadecuado solicitar un estudio como la leptina sérica debido a que si se identifica un resultado alterado no aportará información adicional que modifique intervención alguna para el tratamiento del exceso de peso del paciente. Se recomienda por ende no solicitar niveles de insulina ni de leptina en pacientes con obesidad.

Inclusive en paciente con síndrome de Prader-Willi, que se caracterizan por historia de hipotonía con alteración en la succión, retraso global del desarrollo y alimentación excesiva (hiperfagia: obsesión por la comida), con obesidad si la ingesta de alimentos no está controlada, se ha demostrado alteraciones en los receptores de leptina a nivel hipotalámico y en el control de la saciedad de estos pacientes. No obstante, múltiples autores han demostrado que los niveles periféricos de leptina y de otras adipocinas no muestran diferencias estadísticamente significativas en comparación a los niveles de otras causas de obesidad y su medición no aporta información adicional, por lo que la sospecha clínica y la evaluación con estudios genéticos es la que permitirán un adecuado diagnóstico de estos casos, pudiendo prescindir de la solicitud innecesaria de niveles de leptina.

### **Medición de niveles de colesterol LDL (cLDL) en hipertrigliceridemia:**

En pacientes con niveles altos de triglicéridos pueden producirse errores en el cálculo estimado del cLDL. En este escenario resulta útil conocer que en casos con triglicéridos mayores de 400 mg/dL, los niveles séricos de cLDL deben determinarse con un método con medición directa, en lugar de utilizar un cálculo estimado mediante la fórmula de Friedewald:  $cLDL = \text{Colesterol Total} - (cHDL + \text{Triglicéridos}/5)$  que tiene imprecisiones en la estimación de cLDL con triglicéridos por encima del valor previamente mencionado.

### **Niveles de cromogranina A (CgA)**

La cromogranina A (CgA) es una proteína que forma parte de la familia de las graninas que incluye hasta 7 moléculas distintas y que se almacena en los gránulos cromafines. Las graninas se hallan ampliamente distribuidas en las células neuroendocrinas y endocrinas, y en algunas neuronas

del sistema nervioso. La CgA tiene funciones autocrinas, paracrinas y endocrinas y se considera crucial en la formación y almacenamiento del gránulo secretor, así como en la secreción de aminas de dichos gránulos. La proteólisis de la CgA da lugar a diferentes péptidos biológicamente activos especialmente pancreastatina, vasostatina, catestatina y parastatina. La determinación en sangre de CgA constituye el marcador universal de los tumores neuroendocrinos (TNE). Las mayores elevaciones aparecen en los tumores carcinoides metastásicos. La cuantificación de la CgA es útil tanto en el diagnóstico como en la monitorización de la respuesta al tratamiento y en la recurrencia o persistencia de la enfermedad. La determinación de CgA se ha demostrado también útil en otros tumores no neuroendocrinos especialmente de próstata, cáncer de colon y pulmonar de célula pequeña. En la actualidad, si bien se dispone de diferentes métodos de determinación de la CgA, existen considerables dificultades metodológicas en su cuantificación, un estudio que comparó 3 métodos demostró que para ensayo inmunoradiométrico (IRMA) la sensibilidad fue del 67 % y la especificidad del 96 %, para ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) la sensibilidad fue del 85 % y la especificidad del 85 %, y para el radioinmunoensayo (RIA) la sensibilidad fue del 93 % y la especificidad del 85 %, lo que sugiere que el mejor compromiso entre sensibilidad y especificidad es el uso de RIA, sin embargo este método no está estandarizado ni disponible en todos los centros, siendo la técnica por ELISA más económica y accesible. La dificultad más importante con la determinación de la CgA es su falta de especificidad cómo se observa en la **tabla 2**.



Factor	Causas de falsos positivos de CgA
Enfermedad cardiovascular	Causas de falsos positivos de CgA.
Enfermedad renal	Función renal alterada / insuficiencia renal.
Enfermedad del tracto gastrointestinal	Gastritis atrófica crónica, enfermedades inflamatorias del intestino, síndrome del intestino irritable, pancreatitis, hepatitis crónica, cirrosis hepática.
Neoplasias no neuroendocrinas	Cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, carcinoma hepatocelular, neoplasias hematológicas.
Enfermedades inflamatorias	Artritis reumatoide sistémica, lupus eritematoso sistémico, EPOC
Enfermedades endocrinológicas	Feocromocitoma, hiperparatiroidismo, hipertiroidismo, cáncer de tiroides medular, tumores hipofisarios (excepto prolactinomas), hipercortisolemia.
Medicamentos	Inhibidores de la bomba de protones (IBP), antagonistas del receptor de histamina tipo 2 (H2RA).
Otros	Ingesta de alimentos o ejercicio extenuante antes de la prueba.

**Tabla 2.** Factores que modifican las concentraciones de cromogranina A (CgA).

**Nota:** Tomado de Gut P, Czarnywojtek A, Fischbach J, et al. Chromogranin A – unspecific neuroendocrine marker. Clinical utility and potential diagnostic pitfalls. Arch Med Sci. 2016 Feb 1; 12(1): 1–9.

Dentro de las múltiples causas que dan niveles elevados de CgA tenemos los casos de gastritis atrófica o durante el tratamiento con IBP y otros medicamentos supresores de ácido. La falta de ácidos gástricos genera hipergastrinemia debido a la ausencia de retroalimentación negativa para la gastrina, que a su vez estimula el crecimiento de células enterocromafines para secretar CgA. La terapia con IBP puede aumentar la concentración de CgA sólo 5 días después de la primera ingesta y conduce a CgA 5-10 veces más alta que el rango de referencia superior, resultados que se observan a menudo en pacientes con TNE en estadio temprano. Para evitar cualquier impacto en el valor de CgA por los IBP, se debe suspender un medicamento al menos 7 días antes de la prueba. También debe recordarse que cuanto más dura la terapia con IBP, mayor es el tiempo necesario para la normalización de la concentración de CgA. Los H2RA también pueden tener un efecto sobre el aumento del marcador. Se sugiere suspender estos medicamentos durante al menos 24h antes del examen programado de CgA. Se recomienda antes de evaluar la cromogranina estar seguros de la adecuada función renal o al menos tener compromisos leves

a moderados, su utilidad como marcador de NET en el caso de enfermedad renal en etapa predialítica o dialítica es imposible debido a su excreción renal.

## Conclusión

Las pruebas del laboratorio en endocrinología son de vital importancia, sin embargo, su adecuada interpretación y el conocimiento de condiciones preanalíticas, analíticas y/o postanalíticas que puedan interferir en el resultado final evitan inadecuadas interpretaciones que puedan llevar a resultados no deseados con los pacientes; esta revisión va dirigida a los médicos en formación, médicos generales y aquellos que no están familiarizados con estos errores comunes, para que puedan actuar de forma correspondiente con la información brindada.

## Bibliografía

1. Haddad R, Giacherio R, Barkan A. Interpretation of common endocrine laboratory tests: technical pitfalls, their mechanisms and practical considerations. Haddad et al. *Clinical Diabetes and Endocrinology* (2019) 5:12
2. Hayashida SAY, Marcondes JAM, Soares JM, et al. Evaluation of macroprolactinemia in 259 women under investigation for polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;80(4):616-618. doi:10.1111/cen.12266
3. Escobar-Morreale HF. Macroprolactinemia in women presenting with hyperandrogenic symptoms: Implications for the management of polycystic ovary syndrome. *FertilSteril*. 2004;82(6):1697-1699. doi:10.1016/j.fertnstert.2004.06.045 [PubMed] [Google Scholar]
4. Delcour C, Robin G, Young J, Dewailly D. PCOS and hyperprolactinemia: what do we know in 2019? *Clin Med Insights Reprod Health*. 2019;13:1179558119871921–1179558119871921. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
5. Loriaux, D. L. (2017). Diagnosis and Differential Diagnosis of Cushing's Syndrome. *New England Journal of Medicine*, 376(15), 1451–1459. doi:10.1056/nejmra1505550).
6. Fleseriu, M., Biller, B.M.K., Freda, P.U. et al. A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines. *Pituitary* 24, 1–13 (2021). <https://doi.org/10.1007/s11102-020-01091-7>
7. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care*. 2020;43(suppl 1):S1-S212.
8. Handelsman y. Et al. Consensus statement by the american association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology on the management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease algorithm – 2020 executive summary. *Endocr pract*. 2020;26(no. 10): 1196-1224.
9. Gut P, Czarnywojtek A, Fischbach J, et al. Chromogranin A – unspecific neuroendocrine marker. Clinical utility and potential diagnostic pitfalls. *Arch Med Sci*. 2016 Feb 1; 12(1): 1–9.
10. Crinò A, Fintini D, Bocchini S, Grugni G. Obesity management in Prader–Willi syndrome: current perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2018;11:579-593.

# Capítulo 26

---

**Juliana Murillo**

Residente de Medicina Interna,  
Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

**Sebastián Gómez**

Médico internista,  
Universidad de Antioquia



## Introducción

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica asociada con el metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas, en relación con una deficiencia o resistencia a la insulina en el caso de la diabetes 1 y 2 respectivamente. Los objetivos generales del tratamiento consisten en obtener control glucémico, evitar las complicaciones agudas, prevenir o retrasar la aparición de las complicaciones crónicas y mejorar la calidad de vida. Su manejo incluye el control de condiciones asociadas como obesidad, hipertensión, dislipidemia y enfermedad cardiovascular.

La incidencia de la enfermedad y sus complicaciones vienen en ascenso, al tiempo que la complejidad en la optimización en el control glucémico se ha convertido en un reto debido al aumento en los tratamientos disponibles, lo que requiere un análisis más detallado al momento de la toma de decisiones con respecto a los medicamentos a utilizar en cada paciente y podría contribuir a la inercia terapéutica.

Anteriormente las guías de manejo de diabetes estaban enfocadas en la meta de hemoglobina glicada HbA1C como valor subrogado del riesgo de complicaciones, sin embargo, algunos ensayos clínicos recientes han mejorado significativamente el conocimiento sobre el impacto de los medicamentos para diabetes en los resultados orientados a los pacientes.

Después del estudio Avandia, donde la rosiglitazona (tiazolidinediona) se asoció con un aumento en el riesgo de infarto de miocardio, la FDA (*Food and Drug Administration* de E.U.) generó un requerimiento para que los estudios de medicamentos hipoglucemiantes hicieran seguimiento del daño cardiovascular a largo plazo. De esta forma, los ensayos clínicos de nuevas moléculas, particularmente análogos de GLP-1 (GLP-1a) e inhibidores de SGLT-2 (SGLT-2i), lograron demostrar no solamente seguridad, sino también beneficio en cuanto a los desenlaces cardiovasculares y renales, para ampliar el panorama y hacer necesario un abordaje holístico e integral al momento de definir una opción terapéutica específica y definir un plan de tratamiento que cumpla con las necesidades y objetivos de cada paciente.

El reporte de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y la Asociación Europea para el Estudio de Diabetes (EASD) propone en sus últimas actualizaciones tener un

acercamiento a la terapia con base en el paciente. Esto incluye considerar varios factores al momento de elegir un medicamento como eficacia, comorbilidades (enfermedad cardiovascular establecida, alto riesgo de enfermedad cardiovascular, enfermedad renal crónica, falla cardíaca) riesgo de hipoglucemia, efecto del medicamento en el peso, efectos adversos, costo y preferencias del paciente.

De esta forma, se hará una revisión de las generalidades de los grupos de medicamentos disponibles para el tratamiento de la diabetes mellitus 2 y se describirán los escenarios clínicos donde algunos medicamentos han mostrado beneficio en su uso de forma temprana. Queda fuera del abordaje del texto las metas del tratamiento, la terapia con insulina y las estrategias de insulinización.

## Farmacoterapia

### Sulfonilureas

Se unen a los canales de ATP sensibles al potasio (KATP) en la célula beta pancreática; este canal acopla la excitabilidad de la membrana con la secreción de insulina estimulada por la glucosa; consta de 2 subunidades, la subunidad reguladora que contiene el receptor 1 regulador de insulina SUR-1 y la subunidad del canal de potasio en el canal rectificador de potasio (Kir6.2). Estos medicamentos se unen al SUR-1 y llevan al cierre del canal KATP, lo que genera despolarización de la célula beta que permite la entrada de calcio, lo que a su vez promueve la secreción de insulina.

Las sulfonilureas más usadas son las de segunda generación como la glibenclamida, glipizida, glicazida y glimepiride. Se metabolizan en el hígado a través de la CYP450 2C9 y se excretan a nivel renal. Son efectivas en reducir la glucosa de 20 - 40 mg/dL y la HbA1C entre 1 y 2 %.

El efecto adverso más común es la hipoglucemia que se presenta hasta en el 17 % de los casos, es más común en los medicamentos de acción prolongada como la glibenclamida, especialmente ancianos, paciente con enfermedad renal crónica, hábitos irregulares de alimentación y consumo de alcohol. Los demás efectos adversos son raros e incluyen ictericia colestásica, rash cutáneo y toxicidad hematológica (anemia hemofílica, trombocitopenia, agranulocitosis).

## **Metformina**

Medicamento derivado de la Galena officinalis (Lila francesa), usado como agente de primera línea hace 60 años. Su mecanismo de acción se da a través de la activación de la AMP proteína quinasa (AMPK), sensor de nutrientes que se activa en estados de balance de baja energía, promueve la fosforilación oxidativa mitocondrial y aumenta los niveles AMP celular, con la subsecuente inhibición de la gluconeogénesis. También disminuye la absorción intestinal de glucosa, aumenta la captación de glucosa por los tejidos periféricos, disminuye los niveles de insulina plasmática en ayunas y aumenta la sensibilidad a la insulina. Otras hipótesis plantean que reduce la reabsorción de ácidos biliares, aumenta la secreción de GLP1 y modula la composición de la microbiota.

Es una opción costo efectiva para el tratamiento, disminuye la HbA1C entre 1 y 1,5 %, tiene bajo riesgo de hipoglucemia y en algunos estudios se ha asociado con disminución en eventos cardiovasculares y muerte. La dosis inicial es de 500 mg y se debe aumentar hasta una dosis efectiva de 2 gr/día.

Se recomienda hacer un incremento gradual debido a los efectos adversos gastrointestinales (náusea, vómito, anorexia, diarrea, sabor metálico) que tienen una incidencia entre 20 y 30 %. Su efecto adverso más temido es la acidosis láctica, pero es una condición poco habitual, tiene una tasa de incidencia de 1 en 30.000 y ocurre usualmente en individuos con factores de riesgo para esta condición. Está contraindicada en enfermedad renal crónica con tasa de filtración glomerular (TFG) <30 mL/min y se debe usar con precaución en TFG <45 mL/min, con una dosis máxima de 1.000 mg/día, insuficiencia hepática, cualquier forma de acidosis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica con hipoxemia grave y abuso de alcohol. Se debe tener precaución y suspender entre 24 a 48 horas antes de la administración de medio de contraste y anestesia general. La deficiencia de vitamina B12 por disminución en su absorción se presenta entre el 10 – 30 % de los casos, por lo que es importante hacer monitorización de esta condición.

## **Análogos de incretinas**

El efecto incretina se conoce como el efecto más significativo en la liberación de insulina con la administración oral de glucosa comparado con la administración intravenosa. Esto se debe a la secreción de hormonas del tracto gastrointestinal

como el péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) producido por las células L, y el polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP) producido por las células K; su mecanismo de acción incluye la estimulación de liberación de insulina dependiente de glucosa desde los islotes pancreáticos, el retardo del vaciamiento gástrico, la inhibición de la secreción posprandial de glucagón y el aumento en la sensación de saciedad. Las incretinas son metabolizadas por la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) lo que lleva a que la vida media del GLP-1 sea de 1 a 2 minutos. Con base en este mecanismo fisiopatológico se crearon 2 grupos de medicamentos encargados de inhibir la acción de la DPP-4 y de potenciar el efecto del GLP-1.

## **Inhibidores de DPP-4**

Inhiben la actividad catalítica de la DPP-4 con lo que previenen la degradación del GLP-1. Este grupo de medicamentos mostró efectividad en reducción de la HbA1C, y todos tienen el mismo mecanismo de acción, pero diferencias en la farmacología y perfil terapéutico. Como son moléculas pequeñas se pueden combinar en una sola tableta con otros medicamentos y tienen un buen perfil de seguridad.

La eficacia de todos los medicamentos de este grupo para reducir la HbA1C es similar, 0,8 % aproximadamente, tienen alta disponibilidad oral y son bien tolerados, no requieren titulación de dosis y se pueden administrar solo una vez al día, tienen pocas interacciones medicamentosas y como su efecto es indirecto y dependiente de los niveles de glucosa el riesgo de hipoglucemia es bajo; por estas razones tienen un beneficio especial en pacientes ancianos, frágiles, polimedicados, con comorbilidades y enfermedad renal. No aumentan el riesgo de eventos adversos cardiovasculares, pero tampoco lo disminuyen.

Su efecto adverso más importante es el aumento en el riesgo de pancreatitis aguda, la evidencia es poca, pero pareciera haber una tendencia a tener un mayor número de episodios en quienes reciben estos medicamentos. Otros efectos adversos muy poco frecuentes que se han descrito son artralgias y penfigoide ampolloso. Con la Saxagliptina se ha encontrado aumento del riesgo de hospitalización por falla cardíaca, la causa no está identificada, pero se cree que es un efecto específico de este medicamento o su metabolito, por lo que las guías recomiendan evitar su uso en pacientes con falla cardíaca.

Algunos de los medicamentos que hacen parte de este grupo son:

**Sitagliptina:** Tiene una vida media de 12 horas y eliminación renal mayor al 80 %, se elimina sin cambios. Se puede usar como monoterapia o en combinación, aunque no es considerado medicamento de primera línea. La dosis usual es de 100 mg al día, con una reducción a 50 mg al día con TFG entre 30 y 45 mL/min y a 25 mg con TFG <30 mL/min. La reducción de la HbA1C es de 0,6 %.

**Vildagliptina:** Sufre hidrólisis independiente del citocromo y genera una molécula inactiva que representa el 57 % de la dosis administrada. Tiene una vida media corta por lo que debe ser administrada 2 veces al día, la mayor parte de su eliminación es su propio metabolismo, sin embargo, su metabolito inactivo también se elimina vía renal. La dosis usual es de 50 mg cada 12 horas que se reduce a 50 mg al día en pacientes con enfermedad renal moderada a grave.

**Saxagliptina:** Tiene un metabolismo dependiente del CYP450 3A4 y 3A5 que genera un metabolito activo, la eliminación se da en su mayoría por el metabolismo hepático y una pequeña parte a través del riñón. La dosis usual es de 5 mg al día y 2,5 al día en quienes tienen TFG  $\leq$ 45 mL/min.

**Alogliptina:** No se metaboliza, tiene una vida media de 20 horas. Se elimina vía renal sin cambios. La dosis usual es de 25 mg al día, se reduce la dosis a 12 mg al día con TFG entre 30 - 60 mL/min y a 6,25 mg al día con TFG <30 mL/min.

**Linagliptina:** No se metaboliza, tiene una vida media de 12 horas, la vía renal es una vía menor de eliminación, la mayoría se excreta en la bilis y se elimina en la materia fecal, por lo que es el único de estos medicamentos que no requiere ajuste con la TFG. Su dosis óptima es 5 mg al día.

## Análogos del receptor de GLP-1

Actúan estimulando la secreción de insulina dependiente de glucosa, inhiben la secreción de glucagón, retrasan el vaciamiento gástrico y disminuyen el apetito. Tiene una vida media más larga que el GLP-1 nativo. Hay disponibles 6 medicamentos, 2 de aplicación diaria: Liraglutide y Exenatide; y 4 de aplicación semanal: Albiglutide, Dulaglutide, Semaglutide y Exenatide de acción prolongada.

Tienen varios beneficios, entre ellos el control de peso, el bajo riesgo de hipoglucemias y el impacto sobre la enfermedad cardiovascular asociado con disminución en el riesgo de eventos cardiovasculares mayores (MACE) 12 %, muerte cardiovascular 12 %, mortalidad por todas las causas 12 %, accidente cerebrovascular 16 %, infarto agudo de miocardio 9 %, hospitalización por falla cardíaca 9 % y eventos renales medidos por mejoría de la albuminuria 17 %; también han demostrado reducción en los lípidos y la presión arterial.

Se considera adicionar estos medicamentos en pacientes con diabetes mellitus 2, enfermedad cardiovascular establecida o alto riesgo de enfermedad cardiovascular. Además, por su efecto en el peso se consideran una buena opción cuando la pérdida de peso es una prioridad. Los datos para el uso en pacientes con enfermedad renal crónica con TFG <15 mL/min son limitados, pero pueden ser usados en enfermedad renal crónica avanzada sin requerir ajuste de dosis.

La administración es vía subcutánea, excepto el Exenatide y el Semaglutide que tiene una forma de presentación oral. Se recomienda almacenar los lapiceros en la nevera, sin congelar. Se deben usar una aguja en una única aplicación.

Los efectos adversos más comunes son los síntomas gastrointestinales como náuseas, vómito y diarrea que ocurren hasta en el 50 % de los pacientes, son más frecuentes con dosis más altas, y también pueden generar reacción en el sitio de inyección. En general, están contraindicados en pacientes con historia de cáncer medular de tiroides y neoplasia endocrina múltiple, aunque estas recomendaciones se basan en observaciones en modelos animales sin conocer la relevancia clínica en humanos. También, se debe tener precaución por su efecto sobre el vaciamiento gástrico en los pacientes con gastroparesia o antecedente de procedimientos quirúrgicos gástricos; en algunos estudios se ha encontrado relación con aumento en el riesgo de pancreatitis, aunque estos datos tampoco son contundentes, se debe vigilar la aparición potencial de esta complicación. Los costos de la terapia son una de sus debilidades, al ser muy elevados.

Los medicamentos pertenecientes a este grupo son:

**Exenatide:** Se aplica 5 - 10 mcg 2 veces al día, o en el caso de la presentación de liberación sostenida 1 vez por semana, reduce la HbA1C 1 % y 4,5 a 9 kg de peso por año.



**Liraglutide:** Se inicia con una dosis de 0,6 mg al día que se titula semanal a 1,2 y 1,8 mg. Genera pérdida de peso entre 0,5 y 2,6 kg. Está aprobado en dosis de 3 mg para tratamiento de obesidad. No requiere ajuste de dosis en enfermedad renal grave.

**Albiglutide:** La dosis usual es 30 mg semanal. Reduce la HbA1c 0,8 %. Se ha reportado fibrilación auricular como efecto secundario y la pérdida de peso es menos evidente que con Exenatide o Liraglutide.

**Dulaglutide:** La dosis inicial es de 0,75 mg semanal y se puede aumentar hasta 1,5 mg semanal. Tiene una reducción de peso de 2 a 3 kg/año.

**Semaglutide:** La dosis inicial es de 0,25 mg semanal, seguida de 0,5 mg semanal y la posibilidad de aumentar a 1 mg semanal. También se aprobó recientemente su administración oral una vez al día con tabletas de 7 y 14 mg.

Algunos de estos medicamentos como el exenatide, el liraglutide, el dulaglutide y el semaglutide ingresaron recientemente al plan de beneficios en salud colombiana.

### Inhibidores del cotransportador sodio glucosa iSGLT-2

Los riñones tienen un papel muy importante en la homeostasis de la glucosa al balancear la cantidad de glucosa que se filtra del plasma. El cotransportador sodio glucosa 2 (SGLT-2) está localizado en el túbulo proximal y es responsable de la reabsorción del 90 % de la glucosa filtrada. En los pacientes con diabetes mellitus 2, los niveles plasmáticos de glucosa excede la capacidad del transporte renal, que para la reabsorción completa requiere niveles de glicemia alrededor de 180 mg/dL, lo que lleva a glucosuria y regulación al alta de los transportadores, lo que genera un aumento en la reabsorción de glucosa e hiperglucemia secundaria. Al inhibir el SGLT-2 se bloquea la reabsorción de glucosa sin aumentar el riesgo de hipoglucemia. También reducen la carga renal de glucosa y aumentan su excreción urinaria. Genera reducción en la HbA1C entre 0,5 y 1 %, en el peso entre 1,5 y 3,5 kg, además en la presión arterial sistólica, alrededor de 6 mmHg.

Estos medicamentos han mostrado beneficio en reducir los MACE en pacientes con historia de enfermedad cardiovascular en aproximadamente 14 % al compararse con placebo,

además se ha encontrado un perfil de beneficio en los pacientes con falla cardíaca por FEVI reducida en relación con disminución en la hospitalización por falla cardíaca y muerte por causa cardiovascular, lo que ha llevado incluso al uso de estos medicamentos en pacientes con falla cardíaca sin diabetes. Uno de sus principales efectos protectores está en relación con la disminución en la progresión de la enfermedad renal crónica medida como progresión de la albuminuria, aumento en la creatinina sérica y progresión a enfermedad renal crónica terminal.

Los efectos adversos hasta ahora identificados son: infecciones urinarias debido al aumento de la glucosuria, con una frecuencia de sepsis e infección grave muy rara y no mayor al de los grupos de medicamentos. Infecciones micóticas en genitales que usualmente son leves a moderadas, más comunes en mujeres y con buena respuesta con el tratamiento estándar, en general no requieren suspender los medicamentos. Depleción de volumen, con una presentación de 1,1 %, con mayor riesgo en las primeras semanas de tratamiento, en pacientes mayores de 65 años, usuarios de diuréticos de ASA. Riesgo de cetoacidosis euglucémica con una frecuencia de presentación baja. Aumento en el riesgo de fracturas óseas que solo ha sido encontrado en los resultados de uno de los estudios y no ha sido consistente en los estudios posteriores. Aumento en el riesgo de amputaciones con Canagliflozina, no demostrado con las demás moléculas ni en estudios posteriores de Canagliflozina, parece que tienen mayor riesgo las personas con antecedentes de amputación, enfermedad arterial periférica y neuropatía. Por último, se ha emitido una circular de alerta por parte de la FDA en relación con el aumento del riesgo de gangrena de Fournier debido a un aumento considerable en los reportes de esta patología a partir del 2013 en pacientes tratados con SGLT-2i, por lo que se debe estar atento a dicha complicación.

Los medicamentos que hacen parte de este grupo son:

**Canagliflozina:** La dosis usual es de 100 mg y se puede titular hasta 300 mg. Está contraindicada en TFG <45 mL/min.

**Dapagliflozina:** La dosis usual es de 10 mg.

**Empagliflozina:** La dosis usual es entre 10 y 25 mg.

## Otros medicamentos

Han sido descritos en el tratamiento de diabetes mellitus 2, sin embargo, actualmente no hacen parte del manejo integral de la enfermedad. Las tiazolidinedionas siguen haciendo parte de las recomendaciones de las guías, sin embargo, no hay disponibilidad de estos medicamentos en Colombia.

**Análogos de meglitinidas:** Tienen el mismo mecanismo de acción de las sulfonilureas, pero tienen vida media más corta, menos potencia y menos posibilidad de hipoglucemia. Dentro de estos medicamentos están Repaglinida, Mitiglinida y Nateglinida.

**Tiazolidinedionas:** Son sensibilizantes a la insulina, actúan a través de la activación del receptor de proliferación del peroxisoma activado (PPAR) que lleva a un aumento en la expresión de GLUT 1 y 4, con lo que se reduce los niveles de ácidos grasos libres y la excreción hepática de glucosa. Hacen parte de este grupo la rosiglitazona y la pioglitazona.

**Inhibidores de alfa glucosidasa:** Inhiben la absorción de glucosa en el intestino. Los efectos adversos gastrointestinales limitan su uso. Hacen parte de este grupo la Acarbosa y el Miglitol.

**Colesevelam:** Secuestrante de ácidos biliares, tiene un efecto moderado en disminuir la glicemia, su mecanismo hipoglucemiante no se conoce muy bien, los efectos adversos gastrointestinales limitan su uso.

**Bromocriptina:** Efecto modesto en la HbA1C.

## Estrategia de tratamiento

De acuerdo con las características individuales del paciente y al tener en cuenta los recursos disponibles para el tratamiento se plantean los siguientes grupos de tratamiento:

### Enfermedad cardiovascular establecida o alto riesgo de enfermedad cardiovascular

La enfermedad cardiovascular consta de un grupo de condiciones relacionadas con el corazón y los vasos sanguíneos como enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular y enfermedad arterial periférica.

Establecer el riesgo en quienes no han tenido eventos cardiovasculares sigue siendo un reto ya que existen diferentes herramientas para estratificar el riesgo en las guías de tratamiento, y aunque algunas tienen validación para Colombia, es controvertido el uso de una escala específica en nuestro medio. Lo importante es tener en cuenta que existen condiciones asociadas a la diabetes que aumentan el riesgo de eventos cardiovasculares y que estas deben ser tenidas en cuenta al momento de elegir un tratamiento.

La guía de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) establece 3 grupos de riesgo:

#### Muy alto riesgo:

- Pacientes con diabetes y enfermedad cardiovascular establecida ó
- Daño de otro órgano (proteinuria, daño renal con TFG <30 mL/min, hipertrofia ventricular izquierda o retinopatía) ó
- 3 o más factores de riesgo (edad, hipertensión, dislipidemia, tabaquismo, obesidad) o larga duración de la diabetes [mayor a 20 años]).

#### Alto riesgo:

- Duración de la diabetes mayor a 10 años sin daño de órgano con otros factores de riesgo cardiovascular.

#### Riesgo moderado:

- Pacientes jóvenes con diabetes mellitus 1 menores de 35 años o diabetes mellitus 2 menores de 50 años.
- Duración de la diabetes menor a 10 años.
- Sin otros factores de riesgo cardiovascular.

Para el tratamiento de estos pacientes se considera tener en cuenta el impacto antes mencionado en los desenlaces cardiovasculares con los GLP-1a y los SGLT-2i para considerarlos en una terapia escalonada a metformina o incluso como terapia inicial.

### Recomendaciones:

- Metformina como primera línea.
- SGLT2i o GLP-1a como segunda línea.
- Considerar metformina + GLP-1a o SGLT-2i como primera línea.

### Falla cardiaca

La diabetes mellitus está presente en el 25 % de los pacientes con falla cardiaca. Quienes padecen ambas enfermedades tienen riesgo de tener mayor número de desenlaces adversos como hospitalización y mortalidad. Se ha reportado tasas de mortalidad a un año de 31 % comparadas con 23 % en los pacientes con falla cardiaca sin diabetes. Además, tienen peor calidad de vida y representan mayores costos para el sistema de salud.

En los pacientes con falla cardiaca con fracción de eyección reducida, los SGLT-2i han demostrado disminución en la frecuencia de hospitalización por falla cardiaca y menor mortalidad por causas cardiovasculares. Se debe además tener en cuenta las consideraciones en cuanto al aumento de la hospitalización por falla cardiaca en el caso de saxagliptina y pioglitazona, y evitar su uso.

### Recomendaciones:

- Metformina como primera línea.
- SGLT2-i como segunda línea.
- Considerar metformina + SGLT-2i como primera línea.
- Evitar pioglitazona y saxagliptina.

### Enfermedad renal crónica

La diabetes es la principal causa de enfermedad renal crónica en el mundo, está presente en el 40 % de los pacientes con diabetes. Si bien hay algunas controversias y limitaciones en su clasificación, se define con una albuminuria en la relación albuminuria/creatinuria en orina ocasional  $\geq 30$  mg/gr, en los casos de grados 1 y 2 con TFG calculada con CKD-EPI  $>60$  mL/min y en los grados 3 a 5 con una disminución progresiva en la TFG con los mismos valores clasificatorios de enfermedad renal crónica. También es conocido que la albuminuria es un marcador de mal pronóstico, a pesar incluso de tener TFG normal. Es importante considerar que a medida que la enfermedad renal progresa se limitan las opciones de tratamiento para la diabetes.

Con respecto al tratamiento, la metformina debe ser usada con precaución, especialmente en los pacientes con TFG  $<30$  mL/min. Los DPP-4i son una opción valiosa, y se debe tener en cuenta la TFG; en el caso de linagliptina, al no tener eliminación renal puede ser usada en todos los estadios de la enfermedad renal. Los GLP-1a han mostrado reducción en la albuminuria, y en el caso de Liraglutide, Semaglutide y Dulaglutide pueden ser usados en pacientes con TFG  $>15$  mL/min sin ajuste de dosis. Para la prevención y tratamiento de la nefropatía diabética con TFG  $>45$  mL/min, albuminuria  $\geq 300$  mg/gr y en el caso de Canagliflozina  $>30$  mL/min los SGLT-2i son los medicamentos más eficientes.

### Recomendaciones:

- Metformina como primera línea si TFG  $>30$  mL/min.
- SGLT2-i como segunda línea si TFG  $\geq 45$  mL/min, albuminuria  $\geq 300$  mg/gr, y Canagliflozina en TFG  $>30$  mL/min.
- Metformina + SGLT-2i de acuerdo con las restricciones con la TFG como primera línea.
- GLP-1a y DPP-4i como tercera y cuarta línea de acuerdo con las restricciones con la TFG.

### Obesidad

45 % de los pacientes con diabetes mellitus 2 son obesos. Se ha demostrado un beneficio importante en el control de la enfermedad con una pérdida de peso entre 5 y 10 % asociado a un estilo de vida saludable. Muchos medicamentos para el tratamiento de la diabetes pueden inducir ganancia de peso como la insulina y las sulfonilureas, por tanto, se deben evitar. Cuando sea posible hacer uso de medicamentos que promuevan la pérdida de peso; se ha visto que la metformina, los GLP-1a y los SGLT-2i tienen un efecto reductor en el peso.

### Recomendaciones:

- Metformina como primera línea.
- GLP-1a o SGLT2-i como segunda línea.
- Considerar metformina + GLP-1a o SGLT-2i como primera línea.
- Evitar medicamentos que generen aumento de peso.

## Pacientes ancianos - frágiles

La calidad de vida es la prioridad en este grupo, no es adecuado tener metas estrictas de control debido a la expectativa de vida reducida. Se deben buscar regímenes simples, balancear la seguridad del tratamiento, la calidad de vida y el control glucémico adecuado. Se deben evitar los regímenes con medicamentos subcutáneos con varias aplicaciones al día, con riesgo de hipoglucemia y los que tienen efecto de reducción en el peso, pues está aumentando la fragilidad.

Recomendaciones:

- Evitar metas estrictas para disminuir el riesgo de hipoglucemia.
- Metformina como primera línea si es tolerada.
- DPP-4i es seguro y fácil de usar.

## Tabla de resumen y algoritmo de manejo

A continuación, se presentan la **Tabla 1** de resumen de las características de los medicamentos y el **Algoritmo 1** de manejo propuesto por la ADA y la EASD con algunos ajustes en consideración de la disponibilidad de los diferentes grupos farmacológicos en Colombia.

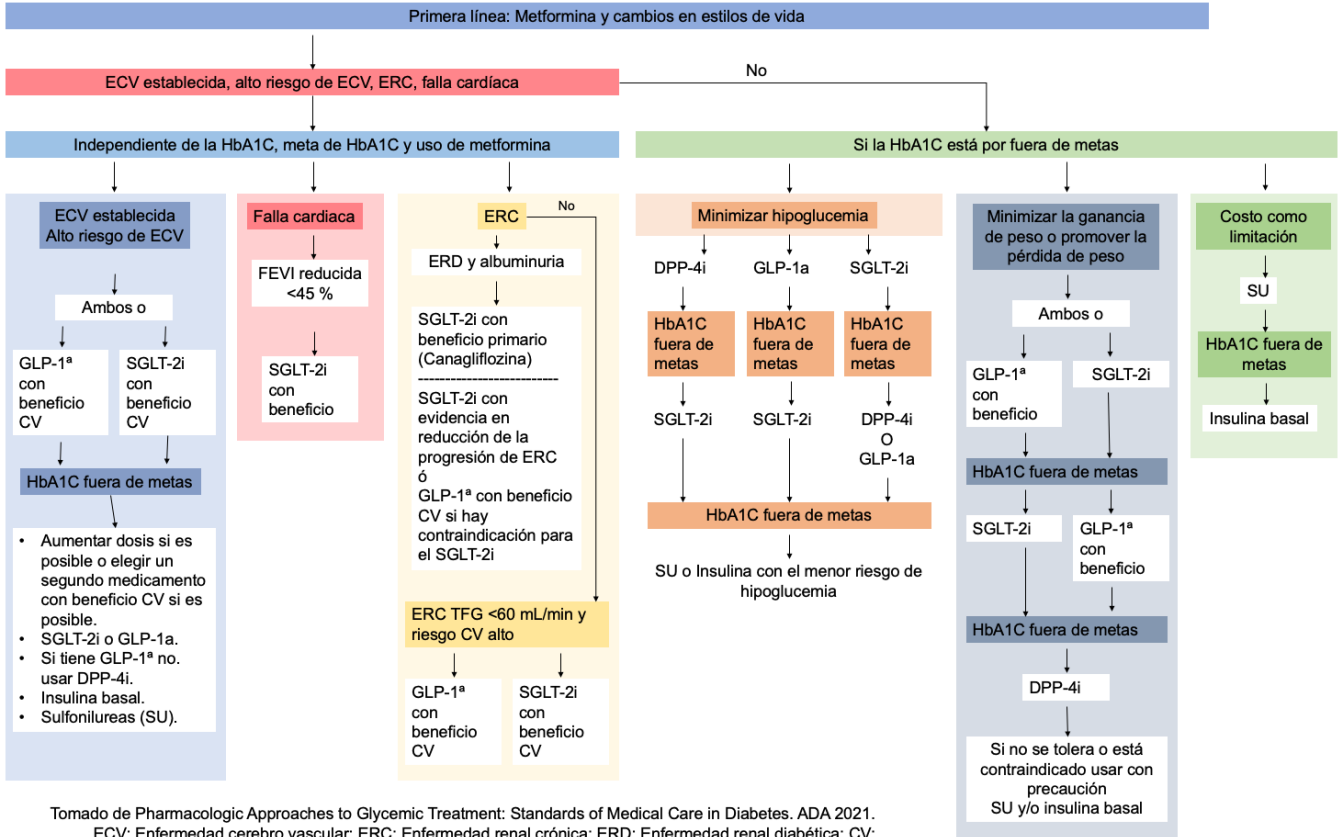
Medicamentos y factores a considerar para la prescripción										
	Eficacia	Hipoglucemia	Cambio en el peso	Efecto cardiovascular		Efecto renal		Costo	Via de uso	Consideraciones adicionales
				Enfermedad cardiovascular	Falla cardiaca	Progresión de la ERC	Dosis y ajustes			
<b>Metformina</b>	Alta	No	Neutral	Beneficio potencial	Neutral	Neutral	Contraindicada TFG <30mL/min	Bajo	VO	Efectos adversos GI Deficiencia de vitamina B12
<b>SGLT-2i</b>	Intermedia	No	Pérdida	Beneficio Empagliflozina Canagliflozina	Beneficio Empagliflozina Canagliflozina Dapagliflozina	Beneficio Empagliflozina Canagliflozina Dapagliflozina	Ajuste de dosis con TFG. Máximo 30 mL/min	Alto	VO	Cetoacidosis diabética Fracturas Amputaciones Infecciones genitales ITU Gangrena de Fournier Depleción de volumen
<b>GLP-1a</b>	Alta	No	Pérdida	Beneficio Dulaglutide Semaglutide Liraglutide	Neutral	Beneficio Dulaglutide Semaglutide Liraglutide	No requiere ajuste de dosis TFG >15 mL/min. Dulaglutide Semaglutide Liraglutide	Alto	SC/ O	Efectos adversos GI Pancreatitis Reacción en sitio de aplicación Contraindicado en: Cáncer medular de tiroides y MEN (neoplasia endocrina múltiple)
<b>DPP-4i</b>	Intermedia	No	Neutral	Neutral	Riesgo potencial Saxagliptina	Neutral	Ajuste de dosis con TFG. No requiere ajuste de dosis Linagliptina	Alto	VO	Pancreatitis Dolor articular
<b>Sulfonilureas</b>	Alta	No	Aumento	Neutral	Neutral	Neutral	Glibenclamida no en ERC	Bajo	VO	Hipoglucemia
<b>Insulina humana</b>	La más alta	No	Aumento	Neutral	Neutral	Neutral	Disminuir dosis	Bajo	SC	Reacción en sitio de aplicación Hipoglucemia
<b>Análogos de insulina</b>								Alto	SC	

Nota: Tomado de Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes. ADA 2021. TFG: Tasa de filtración glomerular.;VO: Vía oral; GI: Gastrointestinal; SC: Subcutánea; ERC: Enfermedad renal crónica.

**Tabla 1.** Medicamentos y factores para considerar en la prescripción del paciente con DM2.

# Tratamiento médico del paciente con Diabetes Mellitus 2

## Algoritmo de tratamiento en diabetes mellitus 2



Algoritmo 1. Tratamiento en diabetes mellitus 2.

## Bibliografía

1. Care D, Suppl SS. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of medical care in diabetesd2021. Diabetes Care. 2021;44(January):S111–24.
2. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J. 2020;41(2):255–323.
3. Steinberg J, Carlson L. Type 2 diabetes therapies: A STEPS approach. Am Fam Physician. 2019;99(4):237–43.
4. Deacon CF. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus. Nat Rev Endocrinol. 2020;16(11):642–53.
5. Rangaswami J, Bhalla V, De Boer IH, Staruschenko A, Sharp JA, Singh RR, et al. Cardiorenal protection with the newer antidiabetic agents in patients with diabetes and chronic kidney disease: A scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2020;E265–86.
6. Butler J, Januzzi JL, Rosenstock J. Management of heart failure and type 2 diabetes mellitus: Maximizing complementary drug therapy. Diabetes, Obes Metab. 2020;22(8):1243–62.
7. Honigberg MC, Chang LS, McGuire DK, Plutzky J, Aroda VR, Vaduganathan M. Use of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Patients with Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease: A Review. JAMA Cardiol. 2020;5(10):1182–90.
8. Seidu S, Cos X, Brunton S, Harris SB, Jansson SPO, Mata-Cases M, et al. A disease state approach to the pharmacological management of Type 2 diabetes in primary care: A position statement by Primary Care Diabetes Europe. Prim Care Diabetes. 2021;15(1):31–51.
9. Scheen AJ. Sodium–glucose cotransporter type 2 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Nat Rev Endocrinol. 2020;16(10):556–77.
10. Yap YA, Mariño E. Dietary SCFAs Immunotherapy: Reshaping the Gut Microbiota in Diabetes. Vol. 1307, Advances in Experimental Medicine and Biology. 2021. 499–519 p.



# Capítulo 27

---

**María Isabel Mora Atehortúa**  
Residente de Medicina Interna,  
Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia



## Introducción

La falla cardíaca (IC) es un síndrome clínico complejo caracterizado clínicamente por disnea o limitación del ejercicio debido a la alteración del llenado ventricular, la eyección de sangre del ventrículo, o una combinación de ambos (1). Tradicionalmente, la falla cardíaca se ha subclasificado de acuerdo con la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en 3 categorías: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada (FEVI mayor o igual al 50 %), insuficiencia cardíaca con fracción de eyección de rango medio (FEVI 41 – 49 %) e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (HFREF por sus siglas en inglés, en la que la FEVI es menor del 40 %) (2). Dicha clasificación cobra importancia en cuanto al pronóstico de la enfermedad y a la hora de tomar la decisión de qué terapia farmacológica ofrecer al paciente, ya que el manejo óptimo de la HFREF se sigue perfeccionando con los avances en nuevos medicamentos y dispositivos mientras que el arsenal terapéutico para la falla cardíaca con fracción de eyección intermedia o preservada no es tan extenso.

Una vez desarrollada, la falla cardíaca tiene importantes implicaciones en el pronóstico de quien la padece, al presentar una tasa de mortalidad a 1 año del 7,2 % y una tasa de hospitalización a un año del 31,9 % en pacientes con falla cardíaca crónica. La tasa de supervivencia a 5 años se ha estimado del 25 % después de una hospitalización por HFREF (1). Por esto, conocer la terapia médica disponible al igual que tener claro cuáles medicamentos han demostrado disminución de frecuencia de hospitalizaciones y disminución de mortalidad cobra una importancia fundamental. La intención de esta revisión no será profundizar en la fisiopatología de la enfermedad; se hará un breve resumen acerca de epidemiología, presentación clínica y diagnóstico para posteriormente desglosar los avances actuales en manejo farmacológico de la falla cardíaca con fracción de eyección reducida. No se profundizará en fracción de eyección preservada o intermedia y tampoco en manejo de falla cardíaca aguda (descompensación).

## Epidemiología

La prevalencia de falla cardíaca está aumentando rápidamente. Se estima que esta enfermedad afecta a aproximadamente 6,5 millones de adultos en Estados Unidos y representa cerca de 1 millón de hospitalizaciones al año, de las cuales el 50 % son causadas por HFREF, y el otro 50 %

por insuficiencia cardíaca con fracción de eyección de rango medio o conservada (3). Este aumento en la prevalencia de la enfermedad refleja el envejecimiento de la población, la mejoría de la supervivencia del infarto de miocardio y otras enfermedades cardiovasculares, al igual que el incremento en la cantidad de personas afectadas por factores de riesgo predisponentes como la diabetes y la obesidad.

## Presentación clínica

Los pacientes con HFREF pueden presentar gran variedad de signos y síntomas, aunque ninguno es completamente sensible o específico para el diagnóstico. Los síntomas clásicamente descritos incluyen disnea, ortopnea, disnea nocturna paroxística, fatiga y edema de tobillos. Otros síntomas más inespecíficos que podrían indicar más disfunción cardíaca del lado derecho incluyen distensión abdominal, dolor en hipocondrio derecho y saciedad temprana (2). La bendopnea, definida como dificultad para respirar cuando se inclina hacia adelante (como al amarrarse los zapatos), también es sugestiva de falla cardíaca descompensada (4). Los demás signos y síntomas que se pueden encontrar están descritos en la **Tabla 1**. La repercusión clínica de los síntomas en la funcionalidad del paciente se clasifica más comúnmente de acuerdo con la escala de la New York Heart Association (NYHA) (clase I, sin limitación en la actividad física normal; clase II, síntomas leves solo durante la actividad normal; clase III, síntomas marcados durante la actividad diaria, cómodo solo en reposo; clase IV, limitaciones severas y síntomas incluso en reposo).

Signos y síntomas en falla cardiaca con fracción de eyección reducida	
Síntomas típicos	Signos más específicos
Disnea	Elevación en presión venosa yugular
Ortopnea	Reflujo hepatoyugular
Disnea paroxística nocturna	S3 a la auscultación (galope)
Fatiga	Punto de máximo impulso desplazado
Intolerancia al ejercicio	
Edema de tobillos	
Síntomas menos típicos	Signos menos específicos
Tos	Ganancia de peso
Distensión abdominal	Estertores pulmonares
Saciedad temprana	Edema periférico
Bendopnea	Ascitis
	Extremidades frías y / o moteadas
	Presión de pulso proporcional estrecha
	Pérdida de peso y caquexia (insuficiencia cardiaca avanzada)

**Tabla 1.** Signos y síntomas de falla cardiaca con fracción de eyección reducida.

**Nota:** Adaptado de (1).

Los pacientes con más signos de congestión y reducción en la perfusión periférica (distensión venosa yugular, edema, estertores pulmonares, S3 a la auscultación) tienen un mayor riesgo de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardiaca independientemente de los síntomas, los péptidos natriuréticos y las puntuaciones de riesgo validadas (5).

## Enfoque diagnóstico

El estudio inicial de todo paciente con falla cardiaca deberá incluir electrocardiograma y radiografía de tórax. Los signos de congestión en la radiografía de tórax son sensibles (hasta 81 %) para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca aguda, dentro de ellos se puede encontrar cardiomegalia (con una sensibilidad del 64 – 79 % para falla cardiaca); mientras que varios signos tienen una especificidad del 95 % o más

(engrosamiento peribronquial, líneas B de Kerley, edema alveolar, derrames pleurales bilaterales) (6). En cuanto al electrocardiograma, es necesario para determinar el ritmo de base del paciente y detectar otras anomalías como morfología y duración del QRS (esta información es necesaria para planificar y monitorizar el tratamiento). Un electrocardiograma completamente normal hace que la falla cardiaca con disfunción sistólica sea poco probable (probabilidad contexto agudo <2 %) (7) y ayuda a descartar la enfermedad cuando la sospecha es baja.

La ecocardiografía transtorácica es necesaria para confirmar el diagnóstico al identificar la presencia de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo con FEVI del 40 % o menos. Los péptidos natriuréticos (BNP y su precursor péptido natriurético tipo N-terminal pro-B o NT-proBNP) son los biomarcadores más utilizados en el diagnóstico de la falla cardiaca crónica.

Las guías y consensos recomiendan su uso en el algoritmo diagnóstico, con valores identificados para descartar falla cardíaca crónica un **BNP <35 pg/mL o NT-proBNP <125 pg/mL** (8). Una disminución de NT-proBNP a menos de 1.000 pg/ml durante el tratamiento de la HFrEF crónica se asocia con un riesgo significativamente menor de hospitalización posterior por insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular (hazard ratio [HR] = 0,26) o muerte por cualquier causa (HR = 0,34) en comparación a los pacientes con NT-proBNP persistentemente mayor de 1.000 pg/ml.

Dado que hasta la **mitad de los casos de HFrEF son de etiología isquémica**, un nuevo diagnóstico de HFrEF en los que se sospeche esta causal requieren una evaluación para enfermedad arterial coronaria con coronariografía, siempre y cuando su edad avanzada, múltiples comorbilidades graves o el no ser candidatos a revascularización no hagan de esta estrategia una intervención fútil. Pueden estar indicadas imágenes cardíacas adicionales (por ejemplo, resonancia magnética cardíaca), según la presentación clínica o en caso de no tener clara etiología de la falla cardíaca, ya que la identificación de ciertas causas subyacentes, pero menos comunes, pueden requerir terapias específicas, como es el caso de la sarcoidosis, miocarditis o amiloidosis.

Otros estudios adicionales que deben tener todos los pacientes con sospecha de falla cardíaca crónica son los paraclínicos básicos como hemoleucograma completo, perfil lipídico, perfil hepático, estudios de hierro (ferroquinética), pruebas de función tiroidea, y hemoglobina glicosilada.

## Tratamiento farmacológico (Tabla 2)

La **pedra angular** de la terapia médica para la **falla cardíaca con fracción de eyección reducida** implica la **inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona** y el **sistema nervioso simpático**. Recientemente también se ha adicionado el aumento de vías con inhibición de neprilisin, (una endopeptidasa que degrada varios péptidos involucrados en la regulación de la homeostasis y el metabolismo cardiovascular y renal). Además, se encontraron reducciones adicionales en los eventos cardiovasculares y la mortalidad en ensayos clínicos aleatorizados con el uso de inhibidores de SGLT2 y Vericiguat (un estimulador de guanilato ciclasa soluble oral). Es probable que dichos medicamentos vayan a ser incluidos como recomendación principal en las guías europeas sobre insuficiencia cardíaca a publicarse en el presente año. Con la excepción de los diuréticos de asa, se

ha demostrado en ensayos controlados aleatorios que todas las terapias previamente mencionadas mejoran los síntomas, reducen las hospitalizaciones y/o prolongan la supervivencia.

### - Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y Antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II):

El aumento en la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona está involucrado en la fisiopatología y progresión de la IC, que resulta en retención de líquidos, vasoconstricción arterial periférica, hipertrofia de cardiomiocitos, fibrosis intersticial y remodelado cardíaco adverso. Numerosos estudios han demostrado que el **antagonismo de este sistema con inhibidores de la ECA o ARA reduce morbimortalidad en la HFrEF**, con reducciones en la mortalidad por todas las causas en el rango del 20 al 30 % (9). Se debe tener **precaución en pacientes con enfermedad renal crónica** (creatinina >3,0 mg/dL), **hipotensión o hiperkalemia** (potasio >5,5 mEq/L). Estos medicamentos están **contraindicados en estenosis bilateral de la arteria renal**. Hasta un 20 % de los pacientes tratados con inhibidores de la ECA desarrollan tos seca debido a la acumulación pulmonar de bradicinina, que no depende de la dosis y es un efecto de clase en todos los inhibidores de la ECA.

### - Inhibición dual de la neprilisin y del receptor de la angiotensina (ARNIs):

El ensayo PARADIGM-HF (*Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure*) encontró que el sacubitril / valsartán, en comparación con enalapril, redujo la mortalidad cardiovascular (13,3 % frente a 16,5 %; con HR = 0,80) y redujo la hospitalización por insuficiencia cardíaca (12,8 % frente al 15,6 %; HR = 0,79) ambos desenlaces de manera significativa, en pacientes con HFrEF crónica (10). Estos hallazgos fueron luego extendidos a pacientes con insuficiencia cardíaca aguda en el ensayo PIONEER-HF (*Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure*), en el que el sacubitril / valsartán, en comparación con enalapril, resultó en una mayor reducción de NT-proBNP (-46,7 % vs. -25,3 %) y de hospitalización por insuficiencia cardíaca (8,0 % frente a 13,8 %) (11). El estudio TRANSITION (*Initiation of sacubitril/valsartan in hemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge*) evaluó la seguridad y eficacia del inicio hospitalario de sacubitril / valsartán en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda en comparación con el inicio del fármaco después del alta y encontró que era factible y bien tolerado iniciarlo durante la hospitalización

(12). Por lo tanto, aunque las directrices actuales del *American College of Cardiology / American Heart Association* aún no respaldan el sacubitril / valsartán para la IC aguda, la IC de nueva aparición o ambas, la evidencia de PIONEER-HF y TRANSITION indica que la implementación temprana de ARNI es factible y puede ser preferible.

Desde el punto de vista de la seguridad, se ha demostrado un mayor riesgo de hipotensión sintomática y angioedema, por lo que los pacientes con presión arterial baja tienen menos probabilidades de tolerar los ARNI. Las contraindicaciones para los ARA II también se aplican al sacubitril / valsartán.

### - Beta-bloqueadores:

Se debe prescribir un beta bloqueador con evidencia de beneficio (metoprolol succinato, carvedilol o bisoprolol) a todos los pacientes con falla cardiaca con fracción de eyección reducida a menos de que esté contraindicado o no sea bien tolerado (pacientes con bradicardia sintomática a pesar de la dosis más baja, insuficiencia cardiaca avanzada y bajo gasto cardiaco o en bloqueo auriculoventricular de alto grado), ya que reducen la mortalidad por todas las causas y de origen cardiovascular, la muerte súbita cardiaca y las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca en pacientes con HFrEF (13). Después del inicio, se debe vigilar retención de líquidos y empeoramiento transitorio de la falla cardiaca o aparición de bradicardia. El uso de beta bloqueadores no cardioselectivos se ha asociado con un aumento de las exacerbaciones del asma de moderadas a graves y debe evitarse en pacientes con asma significativa, en quienes podrá intentarse el empleo de beta bloqueadores cardioselectivos como el metoprolol succinato.

### - Antagonistas del receptor de mineralocorticoides (ARM):

Como el nombre del grupo farmacológico lo indica, la espironolactona y eplerenona actúan sobre el sistema renina-angiotensina aldosterona y se ha comprobado que reducen la mortalidad en insuficiencia cardiaca entre un 15 y un 30 %, y además disminuyen las hospitalizaciones por descompensación de la falla entre un 15 y un 40 % (14). La recomendación actual es que se debe agregar un ARM a la terapia junto con un iECA / ARB / ARNI y beta bloqueador en pacientes con FEVI de 35 % o menos y síntomas de grado II a IV de la NYHA, excepto en pacientes con tasa de filtración glomerular estimada <30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> o potasio sérico

superior a 5,0 mEq/l. No es necesario llegar primero a la dosis tope o máxima tolerada de iECA / ARA y betabloqueador antes de adicionar el antagonista de mineralocorticoides.

### - Inhibidores de SGLT2

Recientemente se ha comprobado el beneficio de los hipoglicemiantes inhibidores de SGLT2 en el manejo de la falla cardiaca crónica. En el ensayo DAPA-HF (*Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction*), la dapagliflozina demostró una reducción de la muerte por todas las causas, mortalidad cardiovascular y la hospitalización por IC en pacientes con y sin diabetes tipo 2 en comparación con placebo (15). Además, el ensayo EMPEROR-Reduced (*Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure*) demostró una reducción en la hospitalización por falla cardiaca / muerte cardiovascular gracias al tratamiento con empagliflozina en pacientes con HFrEF con y sin diabetes (16). Se prevé entonces que por lo menos la dapagliflozina se agregará a la terapia médica dirigida para todos los pacientes con HFrEF en las guías de insuficiencia cardiaca tanto americanas como europeas.

Aún se desconoce cómo los inhibidores de SGLT2 mejoran el pronóstico en la HFrEF, aunque algunos de los mecanismos propuestos incluyen efectos beneficiosos sobre el metabolismo del miocardio, la fibrosis, la inflamación, la función vascular y el transporte de iones.

### - Vericiguat

Vericiguat es un estimulador de la guanilato ciclasa soluble que aumenta la actividad del segundo mensajero monofosfato cíclico de guanosina (GMPc), que participa en la regulación de acciones protectoras cardiovasculares, renales y metabólicas. El reciente ensayo VICTORIA (*Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction*) (en el cual participaron algunos centros de Colombia) encontró que vericiguat redujo de manera significativa el resultado primario compuesto de muerte cardiovascular o primera hospitalización por insuficiencia cardiaca cuando se comparó con placebo (35,5 % vs 38,5 %; HR = 0,90) durante una mediana de seguimiento de 10,8 meses. Es importante mencionar que al evaluar el compuesto de manera individual, solo fue significativa la reducción de la hospitalización por insuficiencia cardiaca, sin demostrarse significancia estadística en la muerte de origen cardiovascular (17).

### - Ivabradina:

La ivabradina inhibe la actividad del nódulo sinoauricular al bloquear selectivamente la corriente del canal funny ( $I_f$ ), lo que da como resultado una frecuencia cardiaca más lenta en el ritmo sinusal sin afectar la presión arterial, la contractilidad del miocardio o la conducción intracardiaca. Se ha demostrado que la ivabradina reduce las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca y la mortalidad por insuficiencia cardiaca, pero no la mortalidad cardiovascular o por todas las causas en comparación con placebo. Dados que los  $\beta$ -bloqueadores tienen beneficios más amplios comprobados en pacientes con HFrEF, los pacientes deben recibir las dosis máximas toleradas de  $\beta$ -bloqueadores con una frecuencia cardiaca de al menos 70 latidos por minuto antes de considerar el uso de ivabradina. Además, es necesario que estén en ritmo sinusal.

### - Hidralazina/dinitrato de isosorbide:

La combinación de hidralazina y dinitrato de isosorbide produce vasodilatación al mejorar la señalización del óxido nítrico, y se ha comprobado que representa un mejor pronóstico en pacientes de raza negra con HFrEF al encontrarse reducción

de la mortalidad por todas las causas y de la frecuencia de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca (18). Hidralazina / dinitrato de isosorbide debe considerarse entonces en pacientes de raza negra con HFrEF sintomática persistente con FEVI igual o inferior al 35 %, a pesar del tratamiento con inhibidores de la ECA / ARB / ARNI, beta bloqueadores y ARM en quienes la presión arterial sistémica pueda tolerar el inicio de este medicamento.

### - Diuréticos:

La mayoría de los pacientes con falla cardiaca crónica necesitan un diurético para controlar la retención de líquidos. Los diuréticos de asa (furosemida, bumetanida, torasemida) son los agentes preferidos, aunque se pueden añadir diuréticos tiazídicos (hidroclorotiazida o clortalidona) en pacientes con resistencia a los diuréticos. Los principales efectos adversos de los diuréticos son hipotensión, trastorno electrolítico o lesión renal aguda y se debe vigilar su aparición.

	Medicamento	Dosis de inicio	Dosis objetivo
<b>Betabloqueadores</b>	Metoprolol succinato	12,5 – 25 mg/día	200 mg/día
	Carvedilol	3,125 mg, 2 veces al día	25 mg, 2 veces al día (50 mg, 2 veces al día mayores de 85 kg)
	Bisoprolol	1,25 mg/día	10 mg/día
<b>iECA*</b>	Captopril	6,25 mg, 3 veces al día	50 mg, 3 veces al día
	Enalapril	2,5 mg, 2 veces al día	10 – 20 mg, 2 veces al día
<b>ARA II</b>	Candesartán	4-8 mg	32 mg
	Losartán	25 – 50 mg	150 mg
	Valsartán	40 mg 2 veces al día	160 mg 2 veces al día
<b>ARNI</b>	Sacubitril/valsartán	24/26 mg – 49/51 mg 2 veces al día	97/103 mg 2 veces al día
<b>iSGLT2</b>	Dapagliflozina	10 mg día	
	Empagliflozina	10 mg día	

Tabla 2. Continúa en la siguiente página.



<b>Antagonistas del receptor de mineralocorticoides</b>	Espironolactona	12,5 – 25 mg	25 – 50 mg
	Eplerenona	25 mg 2 veces al día	50 mg 2 veces al día
	Ivabradina	2,5 – 5 mg, 2 veces al día	Titular para frecuencias cardiacas de 50 – 60/min (Dosis máxima 7,5 mg, 2 veces al día)

**Tabla 2.** Dosis de inicio y dosis meta de medicamentos de elección de acuerdo con terapia dirigida por guías.

Nota: Adaptado de (1).

\* No se incluye Lisinopril y Ramipril, también aprobados en falla cardiaca pero no incluidos en el plan básico de salud colombiano (PBS).

### Inicio y titulación de la terapia:

En un paciente con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida de reciente diagnóstico, una pregunta común es si se debe iniciar primero un beta bloqueador o un inhibidor del sistema renina-angiotensina (ARNI / IECA / ARB). Recientemente el Colegio Americano de Cardiología (ACC) publicó la actualización de 2021 de la vía de decisión de consenso de expertos para la optimización del tratamiento de la insuficiencia cardiaca (19), la cual podemos tomar como abre bocas a lo que viene para las próximas guías a publicarse en el presente año. Esta nueva actualización nos recomienda el uso de ARNI como primera línea de manejo en conjunto con beta bloqueador en el paciente *naive* (que no ha recibido manejo para falla cardiaca previamente), con lo que se deja así el uso de IECA/ARAII solo para quienes tengan contraindicación de ARNI. Independientemente de la secuencia de inicio, ambos medicamentos deben ajustarse hasta las dosis máximas toleradas o las dosis objetivo y los cambios de dosis deben realizarse con el período mínimo de tiempo recomendado. Los beta bloqueadores no deben ser iniciados si el paciente aún está congestivo.

Alcanzar las dosis meta puede no ser fácil para algunos pacientes, particularmente los ancianos, personas con disfunción renal o presión arterial baja inicial. En tales casos, la clave es garantizar un seguimiento cercano y una atención meticulosa a la titulación gradual durante periodos de tiempo más prolongados. El uso de dosis más bajas a las recomendadas como iniciales por las guías se ha asociado con peores resultados. Para aquellos que ya toman un inhibidor de la ECA o un ARA se recomienda la transición a un ARNI dada una eficacia superior (19). El ajuste de los

IECA / ARA / ARNI se puede realizar cada 1 a 2 semanas en pacientes estables o más gradualmente en aquellos con presión arterial más baja.

El ajuste del beta bloqueador debe realizarse también una vez cada 1-2 semanas, dado que la titulación puede aumentar transitoriamente la congestión y reducir el gasto cardiaco.

Una vez establecido el tratamiento con IECA / ARA / ARNI y beta bloqueadores, se debe agregar un ARM en pacientes con síntomas persistentes de clase II a IV de la NYHA, en ausencia de contraindicaciones claras. El control de la función renal y niveles de potasio sérico son obligatorios una semana después del inicio o el aumento de la dosis, y se recomienda realizarlos mensualmente durante los primeros 3 meses, luego trimestralmente durante un año y luego cada 6 meses. Se pueden considerar otras terapias en grupos específicos de pacientes (ivabradina, hidralazina / dinitrato de isosorbide) como se mencionó al describir los grupos farmacológicos.

El medicamento a titular primero dependerá del grado de congestión, la frecuencia cardiaca y la función renal. La titulación de beta bloqueadores es menos preferida que la titulación de IECA / ARA / ARNI cuando el paciente todavía está congestionado. El tratamiento médico dirigido debe continuar incluso si se produce remodelado inverso y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo aumenta a más del 50 %, dado que la retirada de la medicación se asocia con recaída de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y dilatación ventricular.

La inercia terapéutica por parte del paciente o del médico, entendida como la renuencia a ajustar o agregar terapias en pacientes que parecen estar bien con el tratamiento actual,

no debería ser un obstáculo para que se decida empezar nuevos medicamentos. Los médicos deben reconocer que incluso cuando los pacientes se perciben como estables, siguen teniendo un alto riesgo de complicaciones a partir de su diagnóstico y se benefician de lograr la terapia médica óptima acorde a las recomendaciones de la evidencia actual.

## Otras terapias:

Además de la terapia farmacológica, los dispositivos cardíacos han demostrado disminución de la mortalidad y descompensaciones en pacientes que cumplen criterios para la implantación de dichos elementos.

### - Terapia de resincronización cardíaca:

La terapia de resincronización cardíaca (TRC) implica la implantación de cables de estimulación en los ventrículos derecho e izquierdo a través del seno coronario, que se sincronizan para estimular en un intervalo que maximiza la sincronía. El mayor beneficio de la TRC se da en pacientes con un complejo QRS ancho (>150 milisegundos) con morfología de bloqueo de rama izquierda (BRI) y ritmo sinusal normal, aunque también puede considerarse en ciertos pacientes con una duración del QRS de 120 a 149 milisegundos o morfología no BRI, según criterios adicionales como clase funcional NYHA, FEVI y etiología de la IC. La TRC no tiene beneficio cuando el complejo QRS es estrecho, incluso cuando hay disincronía.

### - Cardiodesfibrilador implantable:

La muerte cardíaca súbita es una de las principales causas de muerte en los pacientes con falla cardíaca crónica. El estudio MADIT II (*Prophylactic Implantation of a Defibrillator in Patients with Myocardial Infarction and Reduced Ejection Fraction*), encontró que el CDI reducía la mortalidad por todas las causas en comparación con el tratamiento médico óptimo en pacientes con miocardiopatía isquémica.

Como parte del manejo integral de la falla cardíaca, siempre será fundamental el control de las comorbilidades. La presencia y el número de comorbilidades a menudo complica el manejo y puede conducir a un peor pronóstico. Dentro de las que principalmente destacan y para tener en cuenta están la diabetes mellitus, fibrilación auricular, disfunción renal y enfermedad coronaria.

Dentro del manejo integral de estos pacientes no se debe olvidar ni restar importancia a la rehabilitación cardíaca, la cual puede ser útil para mejorar la resistencia al ejercicio, la calidad de vida relacionada con la salud y la mortalidad. Además de los beneficios de la terapia con ejercicios, la participación en un programa de rehabilitación cardíaca ofrece una valiosa oportunidad para la vigilancia continua de los síntomas y signos vitales, la titulación de la medicación, la educación del paciente y el seguimiento de los trastornos del estado de ánimo.

## Conclusiones

- El tratamiento de la falla cardíaca con fracción de eyección reducida ha experimentado un importante avance científico en las últimas décadas y ofrece cada día un arsenal más amplio de terapias para mejorar la supervivencia.
- Dentro de los desarrollos recientes se encuentran los inhibidores de SGLT2 y el Vericiguat, los cuales mejoran gradualmente el pronóstico más allá de las terapias neurohormonales fundamentales.
- Siempre se debe buscar titular la terapia hasta la dosis máxima objetivo o la dosis máxima tolerada por el paciente.

## Bibliografía

1. Murphy SP, Ibrahim NE, Januzzi JL. Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Review. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;324(5):488–504.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-2200.
3. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart disease and stroke statistics—2020 update: A report from the American Heart Association. *Circulation.* 2020. 139–596 p.
4. Thibodeau JT, Turer AT, Gualano SK, Ayers CR, Velez-Martinez M, Mishkin JD, et al. Characterization of a Novel Symptom of Advanced Heart Failure: Bendopnea. *JACC Hear Fail.* 2014;2(1):24–31.
5. Selvaraj S, Claggett B, Pozzi A, McMurray JJV, Jhund PS, Packer M, et al. Prognostic Implications of Congestion on Physical Examination among Contemporary Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: PARADIGM-HF. *Circulation.* 2019;140(17):1369–79.
6. Mueller-Lenke N, Rudez J, Staub D, Laule-Kilian K, Klima T, Perruchoud AP. Use of chest radiography in the emergency diagnosis of acute congestive heart failure. 2006;
7. Mant J, Doust J, Roalfe A, Barton P, Cowie MR, Glasziou P, et al. Health Technology Assessment NIHR HTA programme www.hta.ac.uk Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess (Rockv).* 2009;13(32).
8. Saldarriaga C, Gomez E, Hurtado S, Robledo G, Gómez J. Actualización 2017 - Versión de bolsillo Consenso Colombiano para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca. Vol. 26, *Revista Colombiana de Cardiología.* 2017.
9. Ruddy. CONSENSUS Study Enalapril in HF. *N Engl J Med.* 1974;306(13):802–5.
10. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2014;11:993–1004.
11. Morrow DA, Velazquez EJ, DeVore AD, Desai AS, Duffy CI, Ambrosy AP, et al. Clinical Outcomes in Patients With Acute Decompensated Heart Failure Randomly Assigned to Sacubitril/Valsartan or Enalapril in the PIONEER-HF Trial. *Circulation.* 2019;139(19):2285–8.
12. Wachter R, Senni M, Belohlavek J, Straburzynska-Migaj E, Witte KK, Kobalava Z, et al. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(8):998–1007.
13. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al. The Effect of Carvedilol on Morbidity and Mortality in Patients with Chronic Heart Failure. *N Engl J Med.* 1996;334(21):1349–55.

14. Zannad F, McMurray JJV, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. *N Engl J Med.* 2011 Jan 6;364(1):11–21.
15. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019 Nov 21;381(21):1995–2008.
16. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1413–24.
17. Paul W. Armstrong, M.D., Burkert Pieske, M.D., Kevin J. Anstrom, Ph.D., Justin Ezekowitz, M.B., B.Ch., Adrian F. Hernandez, M.D., M.H.S., Javed Butler, M.D., M.P.H., M.B.A., Carolyn S.P. Lam, M.B., B.S., Ph.D., Piotr Ponikowski, M.D., Adriaan A. Voors, M. for the VSG. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2020;382:1883–93.
18. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R, Ferdinand K, et al. Combination of Isosorbide Dinitrate and Hydralazine in Blacks with Heart Failure. *N Engl J Med.* 2004 Nov 11;351(20):2049–57.
19. Maddox TM, Januzzi JL, Allen LA, Breathett K, Butler J, Davis LL, et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(6):772–810.

# Capítulo 28

---

**Jairo Alfonso Gándara Ricardo**

Médico Universidad de Antioquia, médico internista  
Universidad Nacional de Colombia, cardiólogo clínico,  
Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia



## Introducción

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia de importancia clínica más frecuente en el ser humano. Para el año 2010 cerca de 33,5 millones de personas en el mundo tenían el diagnóstico y en el futuro se prevé un aumento significativo en su presentación. Solamente en los Estados Unidos se espera un paso de unos 5 millones de personas afectadas en el año 2010 a más de 11 millones para el año 2030; este fenómeno se explica por la creciente carga de sus factores de riesgo como la hipertensión arterial, obesidad, sedentarismo, enfermedad coronaria, apnea del sueño, envejecimiento de la población, entre otros. La FA aumenta 5 veces el riesgo de ataque cerebrovascular (ACV) y embolia sistémica (ES); 3,4 veces el riesgo de disfunción ventricular izquierda y falla cardíaca sintomática, y hasta 2 veces el riesgo de morir, adicionalmente, se relaciona con deterioro cognitivo, disminución de la calidad de vida y requerimiento de cuidado intrahospitalario. De lejos, el ACV y la ES son las complicaciones más temidas por su mortalidad, compromiso estructural de órganos y sistemas y la potencial incapacidad física y cognoscitiva permanente. Este riesgo está vinculado a la FA, independientemente de su clasificación clínica o temporal, por ello la valoración individual de su magnitud, sumado al reconocimiento de las comorbilidades y contexto clínico de cada paciente determinarán la necesidad de anticoagulación, el momento apropiado para su inicio y la mejor opción dentro de los medicamentos disponibles. A continuación, se discutirá la necesidad e implementación de la anticoagulación para los pacientes con FA.

**Beneficios generales de la anticoagulación y estimación del riesgo de embolia:** el ACV es la manifestación más frecuente de la embolización relacionada con FA, su riesgo anual en pacientes sin anticoagulación es heterogéneo y dependiente de la presencia de otros factores o modulares del mismo, así, su presentación alcanza el 0,2; 0,6 y 2,2 % en pacientes con puntuaciones en la escala de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc de 0, 1 y 2; respectivamente (se ampliará adelante). La embolia pulmonar o la ES son menos reconocidas, no obstante, su importancia es proporcional al ACV, puesto que la mortalidad intrahospitalaria ronda el 30 %. La anticoagulación oral a largo plazo reduce el riesgo de ACV y ES en dos tercios durante el seguimiento. En la década del 90, los antagonistas de la vitamina K demostraron, en varios modelos experimentales, la superioridad frente al placebo y el ácido acetil salicílico (ASA), en la prevención de las complicaciones embólicas, con

un aumento de los fenómenos hemorrágicos. Los estudios más recientes con la comparación entre Warfarina con anticoagulantes de acción directa (DOACs, de sus siglas en inglés -direct oral anticoagulants-) muestran que, en general, este último grupo de medicamentos no son inferiores en la prevención del ACV y ES, pero sí tienen un mejor perfil de seguridad en los pacientes con FA no asociada a estenosis mitral o a prótesis mecánica. La valoración individual del riesgo de ACV y ES se convierte en un paso obligatorio en el cuidado de todos los pacientes con FA, independientemente de su clasificación clínica. Ampliamente la escala de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASs (insuficiencia cardíaca, hipertensión, edad  $\geq 75$  años [doble], diabetes mellitus, ACV o ES [doble], enfermedad vascular, edad 65-74 y sexo femenino) ha demostrado predecir de manera consistente el riesgo de ACV y ES en los pacientes con FA no asociada a estenosis mitral o a prótesis mecánica, **Tabla 1**. Desde la guía europea publicada en 2012, la americana e inglesa (NICE) de 2014 se recomienda el uso de esta escala para tal fin. Su carácter clínico, apoyado por la ecocardiografía (disponible en la mayoría de los pacientes con FA), la convierte en una herramienta simple, de fácil aplicación, que predice con alto grado de precisión el riesgo de eventos. Algunos reportes señalan variabilidad de su precisión relacionados con poblaciones hospitalarias vs. población ambulatoria, sexo y ascendencia étnica; a pesar de ello, es el instrumento recomendado para definir la necesidad de anticoagulación oral a largo plazo para los pacientes con FA. Otros factores no considerados por la escala de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc han demostrado predecir de manera independiente el riesgo de ES. Uno de ellos es la clasificación clínica, las formas no paroxísticas aumentan el riesgo con un Hazard ratio (HR) de 1,38 (intervalo de confianza [IC] = 1,19 – 1,61;  $p < 0,001$ ) en comparación con las formas paroxísticas de presentación temporal. Factores anatómicos y funcionales de la aurícula izquierda tales como la dilatación de esta cavidad, la presencia de eco-contraste espontáneo y bajas velocidades Doppler en la orejuela izquierda, se relacionan con una mayor probabilidad de eventos en el futuro. Otros factores muy interesantes son los biomarcadores; tanto la elevación del péptido natriurético como la troponina se relacionan con mayor presentación de eventos tromboembólicos. La enfermedad renal crónica, la apnea del sueño, el tabaquismo y la historia de cáncer tienen una fuerte asociación comórbida con la FA y también se comportan como factores independientes para un mayor riesgo de ACV y ES. La gran utilidad de estos componentes adicionales de estimación del riesgo es el refinamiento de predicción de eventos en los



## Fibrilación auricular: cómo, cuándo y con qué anticoagular

pacientes considerados inicialmente en bajo riesgo, con los cuales el clínico continúa incómodo con la decisión de no anticoagular. La FA asociada con estenosis mitral reumática y válvulas cardíacas protésicas mecánicas (en las antiguas guías de práctica clínica referenciadas como FA valvular) tienen altísimo riesgo embólico intrínseco, que indica la necesidad universal de anticoagulación oral a largo plazo únicamente con antagonistas de la vitamina K, sin necesidad de estimar su riesgo trombótico por escalas.

Factor de riesgo	Puntaje
Falla cardíaca/disfunción ventricular izquierda <sup>a</sup>	1
Hipertensión arterial <sup>b</sup>	1
Edad 65 – 74 años	1
Diabetes mellitus <sup>b</sup>	1
Ataque cerebrovascular, isquemia cerebral transitoria, embolismo sistémico	2
Enfermedad vascular <sup>c</sup>	1
Edad >75 años	2
Sexo femenino	1
<b>Total</b>	<b>9</b>

**Tabla 1.** Escala de CHA2DS2-VASc. <sup>a</sup>Se considera disfunción ventricular significativa una fracción de expulsión del ventrículo izquierdo <40 %, algunos estudios incluyeron falla cardíaca clínica en las últimas 8 semanas. <sup>b</sup>Diagnóstico convencional por guías respectivas, <sup>c</sup>Infarto al miocardio previo, placa aterosclerótica en la aorta o enfermedad arterial periférica.

**Riesgo de sangrado:** como complicación más frecuente, morbilidad y mortalidad asociada, el riesgo de hemorragias debe ser valorado de manera universal en los pacientes con FA en los que se tenga intención de anticoagulación. En la práctica clínica se cuenta con varias escalas para el riesgo de sangrado, desarrolladas inicialmente para pacientes que recibían antagonistas de la vitamina K. Quizá la más difundida de ellas es la escala HAS-BLED (hipertensión, función renal/hepática anormal, ataque cerebrovascular, historia personal o predisposición al sangrado, INR lábil, edad >65 años, consumo concomitante de drogas/alcohol [1 punto cada uno]) **Tabla 2**, otras escalas como la ORBIT (*Outcomes Registry for Better*

*Informed Treatment of Atrial Fibrillation*) y, la escala ABC (edad, biomarcadores e historia clínica, de sus siglas en inglés), se han introducido recientemente con una capacidad predictiva muy similar, pero menor popularidad. Como es evidente, los factores de riesgo de ACV y sangrado se comparten en ambas direcciones, por ejemplo, la edad, la hipertensión arterial o la historia de ACV. El lector debe tener muy claro que, una puntuación de riesgo de sangrado alta NO contraindica el uso de anticoagulación oral a largo plazo; por el contrario, ratifica el punto de buena práctica clínica de identificar los factores de riesgo y corregir aquellos susceptibles de tratamiento o modulación. Son tan grandes los beneficios de la anticoagulación en los pacientes con FA y alto riesgo embólico que definir su contraindicación debe ser impartido por un grupo de expertos familiarizados con el cuidado del paciente, y con un conocimiento amplio del uso de la anticoagulación y sus complicaciones. Con alguna frecuencia se limita el uso de anticoagulación en pacientes frágiles, riesgo, o reconocida historia de caídas; sin embargo, la evidencia disponible apunta a preservación del beneficio clínico neto en esta población sin un aumento desproporcionado del riesgo de sangrado.

	Factor	Puntos
<b>H</b>	Hipertensión: (presión sistólica >160 mmHg)	1
<b>A</b>	Función renal anormal: Diálisis, trasplante, Cr >2,26 mg/dL o 200 >μmol/L	1
	Función hepática anormal: Cirrosis o Bilirrubina >2x del valor normal o AST/ALT/ >3x del valor normal	1
<b>S</b>	ACV: historia previa de ACV <sup>a</sup>	1
<b>B</b>	Hemorragia: Hemorragia previa importante o predisposición a hemorragia	1
<b>L</b>	INR lábil (INR Inestable/alto), Tiempo en rango terapéutico <60 % <sup>b</sup>	1
<b>E</b>	Anciano: Edad > 65 años	1
<b>D</b>	Historia previa de uso de fármacos o alcohol (≥ 8 semana/de bebidas)	1
	Uso de medicación que predisponen a hemorragias: (Antiplaquetarios, AINES)	1

**Tabla 2.** Escala de HASBLED. ALT = alaninaminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa; INR = razón internacional normalizada; AINE = antiinflamatorio no esteroideo; <sup>a</sup> El ACV hemorrágico también puntuaría 1 punto bajo el criterio "B". <sup>b</sup> Solo es relevante si el paciente recibe antagonista de vitamina K.

**Anticoagulación oral a largo plazo:** cada paciente debe recibir una valoración individual del riesgo de ES a largo plazo, independientemente de la clasificación temporal de la fibrilación auricular (paroxística, persistente, permanente) o de la estrategia de control de frecuencia o del ritmo. Como se mencionó, la escala de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc apoya la toma de decisiones. Así, para los pacientes con puntaje de 0, es claro el NO beneficio de anticoagulación; para los pacientes con puntaje mayor de 2 en el caso de los hombres y mayor de 3 en las mujeres, el beneficio de la anticoagulación oral a largo plazo resulta incontrovertible.

La anticoagulación puede ser considerada en los pacientes hombres con puntaje de 1 o mujeres con puntaje de 2, no obstante, actualmente no hay evidencia de ensayos clínicos controlados que soporten con claridad la anticoagulación en pacientes con FA y este riesgo de ES. La evidencia disponible de los estudios observacionales es contradictoria, y la gran mayoría de estos modelos indica que el riesgo tromboembólico de los pacientes podría ser más bajo de lo estimado previamente (consistentemente menor del 1 % al año). Por otro lado, parece que algunos factores de riesgo con igual puntuación en la escala ejercen un peso superior en su capacidad predictiva de eventos embólicos, tal es el caso del sexo femenino y la enfermedad vascular que tienen menor poder predictivo en comparación con la diabetes mellitus, la edad entre 65 – 74 años, y la hipertensión que tienen un riesgo mayor. Por tal razón, la decisión de anticoagular o no a este grupo de pacientes es altamente individualizada, al balancear los beneficios y los riesgos, y perseguir el punto de equilibrio clínico individual de la intervención. En esta decisión tiene gran valor la opinión del paciente y su familia una vez reciban adecuada asesoría por el médico tratante. El clínico puede hacer uso de factores clínicos, ecocardiográficos y biomarcadores para refinar la predicción del riesgo e inclinar la balanza a la anticoagulación, como se mencionó anteriormente.

**¿Qué anticoagulante iniciar?** Consistentemente las guías de práctica clínica de diferentes sociedades científicas sitúan a los DOACs como los medicamentos de elección en los pacientes con FA no asociada a estenosis mitral moderada, grave o prótesis valvulares mecánicas; esto basado en los estudios clínicos individuales de los distintos medicamentos disponibles, que como se mencionó, demostraron al menos no inferioridad en la prevención de eventos embólicos y superioridad en el riesgo de sangrado en comparación con la Warfarina para metas de INR entre 2 - 3. Los metaanálisis disponibles ratifican esta información, no obstante, no hay

estudios cabeza a cabeza entre los diferentes DOACs que permitan una recomendación especial para uno u otro medicamento; su selección depende de las características clínicas de cada paciente, la experiencia del médico, preferencias del paciente, disponibilidad de los distintos medicamentos y su costo. Entre las ventajas adicionales importantes de los DOACs se incluyen la conveniencia (sin requerimiento de control de laboratorio), ausencia de restricciones en la dieta (vegetales verdes para la Warfarina) y un menor número de interacciones farmacológicas (parcialmente cierto, puesto que hay interacciones prohibitivas para estas terapias, como es el caso de la mayoría de los anticonvulsivantes); dentro de sus desventajas se incluye la falta de monitoreo de los niveles en sangre, mayor costo y la ausencia de antídoto ampliamente disponible, la **Tabla 3** resume las características más importantes de los DOACs.

A pesar de lo anterior, la Warfarina con monitorización del INR, continúa siendo el medicamento de elección en varios escenarios clínicos, entre ellos:

- Pacientes que ya reciben Warfarina que se sienten cómodos con la medición periódica del INR, y este ha sido bien controlado con un tiempo en rango terapéutico de más del 65 %, sin complicaciones hemorrágicas.
- Pacientes con válvulas cardíacas mecánicas, aquellos con estenosis mitral moderada o grave de cualquier origen.
- Pacientes no adherentes al tratamiento farmacológico. Por las características farmacocinéticas de los DOACs (ver vida media **Tabla 3**), la omisión de una o más dosis resulta en una exposición a un riesgo mayor de eventos.
- Pacientes con enfermedad renal crónica moderada a grave cuya tasa de filtración glomerular estimada es inferior a 30 ml/min. Sin embargo, apixabán está aprobado para su uso en los Estados Unidos para pacientes con enfermedad renal en terapia de reemplazo renal.
- Contraindicaciones claras de los DOACs: uso concomitante de medicamentos antiepilépticos inductores de enzimas (p. Ej. Fenitoína) y pacientes con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en terapia antirretroviral basada en inhibidores de la proteasa.
- Embarazo y lactancia.
- Otras indicaciones de anticoagulación concomitante son trombo intracavitario o síndrome antifosfolípidos; donde la evidencia es insuficiente y los datos disponibles apuntan a los antagonistas de la vitamina K como la alternativa posiblemente más efectiva.

Parámetro	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán	Edoxabán
Sitio de acción	Trombina	Factor Xa	Factor Xa	Factor Xa
Biodisponibilidad oral	6,5 %	80-100 %	50 %	62 %
Fijación a proteínas	34 – 35 %	92-95 %	87 %	40-59 %
Número de dosis día	Dos al día 150 o 110 mg	Una al día 20 mg cada día	Dos al día 5 mg	Una al día 60 mg
Pro-fármaco	Sí	NO	NO	NO
Vida media (horas)	12-14	11-13	8-13	10-14
Monitorización de rutina	NO	NO	NO	NO
Eliminación renal	80 %	39 %	25 %	35 %
Ajuste renal	NO	15 mg una al día si depuración 30-49 mL/min	2,5 mg si cumple dos de los siguientes criterios: Creatinina >1,5 mg/dL más >80 años o peso <60 Kg	30 mg o 15 mg al día si depuración >50 mL/min
Interacciones potenciales	Rifampicina, quinidina, amiodarona	Inhibidores o inductores del CYP3A4	Inhibidores del CYP3A4	Inhibidores del CYP3A4

Tabla 3. Características generales de los anticoagulantes de acción directa (DOACs).

**Inicio del tratamiento:** el inicio de la anticoagulación oral con DOACs no requiere la terapia puente con heparina no fraccionada (HNF) o heparinas de bajo peso molecular (HBPM), puesto que el tiempo para la anticoagulación plena luego de su inicio es relativamente corto. En pacientes con FA sin antecedentes de ACV o ES, el riesgo de uno eventos durante los días necesarios para alcanzar rangos terapéuticos con antagonistas de la vitamina K es bajo, por lo cual, para estos pacientes de bajo riesgo trombótico puede ser razonable el inicio de warfarina sin terapia puente. A pesar de ello, en la vida real, pocos facultados se acogen a esta recomendación y la mayoría de veces se optará por la terapia puente, aún en el paciente considerado de bajo riesgo trombótico. En todos los pacientes considerados de alto riesgo de ACV y ES tales como los pacientes con eventos previos, estenosis mitral moderada o mayor, presencia de prótesis mecánica, trombo

intracardiaco, disfunción ventricular izquierda o historia de trombofilia, sumado a bajo riesgo de sangrado grave, las recomendaciones coinciden en el inicio de Warfarina con un régimen de terapia puente con heparinas hasta lograr metas de INR.

### Situaciones especiales:

**Enfermedad hepática:** al igual que en los demás escenarios el primer paso es determinar el beneficio de la anticoagulación, por ello se reserva su uso para pacientes con CHA2DS2-VASc de 2 puntos para hombres y 3 puntos para mujeres. Los pacientes con hepatopatía, especialmente en estado avanzados, tienen un mayor riesgo hemorrágico que eclipsa los potenciales beneficios de los anticoagulantes en los pacientes con FA y puntajes menores en escala de

CHA2DS2-VASc. El riesgo hemorrágico está dado por varios factores, entre ellos la hiperdinamia, la hipertensión portal con varices esofágicas y trombocitopenia, inicio y progresión de deterioro renal y el abuso de alcohol en algunos casos. Por ello, si se decide anticoagular, se debe buscar y tratar várices esofágicas, y ofrecer profilaxis medicamentosa, evitar la hiperdinamia, las interacciones y combinaciones no deseadas de medicamentos. El conocimiento del metabolismo y eliminación de los medicamentos anticoagulantes es fundamental para la selección, según la gravedad de la enfermedad hepática. La Warfarina tiene metabolismo y eliminación hepática, y su uso se permite en todos los estadios de la enfermedad hepática para perseguir INR entre 2 y 3; la pérdida del INR en la puntuación de gravedad es uno de sus factores en contra. Los DOACs tienen diversos perfiles de metabolismo y eliminación hepática, la evidencia disponible de su seguridad y eficacia en FA y hepatopatía es limitada por la participación escasa de estos pacientes en los estudios clínicos, por ello, las agencias regulatorias de medicamentos recomiendan el uso con cuidado de apixabán y dabigatrán en los estadios de Chlid-Pugh A y B con contraindicación para ambos en el estadio C; en el caso de edoxabán y rivaroxabán solo se puede usar en el estadio A, con contraindicación para la puntuación de Chlid-Pugh B y C.

**Enfermedad renal:** Hasta el 7 % de los pacientes con diversos grados de enfermedad renal crónica pueden tener fibrilación auricular; este porcentaje aumenta hasta el 27 % en los pacientes en terapia de reemplazo renal. En algunos estudios, la enfermedad renal crónica se comporta como un factor independiente relacionado con un mayor riesgo de eventos trombóticos, al mismo tiempo que el deterioro de la función renal favorece la acumulación de medicamentos anticoagulantes y aumenta el número de complicaciones hemorrágicas. Así, a medida que se profundiza el deterioro de la función renal se desvanece el beneficio de la anticoagulación, con un aumento significativo de las complicaciones hemorrágicas que representan hasta el 6 % de las causas de muerte en esta población. Por ello, se debe establecer claramente el riesgo de embolia, clarificar el riesgo de sangrado y mediante la estratificación del deterioro renal seleccionar la mejor alternativa para la anticoagulación. Es necesario tratar y controlar la hipertensión arterial, que puede ser de difícil manejo en los estadios avanzados; además en lo posible, se debe procurar los accesos vasculares guiados por imagen y ajustar juiciosamente el uso de HNF y HBPM al peso del paciente. El grado de compromiso renal se estratificará, puesto que los estudios primarios de los DOACs excluyeron sistemáticamente

a pacientes con tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) por ecuación de Cockcroft y Gault <30 mL/min y hasta 25 mL/min en el caso de apixabán. Por encima de estos valores el manejo se hace similar a la población general con ajustes en algunos casos, ver **Tabla 3**. Para los pacientes con TFGe <30 mL/min sin diálisis, el uso de anticoagulantes es más restringido; hay escasez de datos suficientes, la evidencia disponible es divergente y controversial, y la gran mayoría de la información proviene de pequeños estudios retrospectivos y datos de farmacocinética. Las recomendaciones en este grupo están basadas en la opinión de expertos. En terapia de reemplazo renal, la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K para los pacientes con FA no asociada a estenosis mitral o prótesis mecánica aumenta de manera significativa las complicaciones hemorrágicas, incluso los datos sugieren un aumento del ACV isquémico. El comportamiento farmacocinético del apixabán en un grupo pequeño de pacientes en diálisis permitió la aprobación para su uso; un estudio retrospectivo que comparó la seguridad y eficacia de estos medicamentos frente a Warfarina en los pacientes en hemodiálisis sugiere que a la dosis de 5 mg cada 12 horas el riesgo hemorrágico fue menor, con una menor presentación de ES. Datos recientes provenientes de la comparación entre apixabán y no anticoagular a los pacientes en hemodiálisis sugieren que apixabán aumenta el riesgo de hemorragias, y no se observaron diferencias en la prevención de los eventos embólicos. La anticoagulación en terapia de reemplazo renal es bastante controvertida, su decisión debe incluir profesionales familiarizados con la complejidad de este escenario y la opinión y deseos del paciente y la familia informada.

**Combinación de anticoagulantes y antiagregantes:** entre el 5 a 15 % de los pacientes con indicación de anticoagulación oral a largo plazo por FA tendrá la necesidad de combinación con terapia antiagregante dual, en la gran mayoría de casos en el marco de revascularización coronaria percutánea tras un síndrome coronario agudo. Las guías de práctica clínica recomiendan para los pacientes con indicación de antagonistas de vitamina K (FA asociada a prótesis mecánica por ej.) tratamiento triple con Warfarina, ASA y clopidogrel durante 6 meses. Después, se considerará la anticoagulación oral más ASA o clopidogrel durante los otros 6 meses, y al cumplir un año desde la revascularización se recomienda mantener solo la anticoagulación oral. En caso de alto riesgo hemorrágico, la triple terapia se puede limitar a 1 mes luego de la revascularización, para después continuar el tratamiento doble (anticoagulación oral más ASA o clopidogrel) hasta un año y, al cumplir este plazo, continuar solo con la anticoagulación.

La guía propone modificar la dosis de antagonista de la vitamina K en búsqueda de un objetivo de INR en los valores inferiores del rango recomendado. En los últimos años se han publicado varios ensayos clínicos de asignación aleatoria para los diferentes DOACs, aunque con diferencias en sus modelos experimentales y tiempos de combinación, conceptualmente estos ensayos han demostrado que la combinación de un DOAC con un solo antiagregante (usualmente clopidogrel) es una estrategia segura y efectiva con similares tasas de eventos embólicos y trombóticos, y consistentemente con un menor riesgo de sangrado. Por ello, las guías más recientes recomiendan en el caso de triple terapia en el contexto de síndrome coronario agudo, continuar con esta combinación por una semana y luego solo ofrecer anticoagulación con un inhibidor P2Y12, preferentemente clopidogrel, hasta completar un año. En el caso de pacientes revascularizados en el marco de síndrome coronario crónico, la triple terapia se extenderá por una semana, luego anticoagulación oral y clopidogrel por seis meses, y a partir de entonces continuar solo la medicación anticoagulante. Los inhibidores potentes del receptor P2Y12 no se han evaluado de forma representativa en estos ensayos, por ahora no tiene evidencia suficiente que respalde su seguridad y eficacia en este escenario específico, aunque algunas guías los recomiendan de manera indistinta. En los pacientes con alto riesgo hemorrágico por cálculo de escala de HAS-BLED >3, la guía pide considerar ajuste de la dosis de anticoagulante de acción directa a la mínima que haya demostrado efectividad en la prevención de eventos embólicos en FA mientras se combine con antiagregación plaquetaria para mitigar el riesgo de sangrado.

**FA postoperatoria:** (generalmente autolimitada) se manifiesta tras cirugía mayor, típicamente cardíaca, aunque puede presentarse luego de cirugía torácica; y menos probable en otro tipo de operaciones, en pacientes que estaban en ritmo sinusal antes de la cirugía y no tenían antecedentes de la arritmia. Está mediada por varios factores agudos, entre ellos la inflamación, estrés auricular oxidativo, tono simpático aumentado, alteraciones electrolíticas y sobrecarga de volumen que pueden interactuar con un sustrato preexistente. La evidencia disponible para su tratamiento es escasa, pero las recomendaciones son similares para los pacientes con FA en otros escenarios. Tradicionalmente la Warfarina es el anticoagulante de elección en los pacientes con FA luego del implante de prótesis biológicas, no obstante, información reciente apoya el uso de rivaroxabán como alternativa para la anticoagulación de estos pacientes.

**Anticoagulación luego de cardioversión o ablación de FA:** los pacientes sometidos a control del ritmo, ya sea por medio de cardioversión farmacológica, eléctrica o ablación experimentan un aumento del riesgo de ES y ACV, especialmente si no recibían tratamiento anticoagulante previamente. Este riesgo es dependiente del tiempo; así, es bastante bajo para los pacientes con una duración de la FA documentada menor de 12 horas y aumenta con un periodo de duración mayor a 12 horas y especialmente si es mayor de 24 horas. En ocasiones es difícil determinar la duración exacta de la fibrilación auricular, puesto que muchos pacientes tendrán presentaciones asintomáticas de la misma; en caso de desconocer este periodo se asumirá como una FA de duración mayor a 24 horas y se indicará la anticoagulación peri-cardioversión. La anticoagulación se puede ofrecer con Warfarina o DOACs durante tres semanas previas al procedimiento y por cuatro semanas después del mismo; la duración más allá de este periodo dependerá del riesgo de embolia estimado por la escala de CHA2DS2-VASc, como se explicó con anterioridad. En el caso de ablación de FA se puede anticoagular con Warfarina o DOACs y el periodo mínimo de anticoagulación será de 8 semanas luego de la ablación, y su extensión más allá de este periodo como se indicó en la cardioversión.

**Falla terapéutica:** algunos pacientes pueden presentar ACV y ES a pesar del uso de anticoagulación estándar. Algunos factores como la disfunción y dilatación auricular izquierda con eco-contraste espontáneo, bajas velocidades en la orejuela izquierda, bajo tiempo en rango terapéutico con Warfarina u omisiones en la toma de DOACs pueden explicar este fenómeno. No hay claridad sobre la conducta más apropiada en este caso. No hay datos fuertes que recomienden el camino en estos casos; algunas sugerencias desde los expertos incluyen, para los pacientes con rango subterapéutico del INR al momento del evento, investigar potenciales causas, entre ellas la adherencia, o las interacciones con otros medicamentos o alimentos; como alternativa cambiar a DOACs si no hay contraindicación para este. Para los pacientes que presentan eventos con DOACs de dos dosis diarias, se debe considerar el cambio a DOACs de una sola dosis diaria. Si se presenta el evento en tratamiento con DOAC de una sola toma diaria considerar el paso a Warfarina. El lector debe tener claro que, aunque son razonables, ninguna de estas alternativas tiene beneficio clínico probado.



**Inicio o reinicio de anticoagulación luego de un ACV isquémico o hemorrágico:** gran incertidumbre rodea esta decisión clínica. La perspectiva del cardiólogo apunta a un reinicio temprano, lo antes posible; por otro lado, el neurólogo clínico en general prefiere esperar. Por ello la decisión debe ser altamente individualizada y con la evolución clínica multidisciplinaria para aproximarse al momento más oportuno. El tamaño del ACV y el grado de compromiso clínico sumado a otros factores como la hipertensión, la presencia de trombo en la aurícula, la transformación hemorrágica y la edad del paciente, son factores que contribuyen a la hora de tomar decisiones. Usualmente las lesiones extensas o el gran compromiso clínico sugieren el control topográfico previo al reinicio de la anticoagulación.

## Conclusiones

La FA es la arritmia de significado clínico más importante, por lo tanto, los médicos deben familiarizarse con sus diagnósticos y las principales estrategias terapéuticas. En todos los pacientes independientemente de su presentación clínica deberá valorarse el riesgo embólico, puesto que la anticoagulación, cuando está indicada, es por ahora la única intervención con efecto consistente en la supervivencia de los pacientes. El cuidado de los pacientes con fibrilación auricular debe estar a cargo de un grupo interdisciplinario familiarizado con sus dilemas clínicos más frecuentes.

## Bibliografía

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax J, 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). *European Heart Journal*. 2020;42(5):373-498.
2. Chao TF, Liu CJ, Wang KL, et al. Using the CHA2DS2-VASc score for refining stroke risk stratification in 'low-risk' Asian patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64:1658.
3. Lip GY, Lane DA. Bleeding risk assessment in atrial fibrillation: observations on the use and misuse of bleeding risk scores. *J Thromb Haemost* 2016; 14:1711.
4. Dentali F, Riva N, Crowther M, et al. Efficacy and safety of the novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Circulation* 2012; 126:2381.



# Capítulo 29

---

**Jair Enrique Palacios Mena**  
Residente de Medicina Interna,  
Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.



## Introducción

La espirometría es el examen más útil, de fácil acceso y ampliamente disponible para la valoración de la función pulmonar. Evalúa el volumen de aire espirado en función del tiempo, luego de inspiración máxima. Es un instrumento de gran ayuda en el estudio de enfermedades que afectan el tracto respiratorio, aporta información relevante en el diagnóstico, clasificación y seguimiento, y tiene poca variabilidad y buena reproducibilidad cuando se realiza de forma adecuada. Las variables espirométricas se encuentran validadas en distintas poblaciones, son fácilmente medibles, e interpretables. El tamizaje con espirometría en la población general continúa siendo controversial. El volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) y la capacidad vital forzada (CVF) son variables que predicen mortalidad por todas las causas, independiente del consumo de tabaco; y ayudan a identificar un grupo de fumadores con alto riesgo de cáncer de pulmón, sin embargo, hoy en día no se dispone de información que sustente el tratamiento farmacológico y la mejoría en los desenlaces en pacientes asintomáticos. Por esto, las sociedades científicas de forma contundente recomiendan no realizar de forma rutinaria espirometría a menos que el paciente tenga factores de riesgo para neumopatía y/o se encuentre sintomático.

## Bases fisiológicas de la espirometría (mecánica respiratoria)

El ciclo respiratorio se constituye por la fase inspiratoria, la cual se da de manera activa, es decir, requiere de la participación muscular, especialmente el diafragma, para generar la presión subatmosférica que permite la entrada de aire al tracto respiratorio; y por una fase espiratoria, de duración mayor, que en situación de reposo se da de forma pasiva, producto del retroceso elástico de la pared torácica y el tejido pulmonar. De manera intrínseca la vía aérea ofrece resistencia al flujo de aire, determinado en un 80 % por el diámetro de los conductos y el restante 20 % por la fricción entre los tejidos durante la expansión pulmonar. Cuando se practica una espirometría se obtienen valores de VEF1, CVF, y las curvas de volumen tiempo y flujo volumen, resultado de la interacción entre las variables antes descritas (retroceso elástico pulmonar, resistencia vía aérea). Partiendo de la capacidad pulmonar total (CPT) se solicita al individuo exhalar; la fase inicial, cercano al 20 % de la CVF, es dependiente del esfuerzo, (espiración forzada), es decir,

que a medida que aumenta la participación de músculos abdominales e intercostales aumenta el flujo de aire hacia el exterior; no obstante, conserva independencia de la actividad de los músculos respiratorios durante el resto de la espiración (80 % restante), explicado por el fenómeno de compresión dinámica, en el cual al aumentar el esfuerzo espiratorio se da un aumento en la presión alveolar secundario al aumento de la presión intrapleurales y retroceso elástico pulmonar, pero simultáneamente se incrementa la presión alrededor de la vía aérea, para dar como resultado la anulación del efecto neto sobre el flujo espiratorio en un punto determinado como punto de presiones iguales. Este fenómeno de compresión dinámica ocurre normalmente en el paciente sano y se magnifica en la condición de morbilidad, es dependiente de presión intrapleurales (que se modificada por el esfuerzo espiratorio, en esa parte inicial de la curva flujo volumen), el retroceso elástico pulmonar, y la rigidez del árbol traqueobronquial. Lo anterior explica por qué las enfermedades como el enfisema pulmonar, el asma y la bronquitis crónica comparten un fenotipo obstructivo en la espirometría, a pesar de que difieren significativamente en la fisiopatología.

## Indicaciones y contraindicaciones

La espirometría es una herramienta de fácil acceso y con un bajo costo, su utilidad radica en la capacidad de evaluar la mecánica respiratoria, cuenta con un amplio margen de indicaciones y contraindicaciones (la gran mayoría relativas). A continuación, se describen en la **Tabla 1** algunas indicaciones y contraindicaciones más comunes para este estudio:

Indicaciones	Contraindicaciones
Evaluación de signos, síntomas o resultado de laboratorio anormal	Infarto agudo de miocardio en la primera semana (absoluta)
Evaluar el impacto fisiológico de una enfermedad	Hipertensión arterial grave o Hipotensión (absoluta)
Tamizaje de enfermedad pulmonar en pacientes con factores de riesgo	Hipertensión pulmonar no controlada (absoluta)
Evaluar respuesta terapéutica a una intervención	Falla cardíaca no compensada (absoluta)
Evaluación pronóstica	Infección o cirugía de senos paranasales, oído medio (relativa)
Evaluación del riesgo preoperatorio	Cirugía abdominal, cerebral o torácica en las primeras 4 semanas (relativa)
Monitoreo de enfermedad	Cirugía ocular en la primera semana (relativa)
Programa de rehabilitación	Aneurisma cerebral (relativa)
Investigación	Sospecha o documentación de infección potencialmente transmisible por ej: tuberculosis (relativa)

**Tabla 1.** Indicaciones y contraindicaciones de la espirometría.

**Nota:** Adaptado de: Estandarización de la espirometría 2019, actualización del documento técnico oficial de la Sociedad Americana del tórax y Sociedad Respiratoria Europea.

## Parámetros respiratorios obtenidos en la espirometría

La ejecución de la espirometría en nuestro medio estará guiada por terapeuta respiratorio. En un principio un individuo en posición sedente, con nariz ocluida, se solicita respirar por una boquilla que conecta a un sistema que cuantifica el flujo inspiratorio, espiratorio, el volumen de aire y el tiempo. Se realizan múltiples intentos, todos con grado variable de esfuerzo. El volumen de aire expulsado en el primer segundo, a partir de CPT, es el VEF1, (en la curva volumen-tiempo corresponde a la porción más susceptible a los cambios en la resistencia de las vías aéreas). En condiciones normales más del 70 % de la CVF es expulsada en el primer segundo (VEF1/CVF >70 %). El volumen de aire que no alcanza a abandonar el pulmón es llamado volumen residual. Para el reporte final se toma en cuenta la mejor prueba, y en relación con la gráfica de presión-volumen y flujo-volumen se escoge la curva en la que CVF y el VEF1 son mayores. Otras variables como flujo espiratorio forzado (FEF) 25-75 % entre otras, que

brindan información acerca de la dinámica respiratoria en vía aérea de mediana y pequeña envergadura, son medidas de forma rutinaria por el espirómetro; sin embargo, dada la poca sensibilidad y especificidad para identificar alteraciones de vía aérea terminal, así como la gran variabilidad en sus resultados, poco aportan en la toma de decisiones clínicas. Finalmente, el paciente es sometido a prueba con broncodilatador, en la cual se administra salbutamol 200-400 mcg, o en su defecto bromuro de ipratropio 160 mcg, o ambos; y 10 a 15 minutos después se repite la prueba (en caso de anticolinérgicos 35-45 minutos posterior). Los resultados obtenidos se comparan con los resultados basales, para evaluar valores absolutos y porcentaje de cambio, este último estimado en menos de 10 % en la población general. La respuesta broncodilatadora es positiva cuando la CVF o el VEF1, o ambos, alcanzan una diferencia de 200 ml o más, con respecto al valor basal, y esto debe representar más del 12 % de este.

## Calidad de la espirometría

La espirometría es una ayuda diagnóstica, cuya práctica requiere de personal entrenado, además de un equipo calibrado. El objetivo primordial durante el procedimiento es obtener el resultado más cercano posible a la realidad de la condición clínica del paciente, y para esto se requiere cooperación entre el sujeto y el examinador, con el fin de lograr una técnica y esfuerzo respiratorio adecuados.

Cada intento realizado debe evaluarse bajo los criterios de una maniobra adecuada (criterios de aceptabilidad y reproducibilidad), que se resumen de forma simple en:

1. Un equipo de espirometría que se encuentre calibrado y funcione adecuadamente.
2. El individuo realizó un esfuerzo máximo, con un inicio espiratorio rápido, y logró expulsar todo el aire posible sin observarse interrupciones en la fase espiratoria final.
3. El trazo de las curvas es continuo y no se observan artefactos (cierre glótico, tos).
4. Para pacientes adultos la prueba debe tener una duración de al menos 6 segundos (un tiempo inferior aceptable en algunas enfermedades restrictivas, paciente joven y baja talla).
5. El paciente debe realizar tres maniobras adecuadas, con una diferencia no superior a 5 % o 150 ml de volumen de aire, en las mediciones de CVF y VEF1, entre intentos.

## Interpretación y aplicación clínica de la espirometría

Es de recordar que la espirometría no realiza diagnóstico clínico, por el contrario, propende por la identificación de problemas de la vía respiratoria, evaluar la magnitud de estos y clasificarlos en patrones. La recomendación más importante para la interpretación de la espirometría es ser sistemáticos y a continuación se ilustra, en 4 sencillos pasos, cómo aproximarse a sus resultados:

### Paso 1. Información demográfica del paciente (referencia)

Es de gran importancia para el adecuado análisis de resultados tener valores de referencia adecuados. El estudio PURE (*Prospective Urban Rural Epidemiology*) que incluyó

153.996 pacientes sanos, con IPA (índice paquete año) menor a 5, de 17 países; observó una amplia variación en la función pulmonar. Es así como al comparar con individuos residentes en Europa o Norte América, los residentes en sudeste asiático tenían valores de VEF1 inferiores hasta en un 31 %, ajustado por edad, sexo y estatura. De referencia para Latinoamérica el estudio PLATINO (*Treatment of chronic obstructive pulmonary disease in 5 Latin American Cities*), realizado en 5 ciudades de diferentes países de sur y norte América, evaluó la prevalencia y la mortalidad atribuible a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Información completa, incluida la espirometría, se obtuvo en 963 personas en São Paulo, 1.173 en Santiago, 1.000 en Ciudad de México, 885 en Montevideo, y 1.294 en Caracas. En este estudio no se incluyeron pacientes colombianos, sin embargo, sus resultados son lo más parecidos a la realidad étnica de nuestro país. En 2010, los doctores María Ximena Rojas y Rodolfo José Dennis, en la ciudad de Bogotá, reclutaron 534 sujetos de ambos sexos, entre 18 y 65 años, y evaluaron el rendimiento de los modelos disponibles para interpretación de espirometría, y encontraron ser válidos en esta población los modelos: Crapo para capacidad vital forzada (CVF) en hombres; Pérez-Padilla, para CVF en mujeres y para la relación con el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1 /CVF) en ambos grupos, y los de Hankinson para mexicano-americanos para todos los parámetros en ambos sexos.

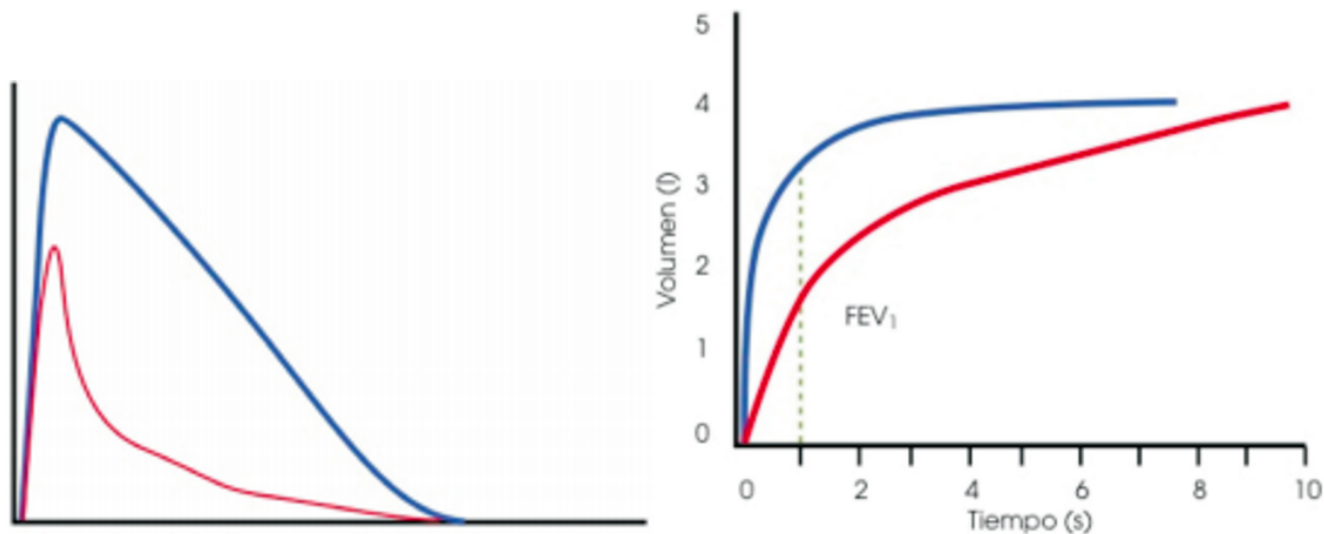
### Paso 2. Aceptabilidad y reproducibilidad del patrón (explicado previamente)

### Paso 3. ¿Es el patrón obstructivo, restrictivo, normal o mixto?

Se sabe por referencia del estudio SPIROMICS (*SubPopulations and Intermediate Outcome Measures In COPD Study*), cómo muchos de nuestros pacientes, que finalmente se diagnostican con EPOC, en la fase temprana de la enfermedad podrían no manifestar obstrucción en la espirometría, lo que obliga a considerar alternativas diagnósticas y de tratamiento, sin conocer el impacto pronóstico. Caso contrario ocurre en los pacientes con asma, donde una espirometría normal no descarta la enfermedad; y en el escenario de alta sospecha se debe repetir durante los episodios de enfermedad, o sin uso de terapia controladora. Sin embargo, dada la baja especificidad de los síntomas, hoy se sabe que no es posible el diagnóstico de estas entidades sin una espirometría.

En los pacientes cuyo resultado arroje una relación VEF1/CVF <0,7, pre y/o post broncodilatador, se considera que existe obstrucción al flujo aéreo. En la curva volumen tiempo se observa un desplazamiento hacia la derecha, disminución de la pendiente y se alcanzará de forma tardía la meseta. En la curva flujo volumen, se encuentra disminución del flujo espiratorio pico, la fase espiratoria se tornará cóncava por la obstrucción al flujo y finalizará con una pendiente casi paralela al eje de las X. Las entidades clínicas representativas de este escenario son el asma y la EPOC; cada una de estas con particularidades en la espirometría que orientan hacia el diagnóstico. En el caso de asma, es característica la variabilidad en la obstrucción al flujo aéreo, que con el tiempo se hace persistente; entre mayor variación, más probable el diagnóstico de asma. Para objetivar esta característica, se usa la prueba de reversibilidad con broncodilatador, donde la mejoría de las variables medidas (>200 ml y >12 % del predicho) respecto al valor basal permiten

confirmar el diagnóstico, sin que esto sea exclusivo de esta condición, puesto que en pacientes con EPOC y VEF1 muy bajo podría también ocurrir. La probabilidad de obtener un resultado positivo en esta prueba aumenta cuando suspendemos la terapia broncodilatadora previo al estudio (agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos de acción corta [SABA] 4 horas antes, y los de larga acción [LABA] 15 horas antes). Una diferencia >400 ml y >15 % con respecto al valor basal es altamente sugestivo de asma. En la EPOC, típicamente existe reducción en el valor de VEF1 y CVF, que es persistente en el tiempo y no revierte con el broncodilatador. Cabe mencionar que el fenotipo de asma que describe obstrucción persistente al flujo de aire, en el cual hay remodelamiento de la pared bronquial, podría no diferir de la EPOC en la espirometría, y solo la historia previa de una obstrucción variable y la respuesta al tratamiento esteroideo ayudaría en la distinción de estas condiciones. **Figura 1.**

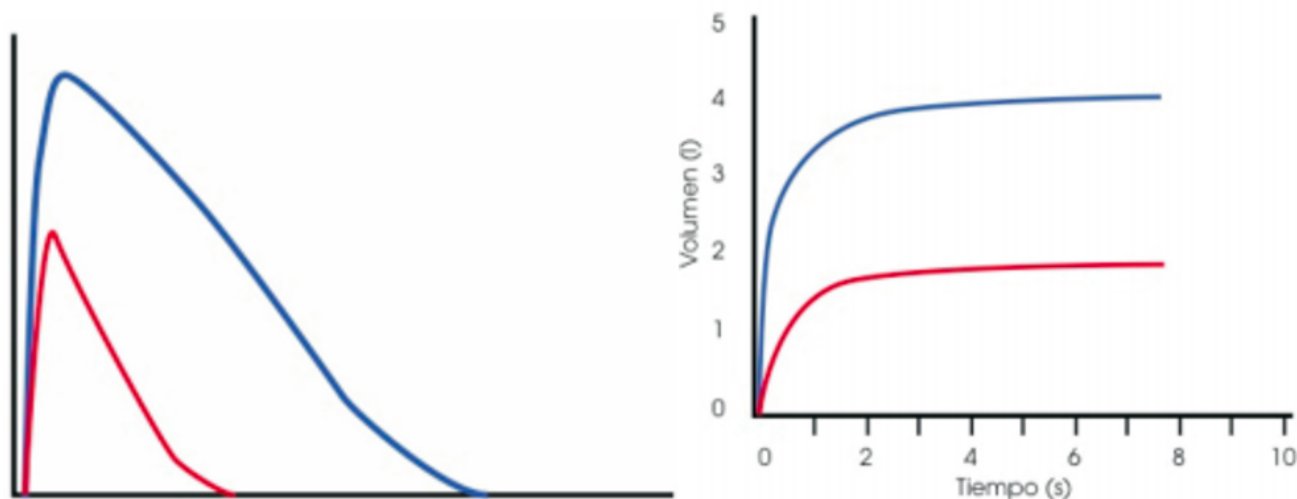


**Figura 1.** Curvas flujo volumen y volumen tiempo obstructivas, comparadas con curvas normales.

**Nota:** Tomado de: Manual de métodos diagnósticos en neumología, Clínica CardioVid, Medellín, Antioquia, Cap 2 págs 15-24.

Cuando los resultados arrojan un patrón restrictivo es porque se observa disminución en la CVF (<80 %), y se conserva la relación VEF1/CVF dentro límites normales (>0,7). En la curva flujo volumen se observa disminución de su tamaño y esta será directamente proporcional a la magnitud de la restricción. Las entidades que cursan con este patrón espirométrico son todas aquellas que afectan el funcionamiento de la bomba respiratoria como un todo o alguno de sus componentes, ejemplos de esto son la obesidad, las enfermedades neuromusculares, alteraciones anatómicas de la caja torácica etc. Para confirmar la existencia de restricción, debe apoyar la medición de volúmenes pulmonares.

En ocasiones se puede observar que la reducción en CVF se acompaña de reducción en el índice de Tiffenau (epónimo dado a la relación VEF1/CVF). Esto es lo que se conoce como patrón mixto, y puede observarse en pacientes con enfermedades obstructivas puras, o en verdaderos trastornos mixtos (obstructivas y restrictivas simultáneas), como por ejemplo asma o EPOC en presencia de cifoescoliosis, secuelas de tuberculosis o paquipleuritis. Una buena forma de orientar el diagnóstico es solicitar la medición de volúmenes pulmonares. El aumento del volumen residual en un paciente con trastorno mixto en la espirometría debe orientar hacia la posibilidad de una enfermedad obstructiva pura; cuya probabilidad aumenta si hay hallazgos en la imagen de tórax que sugiera atrapamiento aéreo, o existe mejora de la CVF con la terapia broncodilatadora. **Figura 2.**

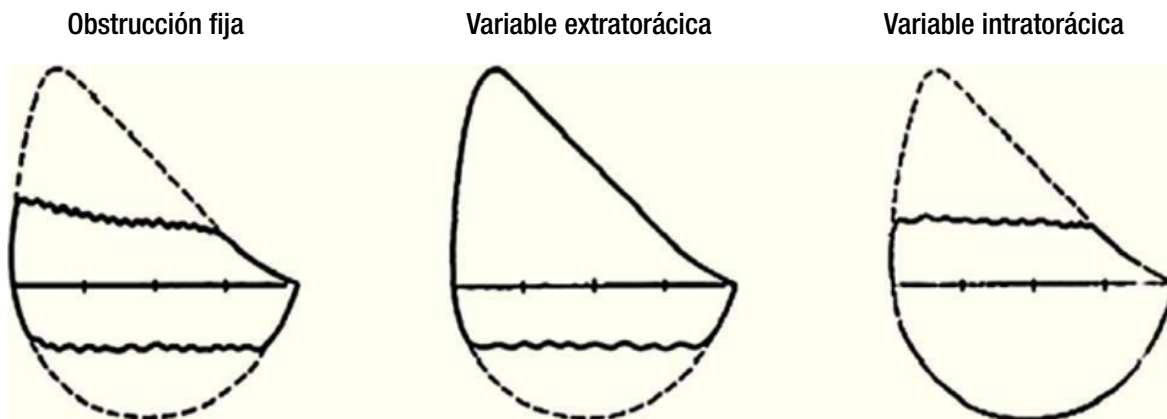


**Figura 2.** Curva flujo-volumen y volumen tiempo.

**Nota:** Tomado de: Manual de métodos diagnósticos en neumología, Clínica CardioVid, Medellín, Antioquia, en restricción Cap 2 págs 15-24.



Por último, y no por esto menos importante, la espirometría es útil en la evaluación de lo que se conoce como obstrucción de la vía aérea superior (OVAS), que se evalúa mejor en la curva flujo volumen, donde se puede observar aplanamiento de la fase espiratoria, inspiratoria o ambas, según si la obstrucción es fija o variable, intra o extratorácica. **Figura 3.**



**Figura 3.** Patrones de la curva flujo-volumen sugestivos de obstrucción de vía aérea alta.

**Nota:** Adaptado de: F. García-Río et al, Normativa SEPAR Espirometría, Arch Bronconeumol. 2013;49(9):388–401.

#### Paso 4. ¿Qué tan severo es el defecto?

En las **Tablas 2 y 3** se describe la clasificación de la severidad de la obstrucción y restricción al flujo aéreo respectivamente.

Gravedad de la obstrucción	VEF1 % del predicho
Leve	>70 %
Moderada	60-69 %
Moderadamente severa	50-59 %
Severa	35-49 %
Muy severa	<35 %

**Tabla 2.** Clasificación de la severidad de la obstrucción al flujo aéreo.

**Nota:** Adaptado de: Manual de métodos diagnósticos en neumología, Clínica CardioVid, Espirometría y curva flujo volumen, Cap 2 págs 15-24.

Gravedad de la restricción	% del predicho CVF
Leve	65-80 %
Moderada	50-64 %
Moderadamente grave	35-49 %
Grave	<35 %

**Tabla 3.** Clasificación de la severidad de la restricción al flujo aéreo.

**Nota:** Adaptado de: Manual de métodos diagnósticos en neumología, Clínica CardioVid, Espirometría y curva flujo volumen, Cap 2 págs 15-24.

## Conclusión

La espirometría es un estudio donde el esfuerzo respiratorio realizado por el paciente es fundamental; debe ser guiado, por lo que su rendimiento estará sujeto a la adecuada interacción entre el fisioterapeuta y el individuo. Dado su bajo costo, amplia disponibilidad y facilidad en la interpretación se ha convertido en una herramienta muy útil, y de primera línea en el estudio de la enfermedad pulmonar, con un gran valor diagnóstico y pronóstico. La interpretación exige conocer las debilidades y fortalezas del estudio, al recordar que en algunos grupos etarios como ancianos o pacientes menores de 45 años el índice de Tiffenau (VEF1/CVF) tiende a sobreestimar o infraestimar los resultados. La lectura sistemática de este estudio permite un mejor aprovechamiento y facilita la toma de decisiones clínicas.

## Glosario de términos

- Capacidad vital forzada (CVF): cantidad aire expulsado de los pulmones posterior a una inspiración máxima.
- Capacidad pulmonar total (CPT): máximo volumen de aire que puede albergar el pulmón. Está compuesto por el volumen corriente, volumen de reserva inspiratorio y espiratorio, y volumen residual.
- Volumen residual (VR): volumen de aire que alberga el pulmón luego de una maniobra de espiración forzada.
- Flujo espiratorio forzado (FEF): es el flujo espiratorio obtenido a diferentes valores de capacidad vital forzada, posterior a una maniobra de capacidad pulmonar total.
- Volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1): volumen de aire expulsado en el primer segundo de la espiración, a partir de la CPT.
- SABA ( $\beta$ 2 agonista de acción corta).
- LABA ( $\beta$ 2 agonista de acción larga).

## Bibliografía

1. Graham BL, MD, et al, Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019 Oct 15;200(8):e70-e88.
2. Surya P. Bhatt, MD, et al Discriminative Accuracy of FEV1:FVC Thresholds for COPD-Related Hospitalization and Mortality *JAMA* 2019;321(24).
3. Menezes, Ana MD et al, The PLATINO study, *International Journal of COPD* 2017;12 1491–1501.
4. Londoño Trujillo, Dario, MD, Uso e interpretación de la espirometría Convenio 519 de 2015, Bogotá D.C. Agost del 2016.
5. F. García-Río et al, *Espirometría, Arch Bronconeumol.* 2013;49(9):388–401.
6. Barnes, Thomas A MD, Fromer, Len MD, Spirometry use: detection of chronic obstructive pulmonary disease in the primary care setting, *Clinical Interventions in Aging* 2011;6 47–52.
7. Rojas, María Ximena MD, et al. Valores de referencia para parámetros de espirometría en la población adulta residente en Bogotá, D. C., Colombia, *Biomédica* 2010;30:82-94.
8. Don Hayes Jr MD, et al, The Physiologic Basis of Spirometry, *Respir Care* 2009; Vol 54(12):1717–1726.
9. Naberan, Karlos, MD et al, Utilización de la espirometría en el diagnóstico y tratamiento de la EPOC en atención primaria, *Arch Bronconeu.* 2006;42(12):638-44.
10. M. Araya B. et al., *Espirometrías en un estudio epidemiológico de campo Rev Chil Enf Respir* 2005; 21: 155-163.
11. Feyrouz Al-Ashkar, MD, et al, interpreting pulmonary function tests: recognize the pattern, and the diagnosis will follow *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2003 Oct;70(10):866, 868, 871-3, passim.
12. Ortega Jaramillo, Héctor MD, *Manual de métodos diagnósticos en neumología, Clínica CardioVid, Espirometría y curva flujo volumen, Cap 2 págs 15-24.*
13. Woodruff PG, Barr RG, MD et al, SPIROMICS Research Group. Clinical Significance of Symptoms in Smokers with Preserved Pulmonary Function. *N Engl J Med.* 2016 May 12;374(19):1811-21.
14. 2021 Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD. Último acceso 25 enero 2021. Disponible en <https://goldcopd.org/2021-gold-reports/>
15. Global strategy for asthma management and prevention. (2020 update). último acceso 29 enero 2021. Disponible en línea en: <https://ginasthma.org/>
16. Menezes AM, MD et al, PLATINO Team. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet.* 2005 nov 26;366(9500):1875-81.



OFERTA DE  
**EDUCACIÓN** CONTINUA **2021**

Tu desarrollo profesional permanente  
hace parte de esta red de conocimiento  
de 150 años



**UNIVERSIDAD  
DE ANTIOQUIA**

Facultad de Medicina